

Institut
d'Investigació Sanitària
Illes Balears



Col·legi Oficial de Metges
Illes Balears



Funciones de la Comisión de Investigación.

Tipos de estudios

I CURSO DE BIOÉTICA IdISBa PARA INVESTIGADORES



**Govern
de les Illes Balears**

Hospital Son Llàtzer

Dra Esther Cardo

**Neuropediatra Hospital Son Llàtzer
Secretaria CI Son Llàtzer y miembro del CEI-IB.**



Índice

- Funciones CI
- Investigación: Tipos de estudios
 - Metodológico; glosario
 - Ensayos Clínicos
 - Regulatorio
 - Requisitos y actualización regulación



Funciones de la Comisión de Investigación.

Funciones de La Comisión de Investigación



- **Asesorar y orientar** a los investigadores en los **aspectos metodológicos o prácticos** para la planificación y realización de proyectos de investigación.
- Ponderar la **pertinencia y la calidad de los proyectos** de investigación que se lleven a cabo en el Hospital o por personal adscrito al mismo.
- Evaluar la **idoneidad del equipo investigador**. Se valorará su capacidad investigadora, los resultados de proyectos previos y la factibilidad de la investigación en función de sus obligaciones asistenciales.
- Conocer las **fuentes de financiación** con que cuenta la investigación para su realización, así como los recursos adicionales que se requieran.



Funciones de La Comisión de Investigación

- Realizar el **seguimiento de los proyectos de investigación**, del informe final y de las publicaciones a que haya dado lugar. Proponer la suspensión de la investigación que no se realice según el protocolo previsto.
- Velar para que la investigación que se realiza con personas cuente con una **aprobación previa del Comité Ético de Investigación Clínica**.
- Velar por la **confidencialidad de los datos** que se manejan y por el cumplimiento de la Ley Orgánica de Protección de Datos.



Investigación. Tipo de estudios

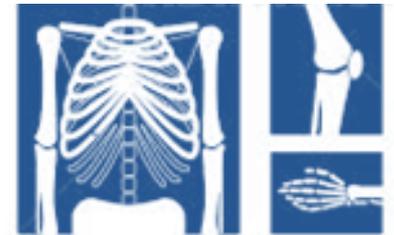


¿Cómo estudiamos en humanos...

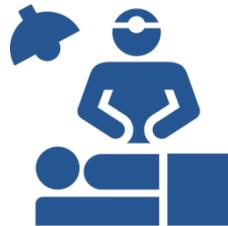
... si un nuevo fármaco es eficaz?

... si una técnica quirúrgica es mejor que otra?

... si vacunar previene una enfermedad?



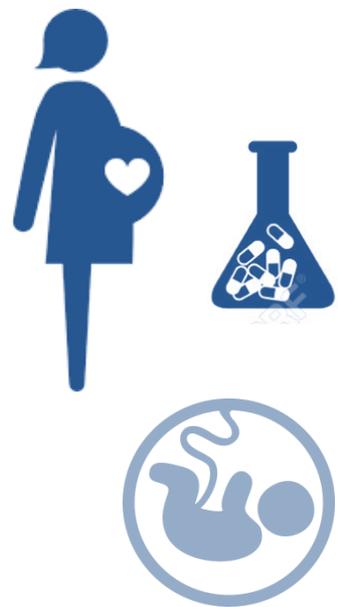
Vs.





¿Cómo estudiamos en humanos...

- ... si un fármaco tiene un determinado efecto adverso?
- ... si un fármaco es teratógeno?
- ... si una prueba diagnóstica es útil?



Tipos de Estudio : Diseño

- ❑ Según la manipulación de La **VARIABLE** que se quiere investigar
 - ❑ No hay manipulación **ESTUDIOS DE OBSERVACIÓN**
 - ❑ Sin hipótesis: **Estudios descriptivos**
 - ❑ Con hipótesis: **Estudios analíticos**
 - ❑ Si hay manipulación: **ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN (EXPERIMENTALES)**
- ❑ Según el **Seguimiento**
 - ❑ Estudios con seguimiento
 - ❑ No Longitudinales
 - ❑ Longitudinales
 - ❑ Estudios Transversales

Tipos de Estudio: Diseño



- ❑ Según la ocurrencia de la información respecto al inicio del estudio
 - ❑ **ESTUDIOS PROSPECTIVO**
 - ❑ El efecto sucede tras el inicio del estudio
 - ❑ **ESTUDIOS RETROSPECTIVOS**
 - ❑ El efecto se ha producido cuando se inicia el estudio
- ❑ Según el sentido
 - ❑ Hacia delante (desde la exposición hasta el efecto) **ESTUDIOS DE COHORTE**
 - ❑ Hacia atrás (desde el efecto hasta la exposición) **CASOS Y CONTROL**
 - ❑ Sin sentido **ESTUDIOS TRANSVERSALES**

Diseños de Investigación



■ ESTUDIOS DE OBSERVACION

■ Diseños básicos

- Estudios de cohortes (“Cohort study”)
- Estudios de casos y control (“Case-control study”)
- Estudios transversales o de corte (“Cross-sectional study”)

■ Diseño híbridos (mezcla de diseños básicos)

- Estudios de cohorte y casos (“Case-cohort study”)
- Estudios de casos y control anidados en una cohorte (“Nested case-control study”)
- Estudios de seguimientos de la prevalencia (“Follow-up prevalence study”)

■ Diseños incompletos:

- Estudios de mortalidad proporcional (“Proportional study”)
- Estudios familiares (“Family study”)
- Estudios ecológicos (“Ecologic study”)
- Serie de casos (“case series”)

Diseños de Investigación

■ ESTUDIOS DE INTERVENCION

■ Experimentales

■ ENSAYOS CLINICOS (“CLINICAL TRIAL”)

■ Comunitarios (“Community trial”)

■ Cuasi experimentales

■ Clínicos

■ Comunitarios

ESTUDIOS EXPERIMENTALES



Un ensayo clínico es una evaluación experimental de una intervención (fármaco, 'producto', técnica diagnóstica o terapéutica) que a través de su aplicación en seres humanos pretende valorar su eficacia y seguridad.

Es un estudio prospectivo que intenta comparar el efecto y el valor de una o más intervenciones, versus un control, en seres humanos con una condición médica.

- **EL INVESTIGADOR PUEDE “CONTROLAR” LA EXPOSICIÓN.**
- **GENERALMENTE INVOLUCRA LA ASIGNACIÓN ALEATORIA A LOS GRUPOS.**
- **ES EL ÚLTIMO PASO PARA DEMOSTRAR UNA HIPÓTESIS CAUSAL.**

¿Qué es un ensayo clínico?



Definición según RD 223/2004:

- Toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.

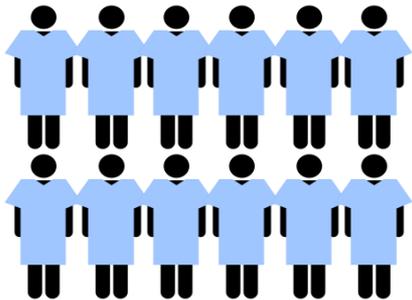
Reglamento (EU) 536/2014 Real Decreto Legislativo 1090/2015

- Estudio clínico que cumpla cualquiera de las siguientes condiciones:
a) se asigna de antemano al sujeto de ensayo a una estrategia terapéutica determinada, que no forma parte de la práctica clínica habitual; b) **la decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir** al sujeto en el estudio clínico, o c) se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo que **van más allá de la práctica clínica habitual.**

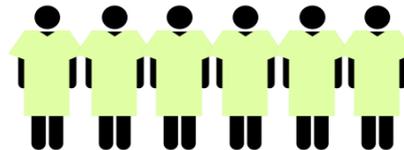
ELEMENTOS CLAVES DEL EC:



MANIPULACIÓN:
Sólo difieren en la
intervención que
estamos
estudiando



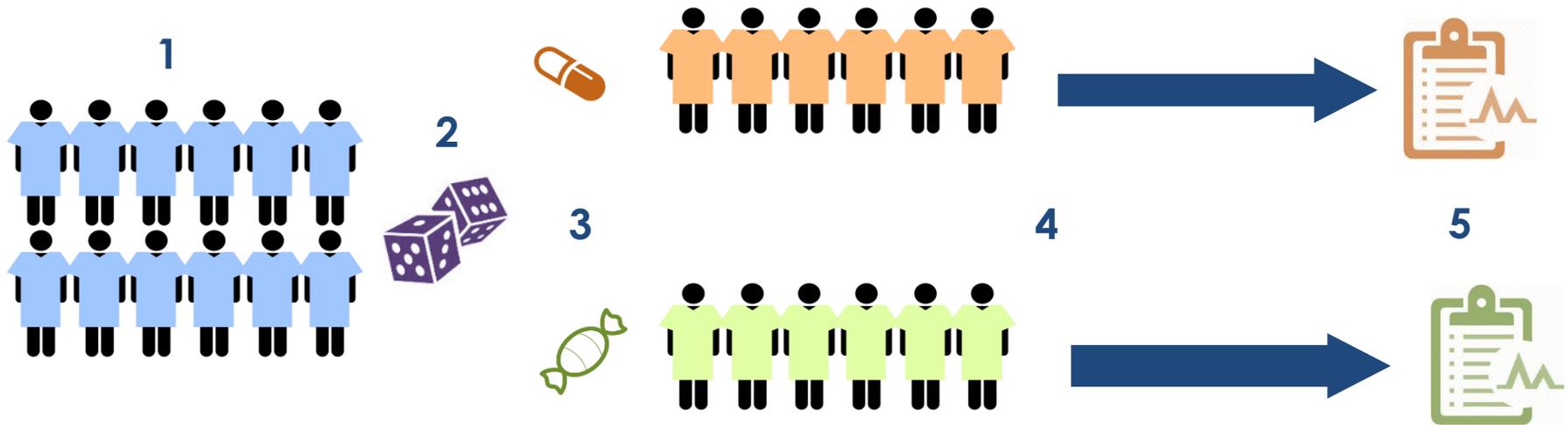
MINIMO DOS GRUPOS
CONTROL VS. INTERVENCIÓN



ALEATORIZACIÓN: Las
poblaciones serán lo
más similares posibles

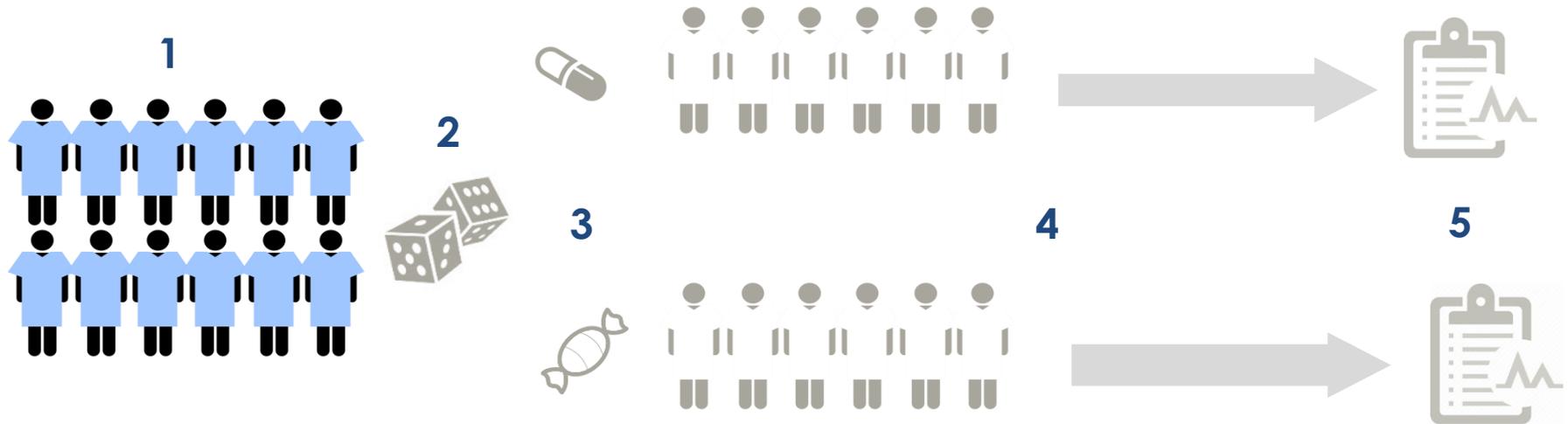
CEGADO: los errores de
observación son
comparables en los dos
grupos

ELEMENTOS CLAVES DEL EC:



- 1.- Pregunta clínica estructurada
- 2.- Aleatorización. Secuencia de aleatorización
- 3.- Enmascaramiento
- 4.- Seguimiento completo
- 5.- Resultados y análisis

1.- PREGUNTA ESTRUCTURADA



| | | |
|----------|----------------------|--------------------------------------------------------------|
| P | POBLACIÓN, PACIENTES | Como describiría los pacientes que quiero estudiar |
| I | INTERVENCIÓN | Que intervención (fármaco) quiero evaluar |
| C | COMPARADOR | Cuál es la principal alternativa a esa intervención? La hay? |
| O | OUTCOME (variable) | Que medida, mejora o efecto espero observar? |

POBLACIÓN para responder **1** pregunta concreta

Minimizar los riesgos de la población a la exposición

1 variable resultado principal.
RELEVANTE

POBLACIÓN: SELECCIÓN DE PACIENTES

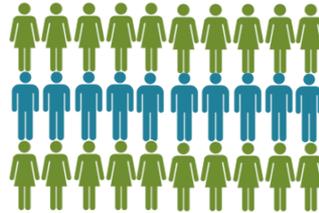
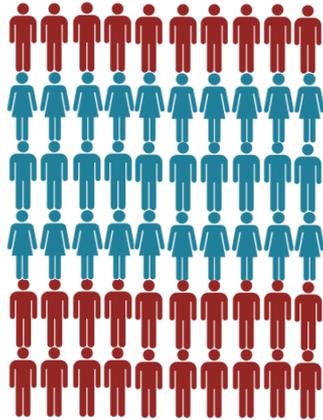
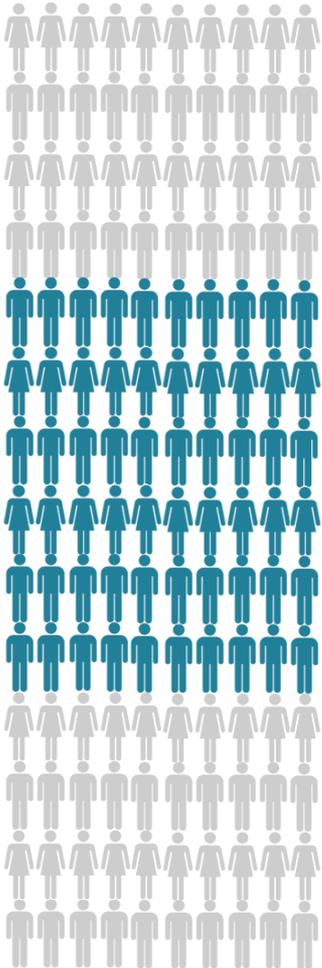


Población

Pacientes diana

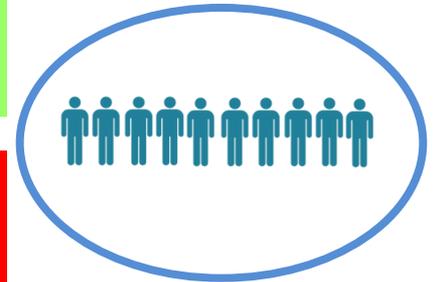
Pacientes elegibles

Pacientes del estudio



CRITERIOS DE INCLUSIÓN

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN



Seleccionar a los pacientes más adecuados para la pregunta de investigación

INTERVENCIÓN- CONTROL



NO CONTROLADOS: Son aquellos en los que únicamente existe una intervención que es la de estudio.

Es un control no concurrente en el tiempo que utiliza como grupo de comparación datos bibliográficos o no publicados de un grupo de pacientes tratados previamente a la realización del estudio actual.



CONTORLES HISTORICOS. Es difícil asegurar que toda la información para la comparación de interés está disponible: Es muy difícil evitar un sesgo en la evaluación de la respuesta.

ECC abierto de un solo brazo de tratamiento

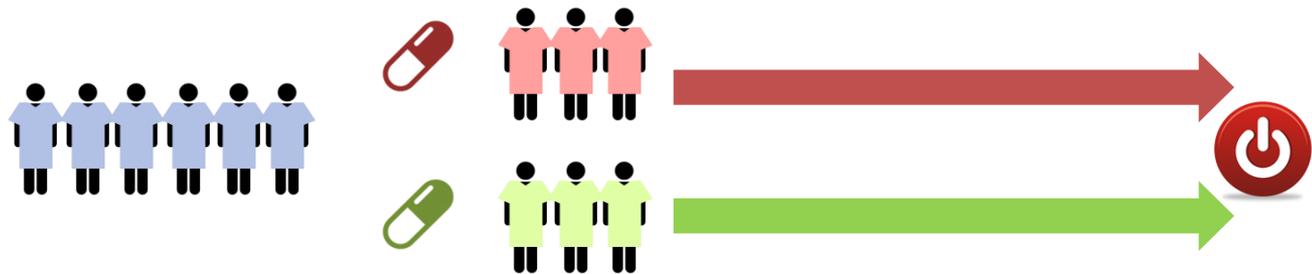


Los estudios con controles históricos tienden a sobrevalorar la eficacia del fármaco experimental.

INTERVENCIÓN- CONTROL



CONTROLADOS: Son aquellos que se comparan estadísticamente los resultados obtenidos en un grupo tratado con la sustancia en experimentación y otro grupo control: placebo o sustancia de referencia



- RESULTADOS EXTRAPOLABLES

No se requiere un orden de llegada de los pacientes para su inclusión en el estudio.

Los grupos comparados son iguales cuantitativamente.

- POCO SENSIBLE A LOS ABANDONOS
- MENOR IMPACTO DE OBSERVACIONES EXTREMAS
- ACEPTADOS POR ENTIDADES REGULATORIAS Y MBE



- REQUIEREN UN NUMERO MAYOR DE SUJETOS. Son ensayos clínicos muy costosos en términos de tiempo, fuente de pacientes y personal involucrado en los mismos.

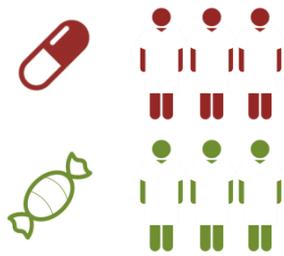
- PROBLEMAS EN ENFERMEDADES POCO PREVALENTES
- VARIACIÓN INTERINDIVIDUAL
- PROBLEMAS DE COMPARABILIDAD (a pesar de la aleatorización)



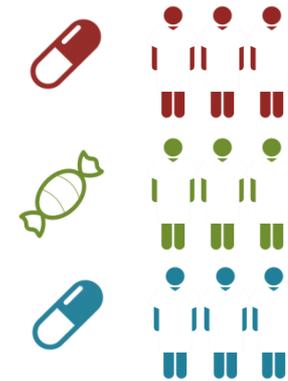
INTERVENCIÓN- CONTROL



GRUPO CONTROL: placebo



GRUPO CONTROL: múltiples



Eficacia y seguridad 'per se'

Eficacia y seguridad 'comparada'

NO existe un tratamiento estándar

El tratamiento estándar ha sido ineficaz

El tratamiento estándar no es apropiado para los pacientes

EL placebo es relativamente eficaz en la enfermedad

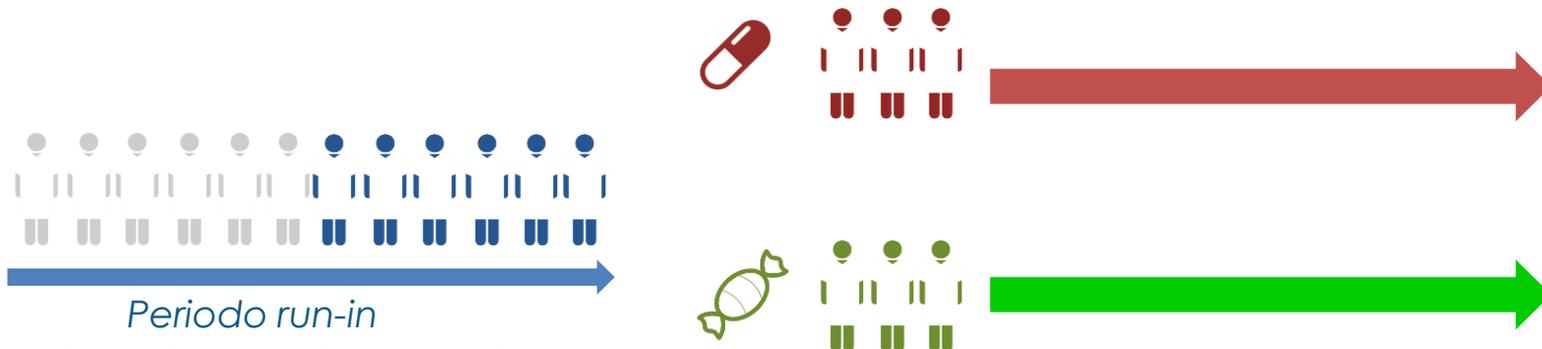
Posibilidad de 'rescate'

INTERVENCIÓN- CONTROL : Naturaleza del grupo de comparación



PARALELOS: Son aquellos en los que se compara la experiencia de un grupo de pacientes que reciben el nuevo tratamiento con un grupo control (tratamiento estándar o placebo). La población elegida se divide en dos grupos iguales (paralelos) y cada uno de ellos recibe uno de los tratamientos, desde el inicio hasta el final del estudio.

CONTROLES CONCURRENTES COMPARACIÓN INTERGRUPO BASAL-FIN DE ESTUDIO

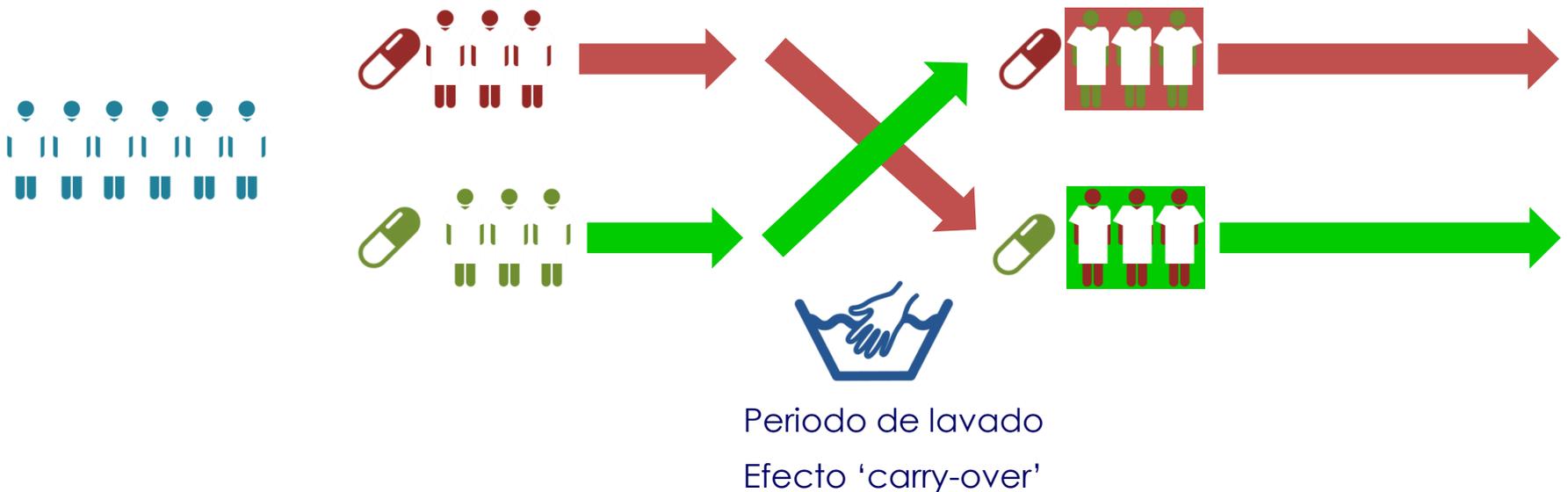


- Seleccionar patients cumplidores
- Obtener una medida basal válida
- Selección de patients respondedores
- Exclusión de patients con efectos secundarios

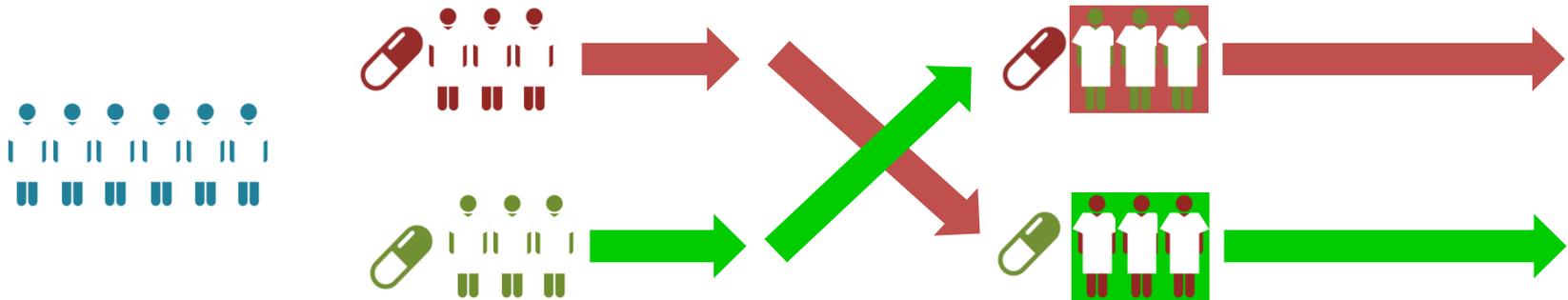
INTERVENCIÓN- CONTROL : Naturaleza del grupo de comparación



CRUZADOS: La población elegida se divide en dos grupos iguales (paralelos) y cada uno de ellos recibe uno de los tratamientos, desde el inicio hasta el final del estudio. La variabilidad de cada grupo o dificultad de encontrar un número de pacientes suficiente para cada grupo aconseja la realización de estudios cruzados.



INTERVENCIÓN- CONTROL : Naturaleza del grupo de comparación



- **CADA PACIENTE ES SU PROPIO CONTROL** no influyen factores relevantes como criterios de inclusión y exclusión.

- **MENOR VARIABILIDAD, reduce el tamaño** de la muestra para poder detectar diferencia.

- Es útil en situaciones donde la posibilidad de reclutar pacientes es un factor limitante.

- Valora las preferencias de los pacientes



- **EFFECTO PERIODO**

El periodo de administración de los fármacos influye en las respuestas frente a éstos

- **EFFECTO ARRASTRE**

La eficacia se modifica por el orden de administración.

-NO APLICABLE EN enf. autilimitadas, agudas curables.

-NO puede evaluar medidas irreversibles.



EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA: Outcomes. Variables



OBJETIVO PRINCIPAL

- UNICO
- RELEVANTE (SIGNIFICACIÓN CLÍNICA)



OBJETIVOS SECUNDARIOS

- EFICACIA
- SEGURIDAD
- CALIDAD DE VIDA
- COSTE-EFICACIA



| Medicamentos | Variables intermedias, subclínicas, subrogadas, u orientadas a la enfermedad | Variables clínicas finales, u orientadas al paciente |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Antihipertensivos</i> | Reducción de tensión arterial | Disminución de la incidencia de infarto de miocardio, mortalidad cardiovascular, etc. |
| <i>Hipocolesterolemiantes</i> | Reducción de colesterol-LDL, reducción de placa de ateroma | |
| <i>Antidiabéticos</i> | Reducción de hemoglobina glicosilada | Reducción de complicaciones vasculares de la diabetes |
| <i>Anticoagulantes en prevención tromboembólica</i> | Disminución de la incidencia de tromboembolismo subclínico, detectado por venografía | Disminución de la incidencia de tromboembolismo sintomático |
| <i>Tocolíticos en el parto pretérmino</i> | Retraso del parto | Disminución de la morbimortalidad perinatal y neonatal |
| <i>Antineoplásicos</i> | Aumento de la respuesta | Aumento de la supervivencia |
| <i>Antibióticos</i> | Mayor espectro antibacteriano | Aumento del índice de curación |
| <i>Protectores gástricos en tratamientos con AINE</i> | Disminución de ulceraciones subclínicas, detectadas por endoscopia | Disminución de la incidencia de úlcera gastroduodenal y hemorragia digestiva |
| <i>Antiretrovirales</i> | Niveles de Cd4 o carga viral | Supervivencia Calidad de vida Efectos adversos |
| <i>Anestésicos locales</i> | Mayor potencia sobre receptores | Eficacia analgésica en escala visual analógica |

2.- ALEATORIZACIÓN. SECUENCIA DE ALEATORIZACIÓN



ALEATORIZACIÓN: Procedimiento que permite distribuir al azar los sujetos participantes en un EC entre los diferentes grupos de tratamiento.

Conseguir una distribución equitativa de factores pronósticos
Asegura que los grupos son semejantes en todas las características excepto en la intervención:



Si tras la intervención (tratamiento) existen diferencias de resultados entre ambos grupos, la única variable explicativa será el tratamiento.

ALEATORIZACIÓN



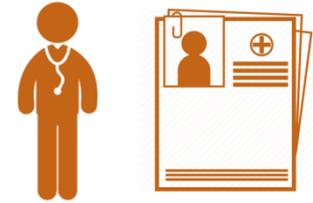
ESTUDIOS ALEATORIZADOS



- Menos “sesgos” que pudiera originar el investigador cuando tiene libertad de decisión para asignar el tratamiento.
- Resultados en grupos comparables en cuanto a factores relevantes.
- Permiten garantizar la validez del test de significado estadístico.



-Consideraciones éticas que podría tener el investigador (por no tener la opción de decidir que tipo de tratamiento es mas adecuado para cada paciente).



ESTUDIOS no-ALEATORIZADOS



-El investigador conoce el tratamiento que va a recibir el paciente, por lo que puede decidir si éste es incluido o no en el estudio. Los grupos no son estrictamente comparables.

ALEATORIZACIÓN



ALEATORIZACIÓN SIMPLE: El investigador asigna el tratamiento a los pacientes siguiendo el orden numérico de la lista, pero desconociendo el tratamiento que corresponde a dicho número (lista preparada por alguien ajeno al estudio)

ALEATORIZACIÓN ESTRATIFICADA: EVITAR DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS CUANDO HAY FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR CLARAMENTE EN EL EFECTO DEL TRATAMIENTO Y LOS RESULTADOS.

Ejemplo: influencia del tabaco en el efecto broncodilatador: aleatorización estratificada en fumadores-no fumadores.

ALEATORIZACIÓN DESIGUAL: en lugar de incluir igual número de pacientes en cada grupo, se incorporan más pacientes en un grupo siguiendo proporciones de 2:1 ó 3:2.

Ejemplo: Cuando se compara un fármaco nuevo frente a uno estándar, se tiene también interés en ganar experiencia y conseguir información adicional sobre el nuevo tratamiento.

Secuencia de aleatorización:



MEDIDAS DE OCULTACIÓN APROPIADAS

Comunicación indirecta o a distancia entre investigador y central de aleatorización

- Esquema aleatorio centralizado
- Envases numerados o codificados



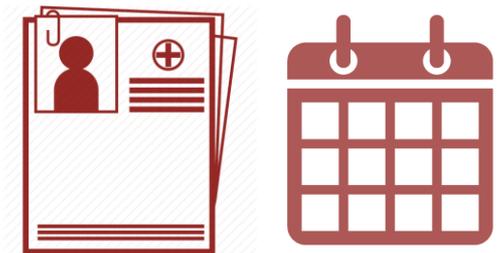
MEDIDAS DE OCULTACIÓN CONFUSAS

-Uso de sobres (sin especificar detalles y sin posibilidad de auditar)

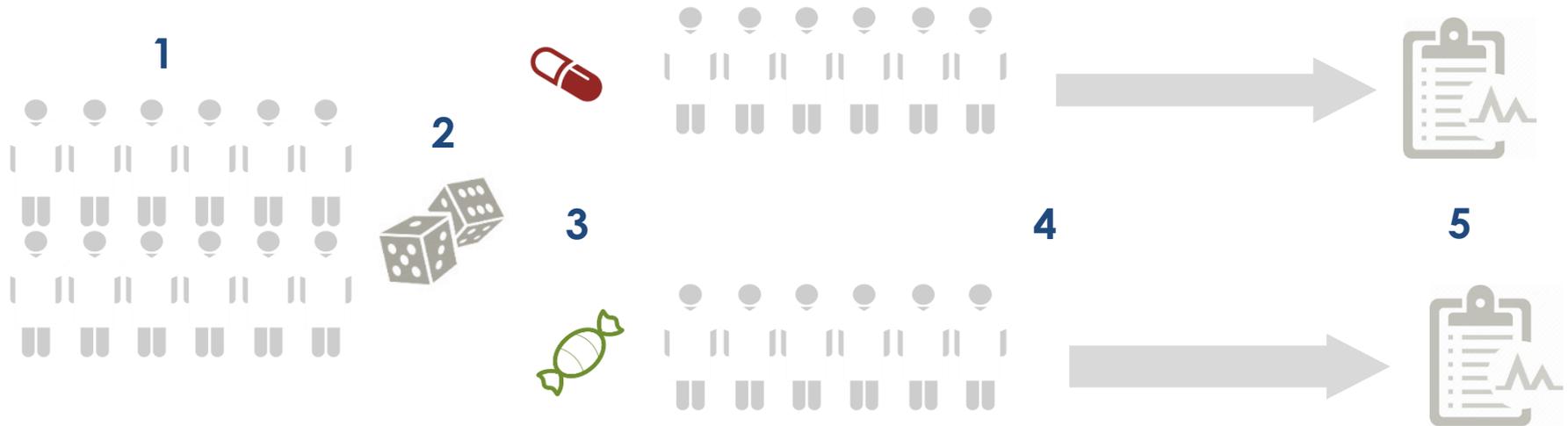


MEDIDAS DE OCULTACIÓN INAPROPIADAS (Quasi-aleatorias):

- Alternancia
- Numero de historia
- Dia de la semana, DOB



3.- ENMASCARAMIENTO



Enmascaramiento: Proceso por el que se oculta el tipo de tratamiento que el sujeto recibe en un ensayo

EVITAR LAS CO.INTERVENCIONES: la única intervención será la del estudio.

EVITAR LAS EVALUACIÓN SUBJETIVA

3.- ENMASCARAMIENTO

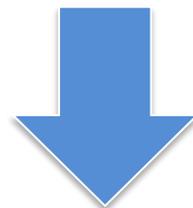


| | | Enmascaramiento | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------|--------------|-------------|--------------|
| | | Abierto | Simple ciego | Doble ciego | Triple ciego |
|  | Paciente | ● | ● | ● | ● |
|  | Investigador | ● | ● | ● | ● |
|  | Analista datos | ● | ● | ● | ● |

3.- ENMASCARAMIENTO



| ELEMENTOS DE UN EECC CIEGO | VENTAJAS OBTENIDAS |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PACIENTES | <ul style="list-style-type: none">< probabilidad de sesgo en la respuesta a la intervención.>Adherencia al tratamiento establecido< probabilidad de abandono |
| INVESTIGADORES | <ul style="list-style-type: none">< probabilidad de traspaso de actitudes en relación a la intervención< probabilidad de utilizar otras intervenciones< probabilidad de retirada de pacientes del estudio o de ajustes de dosis.< probabilidad de sesgo en la valoración de la respuesta (variables subjetivas) |
| ANALISIS DE DATOS | <ul style="list-style-type: none">< probabilidad de sesgo en la evaluación de los efectos de la intervención |

 **SESGO**

3.- ENMASCARAMIENTO



Cada ensayo clínico requiere una consideración cuidadosa en cuanto al ENMASCARAMIENTO de los siguientes aspectos:

ÉTICA: el procedimiento doble ciego no debe representar ningún daño o riesgo indebido para el paciente.

PREVENCIÓN DEL SESGO: hay que comprobar la influencia en la evaluación de los resultados.

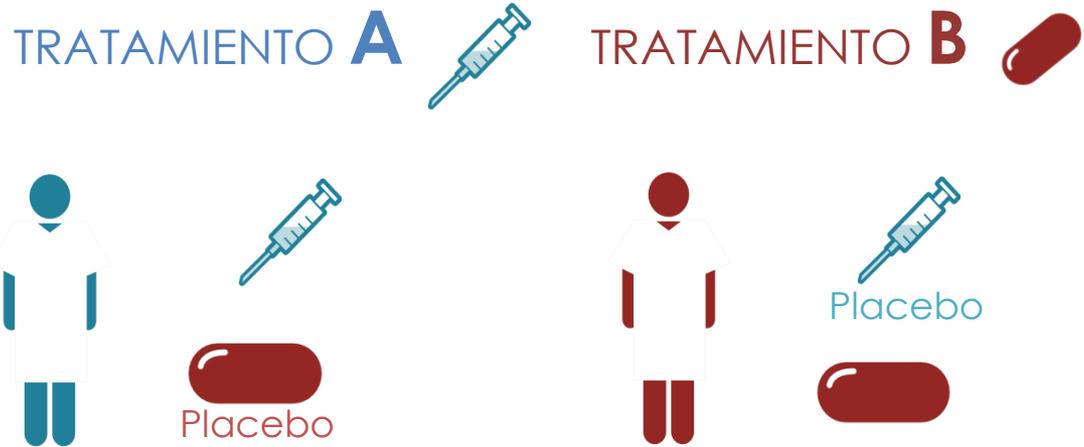
VIABILIDAD: para algunos tratamientos puede ser totalmente imposible diseñar un ensayo doble ciego.

3.- ENMASCARAMIENTO



(placebo) Fármaco no activo con características organolépticas similares al tratamiento

DUBLE-DUMMY

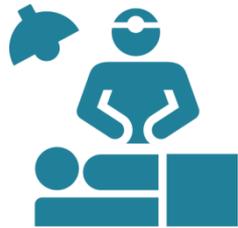


3.- ENMASCARAMIENTO



NO ES POSIBLE EL ENMASCARAMIENTO NI DEL PACIENTE NI EL INVESTIGADOR

TRATAMIENTO A TRATAMIENTO B

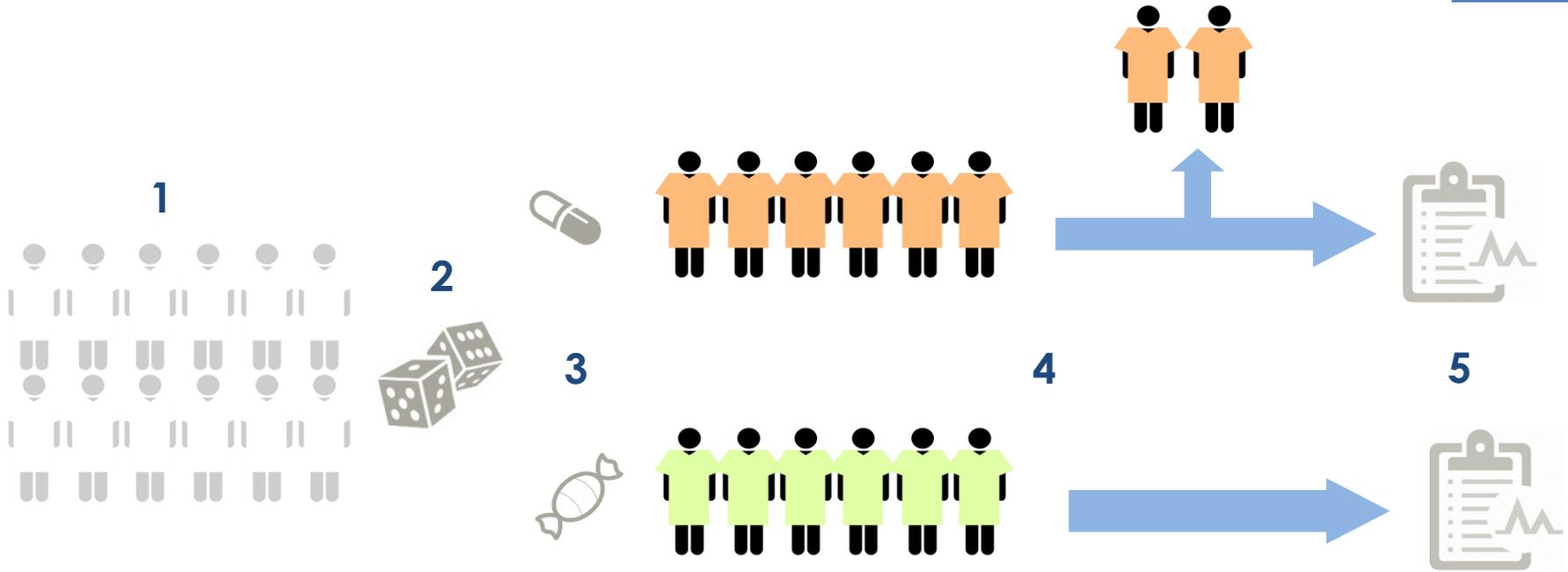


EVALUADOR CEGADO



VARIABLE OBJETIVA

4.- SEGUIMIENTO



LAS PERDIDAS PUEDEN HABER CAMBIADO EL RESULTADO GLOBAL DEL ESTUDIO (?)

**EL NUMERO DE PERDIDAS ESTA BALANCEADO EN AMBOS GRUPOS
PREVENIR EL SESGO DE DESGASTE.**



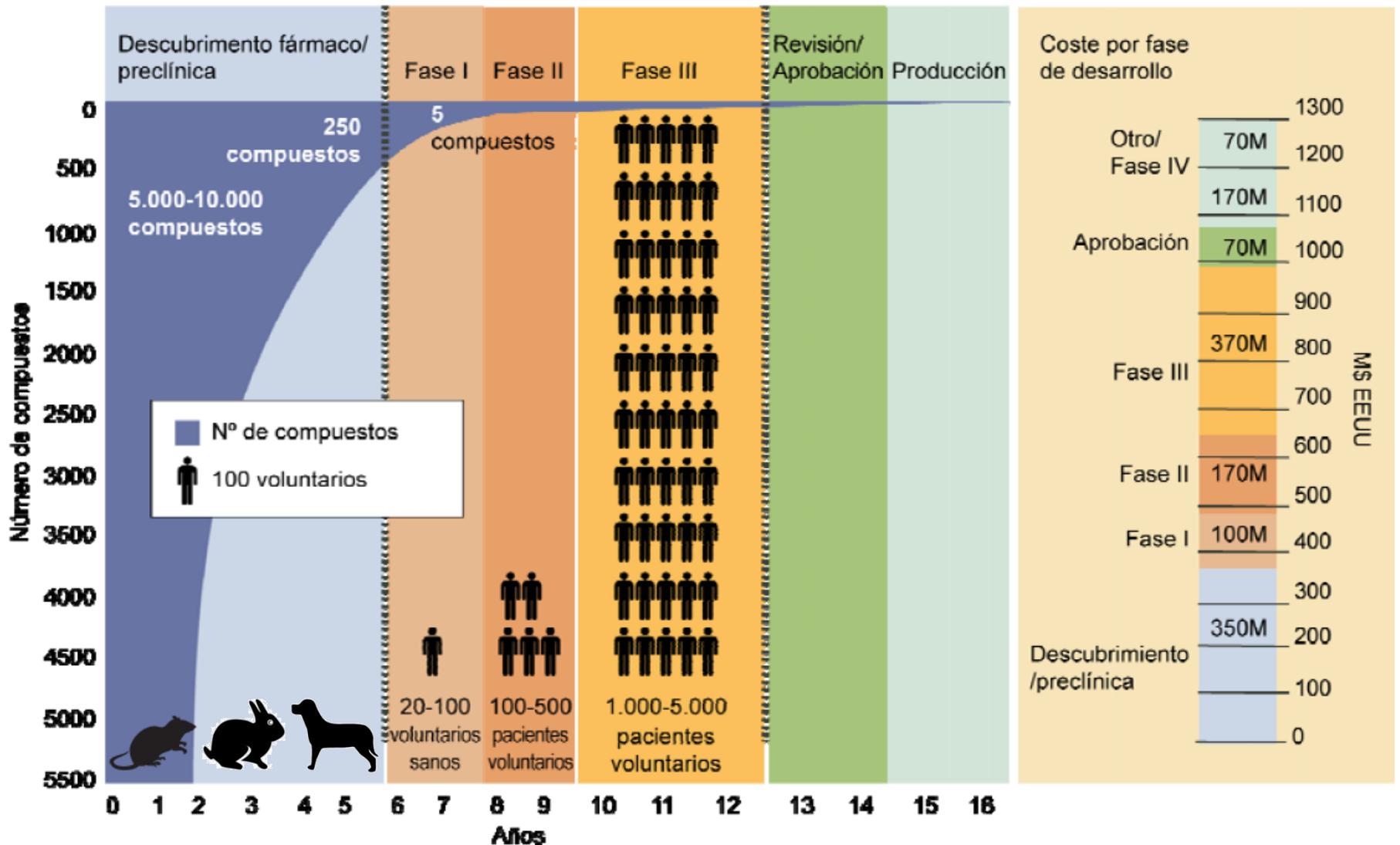
Características de los EC

- Ser prospectivos
- Emplear intervenciones
- Utilizar grupo control
- Ser rabadomizados (aleatorizados)
- Idealmente doble ciegos
- Disponer de una muestra considerable



Es Pontàs - Santanyí

Clasificación E.C. SEGÚN LA FINALIDAD



E.C. SEGÚN LA FINALIDAD



Fase I: es aquella en la que se administra por primera vez el fármaco a humanos.



El principal objetivo es **SEGURIDAD, Tolerabilidad**, seguridad de dosificación (máxima dosis tolerada), farmacocinética, biodisponibilidad



Participantes: grupo reducido (10-100) de voluntarios sanos, generalmente adultos jóvenes de género masculino.

- Mayor autonomía para expresar su consentimiento.
- En enfermos, los efectos del fármaco se pueden confundir con síntomas
- La enfermedad puede producir alteraciones farmacocinéticas imprevisibles.



Duración: Esta fase puede durar aproximadamente entre 6 meses y un año.



Diseño: no enmascarado, no controlado.

Tabla 1

Criterios de selección de voluntarios sanos para los ensayos clínicos de fase I

Criterios de inclusión

- Sexo: varones o varones y mujeres
 - Mujeres excluidas en los primeros estudios en humanos
- Edad: de 18 a 30-45 años
- Peso: 10% del peso ideal
- Índice de masa corporal (peso/talla²): 20-28
- Historia clínica: ausencia de enfermedad
- Exploración física normal
- Electrocardiograma sin alteraciones
- Análisis (hematología, bioquímica y orina) sin alteraciones
- Drogas de abuso y serología HB, HC y VIH negativas
- Capacidad para comprender la información sobre el ensayo
- Consentimiento informado por escrito

Criterios de exclusión

- Antecedentes de enfermedad
 - Antecedentes de alergias medicamentosas
 - Antecedentes de reacciones adversas a fármacos similares
 - Tratamiento farmacológico actual o reciente
 - Fumadores
 - Abuso de alcohol o drogas
 - Participación en otro ensayo clínico en los 3 meses previos
 - Donación de sangre en los 3 meses previos
 - Dificultad para colaborar
 - Cualquier condición que pudiera suponer un aumento del riesgo o dificultar la interpretación de los resultados
-



E.C. SEGÚN LA FINALIDAD



Fase II: es aquella en la que, por primera vez, se administra el fármaco a pacientes.



El objetivo es la EFICACIA en la indicación propuesta.
Relación Dosis/ Respuesta. Seguridad y farmacocinética.
II temprana: 1era evidencia de la Eficacia
II tardía: **SEGURIDAD y su utilidad terapéutica**



Participantes: grupo reducido (100-500) de pacientes.

Pacientes muy seleccionados. criterios de inclusión muy restrictivos para tener una muestra muy homogénea que nos permita comprobar la eficacia con un pequeño número de pacientes. **MONITORIZACIÓN RIGUROSA de cada paciente**



Duración: Esta fase puede durar aproximadamente de 1-3 años



Diseño: **Ia. no enmascarado, no controlado.**

Iib. enmascarados, controlados con placebo

E.C. SEGÚN LA FINALIDAD



Fase III: estudio de utilidad comparada.



El objetivo es la EFICACIA y seguridad en gran número de pacientes y con la dosis terapéutica bien definida. Balance beneficio/riesgo. Incidencia de efectos adversos.



Participantes: grupo amplio (1000-5000) de pacientes.

Pacientes seleccionados. Criterios de inclusión representativa de la población general a la que iría destinado el medicamento.

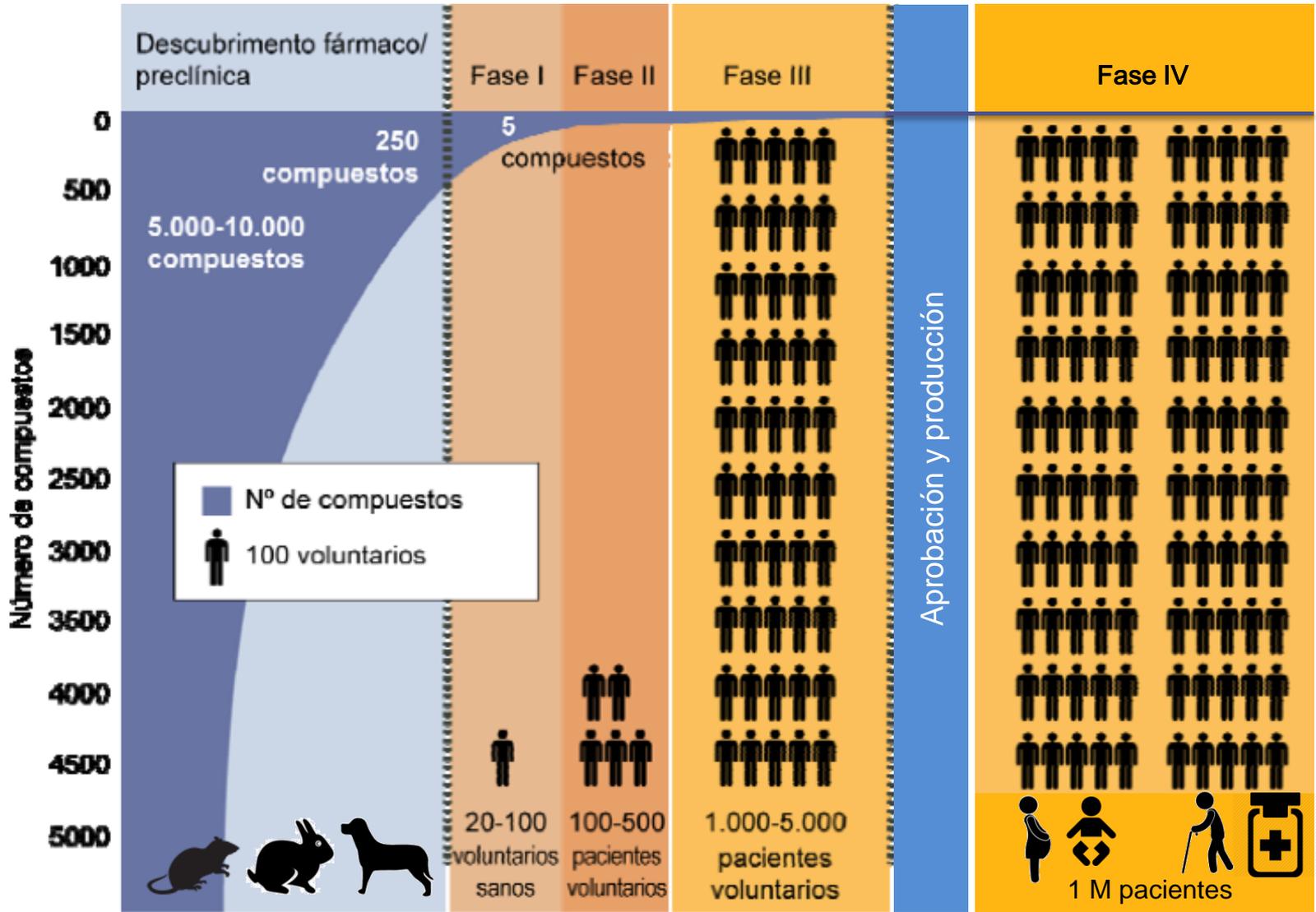


Duración: Esta fase puede durar aproximadamente de 3-5 años



Diseño: Aleatorizados.

Controlados: tto establecido o placebo a fin de confirmar evidencia de eficacia relativa.



E.C. SEGÚN LA FINALIDAD



Fase IV: estudios post-autorización. Farmacovigilancia.



El objetivo es valorar la **SEGURIDAD** detectar reacciones adversas (no descritas previamente), interacciones, otros efectos secundarios; efectos teratógenos. **Nuevas indicaciones. EFECTIVIDAD** en la práctica clínica diaria



Participantes: la población general.

Pacientes no seleccionados. < de 65 años, polimedicados, embarazadas, insuficiencia renal y hepática.



Duración: todo el periodo de comercialización del medicamento.



Diseño: **Aleatorizados.**

Controlados: tto establecido o placebo a fin de confirmar evidencia de eficacia relativa.

Seguimiento de fase III



Fornalutx

PUESTA EN MARCHA DE UN ENSAYO: PUNTOS CLAVE Y ACTORES

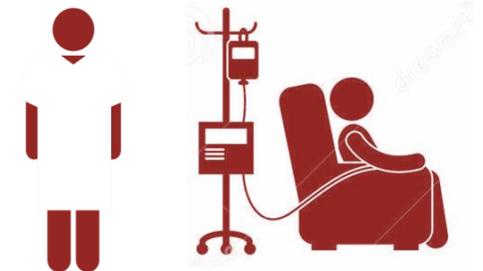


Monitor. Auditorias

Promotor

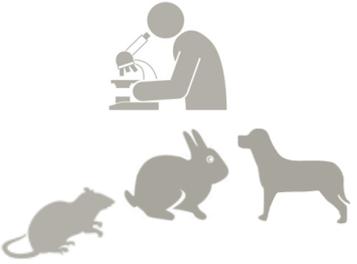


Equipo investigador



Pacientes

Pre-clinica



CEI



Otros servicios

TRES DIMENSIONES DEL E.C: METODOLOGÍA, ÉTICA, AUTENTICIDAD



“El E.C. tiene que ser científicamente correcto, éticamente aceptable, y sus datos y procedimientos verificables”.

Los EC deben realizarse bajo planteamientos científicos y metodológicos CORRECTOS, que aseguren la validez de los resultados.

Las normas de BUENA PRACTICA CLINICA: son una serie de medidas, de carácter administrativo, que deben ser observadas para que el informe de un EC sea aceptado por las autoridades sanitarias como demostración de la SEGURIDAD y EFICACIA de un NUEVO medicamento.

- DATOS FIABLES.
- DERECHOS DEL SUJETO SE CUBREN.
- RESPONSABILIDAD DE CADA 'AUTOR'

= ÉTICA



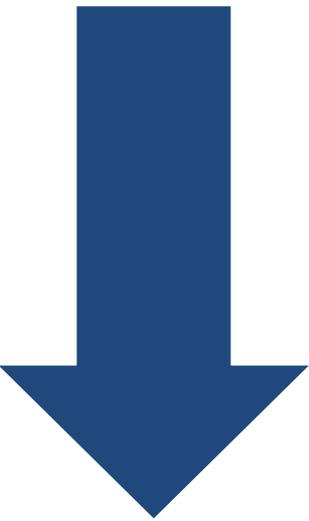
Valoración de seguridad en un Ensayo Clínico

Aspectos importantes para el paciente, el ensayo y la normativa.



**Acontecimiento adverso
(AA, Adverse Event)**

Cualquier evento médico no deseado que se asocia temporalmente con el uso de un medicamento o producto sanitario.



**VALORACIÓN DE LA
CAUSALIDAD**

Relación razonable entre el
acontecimiento/evento y el fármaco

Reacción adversa (RA, ADR)

Evaluación de causalidad



- **SECUENCIA TEMPORAL PLAUSIBLE** (el paciente estaba usando el fármaco antes de que se produjera la reacción). La secuencia temporal entre la exposición al fármaco sospechoso y la aparición de la reacción sea lógica o biológicamente plausible.
- **PLAUSIBILIDAD BIOLÓGICA** Propiedades farmacológicas del medicamento pueden explicar la relación (referencias bibliográficas describen esta reacción o algún cuadro similar).
- **MEJORA A LA RETIRADA** Valorar si el paciente mejoró después de la suspensión del tratamiento, aplicando también criterios apropiados para cada reacción.
- **REAPARICIÓN TRAS LA RE-EXPOSICIÓN** Investigar si en anteriores exposiciones al mismo fármaco o a otros similares, se produjeron episodios iguales o similares al actual.
- **OTRAS CAUSAS PLAUSIBLES**



ADVERSE DRUG REACTION REPORT FORM

| PATIENT INITIALS | D.O.B | AGE | GENDER | PREGNANT? |
|------------------|-------|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> UNK | <input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> UNK |

Causalidad



| DESCRIPTION OF ADVERSE EVENT(S) | SERIOUS Y/N? | START DATE | STOP DATE | OUTCOME | COMPANY DRUG /EVENT RELATIONSHIP | DID EVENT ABATE AFTER CESSATION OR DOSE REDUCTION? | DID EVENT REAPPEAR AFTER DRUG WAS REINTRODUCED? |
|---------------------------------|-----------------|---------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| | Gravedad | Secuencia temporal | | 1= Recovered completely 2= Abating 3= Not yet recovered 4= Recovered with sequelae 5= Fatal 6= Unk | 1= Highly probable 2= Probable 3= Possible 4= Unlikely 5= Unassessable 6= Unrelated | 1= Yes 2= No 3=Unk 4= N/A | 1= Yes 2= No 3= Unk 4= N/A |
| | | | | | | retirada | Re-expo. |

| | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|
| EVENT SERIOUSNESS <input type="checkbox"/> Non-serious (do not check any criteria below) | DATE OF DEATH | CAUSE OF DEATH |
| <input type="checkbox"/> Death <input type="checkbox"/> Life-threatening <input type="checkbox"/> Initial hospitalisation <input type="checkbox"/> Prolonged hospitalisation <input type="checkbox"/> Persistent or severe disability <input type="checkbox"/> Congenital anomaly/birth defect <input type="checkbox"/> Other reason for seriousness * Please specify: | | |

| SOLVAY DRUG (TRADE) NAME | ROUTE OF ADMINISTRATION | DAILY DOSE | START DATE | STOP DATE | ONGOING? | PURPOSE OF TREATMENT | ACTION TAKEN |
|--------------------------|-------------------------|------------|------------|-----------|-----------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Oral, injection etc. | | | | Yes No | | 1= No change 2= Drug ceased 3= Dosage reduced 4= Dose increased 5= Drug interrupted |

CONCOMITANT DRUG(S) Please complete details of other medications the patient was taking at the time of the event(s)

| | | | | | | | |
|-------------------|--|--|--|--|--|--|--|
| ibuprofeno | | | | | | | |
|-------------------|--|--|--|--|--|--|--|

DRUGS AND/OR THERAPY USED TO TREAT ADVERSE EVENT: Yes No If Yes, list drugs:

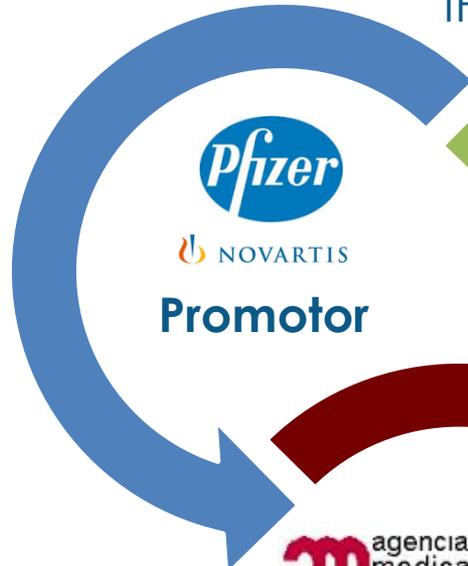


REGISTRO DE AA Y
EVALUACIÓN: RAM



CEI

ROMPER EL 'CIEGO'



Promotor

agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



Notificación expeditiva de casos individuales de sospecha de reacción adversa GRAVE E INESPERADA a la AEMPS, Monitor, Promotor



Puig Major - Baixada Sa Calobra

I

(Actos legislativos)

REGLAMENTOS

REGLAMENTO (UE) N° 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**

“Ensayo clínico”

- Estudio clínico que cumpla **cualquiera** de las siguientes 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 más allá de la práctica clínica habitual;
- **«estudio observacional»**: un estudio clínico distinto de un ensayo clínico

Referido sólo a investigación con medicamentos



“Ensayo clínico de bajo nivel de intervención”

- EC que cumpla **todas** las condiciones siguientes:
 - a) los medicamentos en investigación, excluidos los placebos, están **autorizados**
 - b) se utilizan **de conformidad con los términos de la autorización** o **su uso se basa en pruebas** y está respaldado por datos publicados sobre su seguridad y eficacia en alguno de los Estados miembros
 - c) los procedimientos (tto, diagnóstico, seguimiento) entrañan un **riesgo o carga mínimo** comparado con el de la práctica clínica habitual

“Investigación sin ánimo comercial”



- Sin la participación de la industria + **todas** las siguientes:
 - 1) El promotor es una universidad, **hospital**, **organización científica pública**, organización sin ánimo de lucro, organización de pacientes o **investigador individual**.
 - 2) La **propiedad de los datos** pertenece al promotor desde el primer momento
 - 3) El **diseño**, la **realización**, el **reclutamiento**, la **recogida de datos** y la **comunicación de resultados** se mantienen bajo el control del promotor.
 - 4) No hay acuerdos entre el promotor y 3ª partes para emplear los datos para usos regulatorios o que generen propiedad industrial.
 - 5) no pueden formar parte de un programa de desarrollo para una autorización de comercialización de un producto.

I. DISPOSICIONES GENERALES

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

- 14082** *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 Legislativo 1090/2015 aplicable desde el 01 Abr 2016

Objetivos



- 1) Adaptar la legislación española al reglamento UE
- 2) Obtener una **posición única a nivel nacional**, integrando los informes de AEMPS y CEIm
- 3) Simplificar el intercambio de información entre todos los agentes implicados en un EC
- 4) Definir qué requisitos deben cumplir los CEI para poder ser acreditados como **CEIm**
- 5) Promover la transparencia de los EC (**REec**) en beneficio de las administraciones, profesionales, pacientes y ciudadanos



Artículo 47 y 48. Registro Español de estudios clínicos

El REec incluirá la siguiente información:

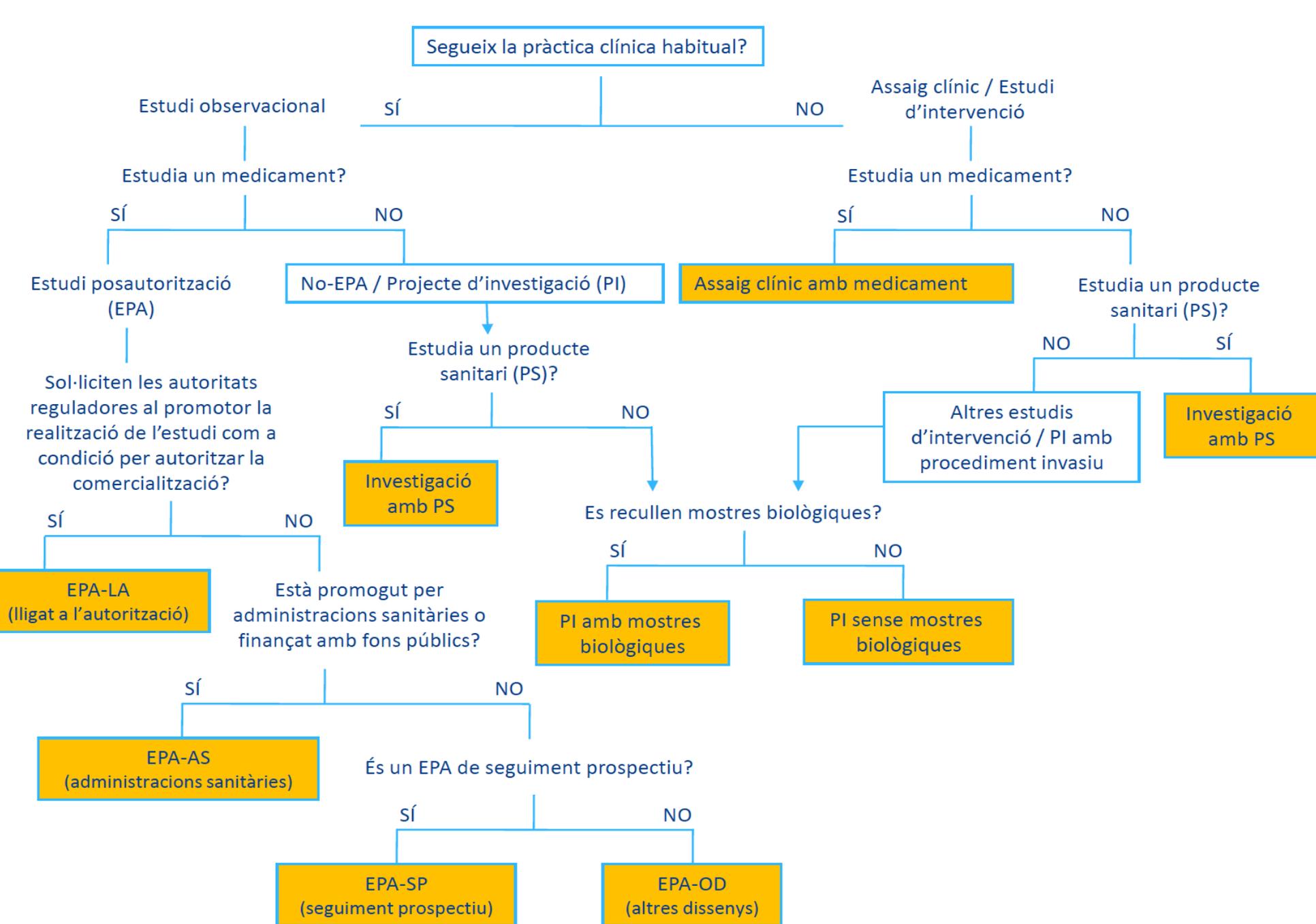
- a) De modo obligatorio, los ensayos clínicos autorizados
- b) De modo obligatorio, los estudios de tipo observacional clasificados por la AEMPS
- c) De forma voluntaria, otro tipo de estudios clínicos promovidos por entidades públicas o privadas, nacionales o internacionales, siempre y cuando tengan al menos un centro participante radicado en España que incluya casos o, aun no incluyendo casos, tenga una contribución española que se considere como significativa.

Tipos de estudios: Regulación



| | CON medicamentos | SIN medicamentos |
|-----------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| INTERVENTIVOS | RD 1090/2015, de ensayos clínicos (EC)* | <i>Procedimiento invasivo:</i> Ley 14/2007 de investigación biomédica <i>Productos sanitarios:</i> RD 1591/2009 y 1616/2009 |
| OBSERVACIONALES | Orden SAS/3470/2009, de estudios postautorización (EPA) | <i>Muestras biológicas o datos genéticos:</i> Ley 14/2007 de IB <i>Observacionales:</i> Ley 41/2002 de autonomía LO 15/1999 de protección de datos |

* Definición de EC legal ≠ a metodológica



“¿Qué día es?” preguntó Pooh.

“Es hoy.” dijo Piglet.

“Mi día favorito.”



**MUCHAS
GRACIAS,**

Dra Esther Cardo

Ecardo@hsl.es