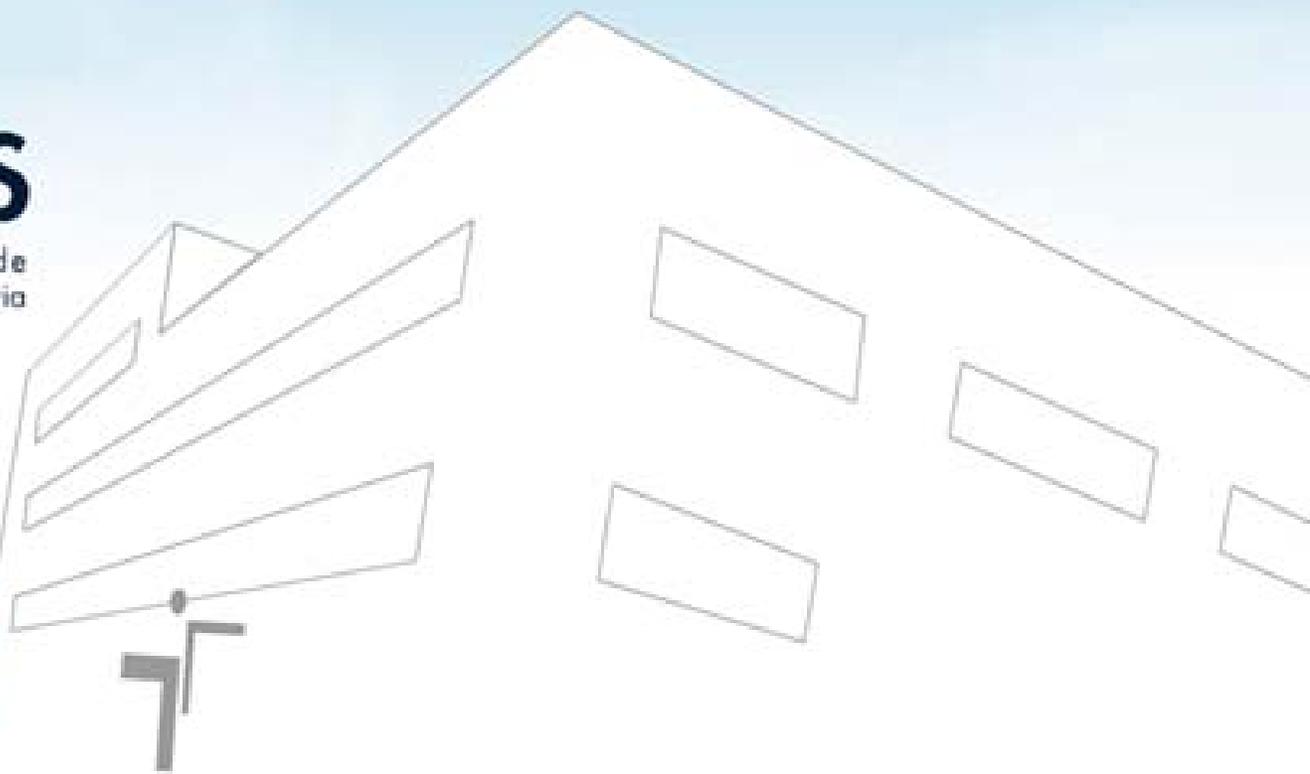


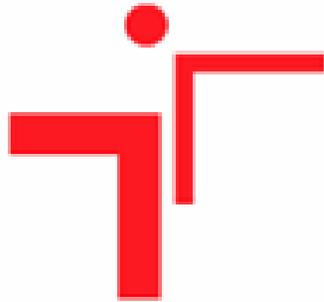
**FEGAS**

Escola Galega de  
Administración Sanitaria



**Paula Cerezo Álvarez**  
**Técnico Gestión de Investigación**  
**Fundación Biomédica del CHUVI**

**14 de julio de 2011**



# **Ensayos Clínicos y Estudios Observacionales**

## **Definición y requisitos documentales**



## **1. Introducción y Objetivos**

## **2. Desarrollo**

- Ensayo clínico vs Estudio observacional
- Requisitos documentales
- Autorizaciones y requisitos legales

## **3. Conclusión/Resumen**



# 1. Introducción

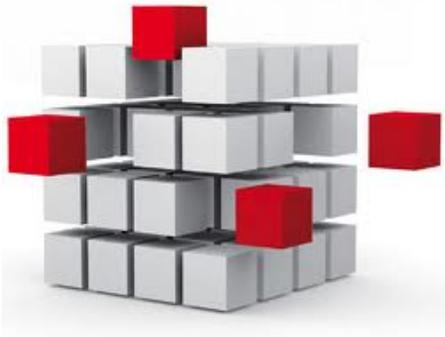


# 1. Introducción y objetivos

Diferenciar ensayo clínico de un observacional

Conocer la documentación necesaria

Conocer los requisitos legales y autorizaciones



## 2. Desarrollo Presentación



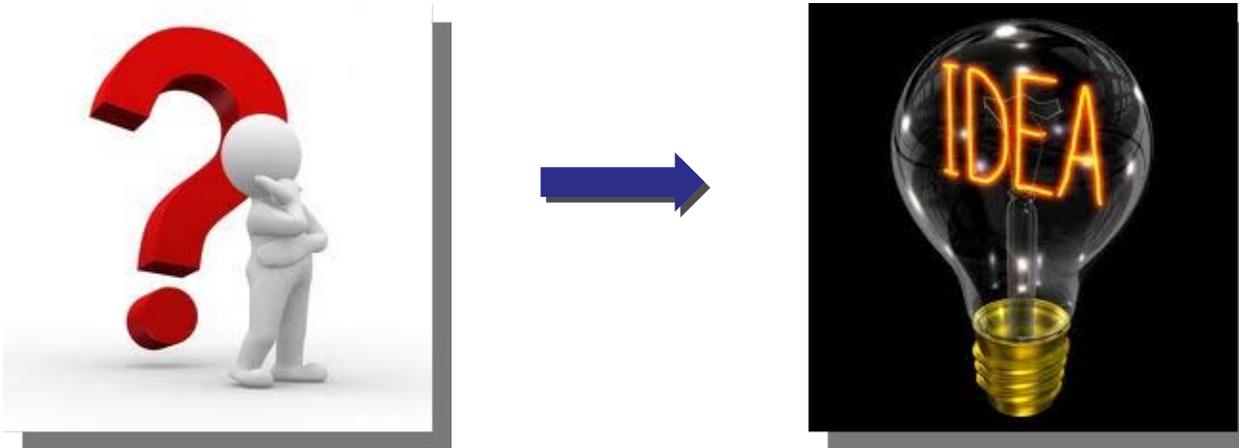
## 2. Desarrollo de la Presentación



- Ensayo clínico vs Estudio Observacional
- Requisitos documentales
- Autorizaciones y requisitos legales



## 2. Desarrollo | Ensayo clínico vs Estudio observacional

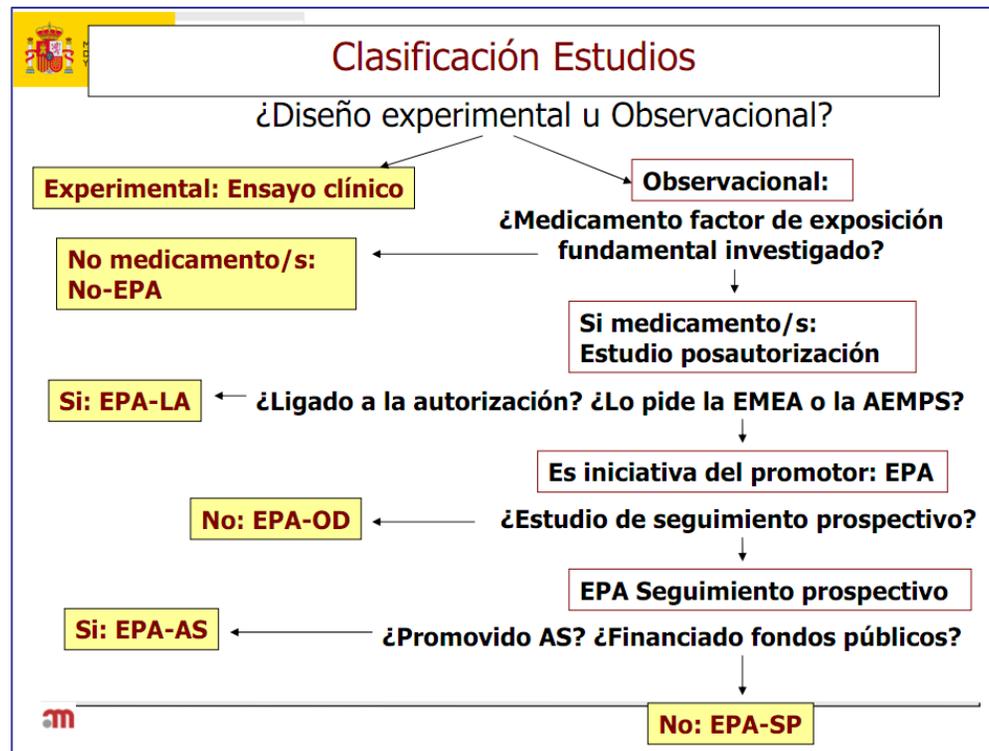


- Definir tipo de estudio a realizar



### LEGISLACIÓN

- **RD 223/2004** : Regula los EC con medicamentos
- **Orden SAS/3470/2009** : Directrices Estudios Posautorización Observacionales con medicamentos





## 2. Desarrollo | Ensayo clínico vs Estudio Observacional

- **Ensayo Clínico**

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**.



## 2. Desarrollo | Ensayo clínico vs Estudio Observacional

- **Ensayo Clínico:**

- Investigación en seres humanos
- Uno o varios medicamentos en investigación
- Fin: Determinar su seguridad y/o su eficacia

Ej. : “Estudio aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, de búsqueda de dosis, para evaluar la eficacia y seguridad de SAR153193 en pacientes con espondilitis anquilosante (EA)”



- **Medicamento en Investigación**

Forma farmacéutica de una **sustancia activa o placebo** que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de **forma diferente a la autorizada**, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado.



- **Medicamento en Investigación**
  - Sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico
  - Forma diferente a la autorizada



- **Estudio Observacional**

Estudio en el que los **medicamentos se prescriben de la manera habitual**, de acuerdo con las condiciones normales de la práctica clínica (aquellas establecidas en la autorización de comercialización). La **asignación de un paciente** a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por un protocolo de ensayo, sino que estará **determinada por la práctica habitual** de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los **pacientes ninguna intervención**, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que **no sea la habitual de la práctica clínica**, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.



- **Estudio Observacional**
  - Medicamentos se prescriben de la manera habitual
  - La asignación de un paciente determinada por la práctica habitual de la medicina
  - No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, que no sea la habitual de la práctica clínica



### Estudios observacionales:

- **EPA:** Estudios Posautorización

#### TIPOS EPA:

- EPA-SP
- EPA-OD
- EPA-LA
- EPA-AS

- **No EPA:** Estudios observacionales NO posautorización



- **EPA:** Estudios Posautorización

Cualquier **estudio clínico o epidemiológico** realizado durante la comercialización de un medicamento según las condiciones **autorizadas en su ficha técnica**, o bien en condiciones normales de uso, en el que el medicamento o los medicamentos de interés son el factor de exposición fundamental investigado.

### TIPOS EPA:

- EPA-SP
- EPA-OD
- EPA-LA
- EPA-AS



## 2. Desarrollo | Ensayo clínico vs Estudio Observacional

- **EPA de seguimiento:**

Todo aquel estudio posautorización de tipo observacional en el que los pacientes son seleccionados por su exposición a un determinado medicamento y son después **seguidos durante un período de tiempo** suficiente en relación con el acontecimiento de interés.

### **TIPOS EPA de Seguimiento:**

- EPA-SP

- EPA-OD



## 2. Desarrollo | Ensayo clínico vs Estudio Observacional

- **EPA-SP: Seguimiento Prospectivo**

Se consideran prospectivos cuando el periodo de estudio es **posterior al inicio de la investigación.**

Ej. : “Estudio en la practica clínica real de pacientes tratados con AINEs que padecen artrosis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante: Evaluación del alivio del dolor, síntomas gastrointestinales, adherencia al tratamiento y uso de recursos sanitarios.”

- **EPA-OD: Otros Diseños**

Estudios de casos y controles, estudios **transversales** o estudios de cohorte **retrospectivos.**

Ej. : “Estudio posautorización de tipo observacional retrospectivo para determinar la efectividad de la combinación gemcitabina y capecitabina en pacientes con cáncer colorrectal avanzado en progresión con tratamiento estándar.”



## 2. Desarrollo | Ensayo clínico vs Estudio Observacional

- **EPA-LA:** Ligados a Autorización.

Aquellos estudios que sean una **condición establecida en el momento de la autorización de un medicamento**, o bien constituya una exigencia de la autoridad competente para aclarar cuestiones relativas a la seguridad del medicamento, o forme parte del plan de gestión de riesgos.

Ej.: “Estudio de observación abierto a largo plazo y prospectivo, para vigilar la seguridad y efectividad de Ilaris en los pacientes con síndromes periódicos asociados a las criopirinas.”



## 2. Desarrollo | Ensayo clínico vs Estudio Observacional

- **EPA-AS:**

Aquellos estudios observacionales de seguimiento **prospectivo**, promovidos por **Autoridades Sanitarias o financiados con fondos públicos**, para los que se establece un procedimiento simplificado para su autorización.

Ej.: “Estudio observacional, posautorización, prospectivo para desarrollar y validar una herramienta pronostica que permita optimizar las terapias en pacientes con hepatitis crónica C genotipo 1 y 4.”

*Promotor: Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la investigación en salud de Sevilla (FISEVI)*



## 2. Desarrollo | Ensayo clínico vs Estudio Observacional

- **No-EPA:** Estudios No Posautorización

Se trata de aquellos estudios en los que el factor de exposición fundamental investigado **no son medicamentos**.

Ej.1: “Influencia de la edad sobre la evolución clínica de la enfermedad de Alzheimer”

Ej.2: “Estimación del riesgo cardiovascular en pacientes con psoriasis en placas moderada-severa”



## 2. Desarrollo | Requisitos Documentales

- **AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: [www.aepms.es](http://www.aepms.es)
- **CEIC:** Comité Ético de Investigación Clínica
  - Galicia: [www.sergas.es](http://www.sergas.es)



### Ensayo Clínico

- Protocolo
- Ficha técnica del medicamento o manual del investigador
- Compromiso Investigadores (Ppal y Colaboradores)
- CV Investigadores (Ppal y Colaboradores)
- Certificado de la póliza del seguro
- Memoria económica.
- Consentimiento informado (gallego y castellano)

Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano a partir del 1 de mayo de 2004 (V. mayo 2008)



## 2. Desarrollo | Requisitos Documentales

### **EPA-SP:**

- Protocolo
- Resumen
- Ficha técnica del medicamento
- Compromiso Investigadores (Ppal y Colaboradores)
- CV Investigadores (Ppal y Colaboradores)
- Memoria económica.
- Consentimiento informado (gallego y castellano)

Orden SAS/3470/2009



### Otros Estudios:

- Protocolo
- Ficha técnica del medicamento (si procede)
- Compromiso Investigadores (Ppal y Colaboradores)
- Memoria económica.
- Consentimiento informado (gallego y castellano)



## 2. Desarrollo | Requisitos Documentales

### a. Protocolo

#### **Documento donde se describen:**

- Objetivos
- Diseño
- Metodología
- Consideraciones estadísticas
- Organización de un ensayo



## 2. Desarrollo | Requisitos Documentales

### a. Protocolo

- **Información General:** Título, número de identificación del protocolo y fecha, Código EudraCT, datos promotor,...
- **Justificación:** Pertinencia de realizar el ensayo.
- **Objetivo y Finalidad del Ensayo**
- **Diseño del Ensayo:** variables, tipo/diseño, medidas para minimizar riesgos, descripción tto, duración, datos CRD,...
- **Selección y Retirada de Sujetos**
- **Tratamiento de los Sujetos:** ttos administrados, monitorización.
- **Valoración de la Eficacia y Seguridad**

Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano a partir del 1 de mayo de 2004 (V. mayo 2008)



## 2. Desarrollo | Requisitos Documentales

### a. Protocolo

- **Estadística y Metodología:** tamaño muestral, métodos estadísticos,...
- **Acceso Directo a los Datos/Documentos Fuente**, para la monitorización, auditorías,...
- **Control y Garantía de Calidad**
- **Ética**
- **Manejo de los Datos y Archivo de los Registros**
- **Financiación y Seguros**
- **Política de Publicación**



## 2. Desarrollo | Requisitos Documentales

### b. Ficha técnica del medicamento y manual del investigador

- **Ficha técnica:** documento oficial dirigido a los profesionales sanitarios en el que se recogen las indicaciones y las condiciones autorizadas de uso de un medicamento. **≠ Prospecto**
- **Manual del Investigador:** Contiene los datos clínicos y no clínicos que son relevantes para la utilización de los medicamentos en investigación (dosis, forma de administración, ...).



## 2. Desarrollo | Requisitos Documentales

### c. Compromiso Investigadores

- **Modelo CEIC Galicia:**

#### COMPROMISO DO INVESTIGADOR PRINCIPAL

D.  
Servizo  
Centro:

Fai constar:

- ✓ Que coñece o protocolo do estudo  
Título:  
Código do promotor:  
Versión:  
Promotor:
- ✓ Que o devandito estudo respecta as normas éticas aplicábeis a este tipo de estudos de investigación
- ✓ Que participará como investigador principal no mesmo
- ✓ Que conta cos recursos materiais e humanos necesarios para levar a cabo o estudo, sen que isto interfira coa realización doutros estudos nin coas outras tarefas profesionais asignadas
- ✓ Que se compromete a cumprir o protocolo presentado polo promotor e aprobado polo Comité Ético de Investigación Clínica de Galiza en todos os seus puntos, así como as sucesivas modificacións autorizadas por este último
- ✓ Que respectará as normas éticas e legais aplicábeis, en particular a Declaración de Helsinky e o Convenio de Oviedo e seguirá as Normas de Boa Práctica en investigación en seres humanos na súa realización
- ✓ Que notificará, en colaboración co promotor, ao CEIC que aprobou o estudo datos sobre o estado do mesmo cunha periodicidade mínima anual até a súa finalización
- ✓ Que os investigadores colaboradores necesarios son idóneos.

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Asdo.

#### COMPROMISO DO INVESTIGADOR COLABORADOR

D.  
Servizo  
Centro:

Fai constar:

- ✓ Que coñece o protocolo do estudo  
Título:  
Código do promotor:  
Versión:  
Promotor:
- ✓ Que o devandito estudo respecta as normas éticas aplicábeis a este tipo de estudos de investigación
- ✓ Que participará como investigador colaborador no mesmo
- ✓ Que conta cos recursos materiais e humanos necesarios para levar a cabo o estudo, sen que isto interfira coa realización doutros estudos nin coas outras tarefas profesionais asignadas
- ✓ Que se compromete a cumprir o protocolo presentado polo promotor e aprobado polo Comité Ético de Investigación Clínica de Galiza en todos os seus puntos, así como as sucesivas modificacións autorizadas por este último
- ✓ Que respectará as normas éticas e legais aplicábeis, en particular a Declaración de Helsinky e o Convenio de Oviedo e seguirá as Normas de Boa Práctica en investigación en seres humanos na súa realización

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Asdo.



## 2. Desarrollo | Requisitos Documentales d. CV Investigadores

- **Curriculum Vitae:** Investigador Principal y Colaboradores.
- **Carga Investigadora:** Listado de estudios, ensayos clínicos y proyectos investigación en marcha.
- **Idoneidad de los Colaboradores**
- **Idoneidad de las Instalaciones**



## 2. Desarrollo | Requisitos Documentales

e. Certificado de la póliza del seguro de responsabilidad civil

### Ensayos Clínicos Seguro Obligatorio:

- Promotor
- IP
- Centro
- Fundación

**Importe Mínimo: 250.000€ / sujeto**

**Duración: todo el período de realización del estudio**



## 2. Desarrollo | Requisitos Documentales f. Memoria económica

- Tasas CEIC (No comerciales: exención)
- Tasas AEMPS
- Seguro
- Monitorización del estudio
- Pago por paciente / visitas
- Pruebas extraordinarias
- Colaboración otros Servicios



## 2. Desarrollo | Requisitos Documentales g. Consentimiento informado

- **Modelo CEIC Galicia:**

<b>Espazo de saúde</b>	<b>Modelos del consentimiento informado</b>																				
<b>Profesional</b>	Os modelos son unha proposta para a elaboración dos documentos de consentimento informado dun estudo de investigación. Non son modelos de obrigado seguimento senón exemplos de documentos que abordan os principais elementos de información e decisión que deben figurar. En calquera caso, precisan ser adaptados ás características de cada proxecto.																				
Recursos humanos																					
Boa práctica clínica																					
Formación e docencia																					
<b>Investigación e Innovación</b>	Para máis información sobre a redacción das follas de información ao participante e dos documentos de consentimento pódense consultar as seguintes guías:																				
IDI Saúde - Oficina de apoio á investigación	Guía do NHS británico																				
Axentes de investigación sanitaria	Guía da CIOMS sobre bioética en estudos epidemiolóxicos																				
CEIC de Galicia	<table border="1"><thead><tr><th data-bbox="458 916 1435 948"><b>Modelo do consentimento informado</b></th><th data-bbox="1435 916 1639 948">PDF/Non editable</th><th data-bbox="1639 916 1844 948">Descarga .ZIP</th></tr></thead><tbody><tr><td data-bbox="458 948 1435 988">Modelo de Folla de Información ao Participante para estudos observacionais sen medicamentos</td><td data-bbox="1435 948 1639 988"><a href="#">i</a></td><td data-bbox="1639 948 1844 988"><a href="#">i</a></td></tr><tr><td data-bbox="458 988 1435 1051">Modelo de Folla de Información ao Participante para estudos experimentais (tipo ensaio clínico) sen medicamentos nin produtos sanitarios</td><td data-bbox="1435 988 1639 1051"><a href="#">i</a></td><td data-bbox="1639 988 1844 1051"><a href="#">i</a></td></tr><tr><td data-bbox="458 1051 1435 1090">Modelo de Documento de Consentimento</td><td data-bbox="1435 1051 1639 1090"><a href="#">i</a></td><td data-bbox="1639 1051 1844 1090"><a href="#">i</a></td></tr><tr><td data-bbox="458 1090 1435 1153">Modelo de Folla de Información ao Participante para estudos experimentais (tipo ensaio clínico) con medicamentos ou produtos sanitarios</td><td data-bbox="1435 1090 1639 1153"><a href="#">i</a></td><td data-bbox="1639 1090 1844 1153"><a href="#">i</a></td></tr><tr><td data-bbox="458 1153 1435 1203">Modelo de Folla de Información ao Participante para estudos observacionais con medicamentos</td><td data-bbox="1435 1153 1639 1203"><a href="#">i</a></td><td data-bbox="1639 1153 1844 1203"><a href="#">i</a></td></tr></tbody></table>			<b>Modelo do consentimento informado</b>	PDF/Non editable	Descarga .ZIP	Modelo de Folla de Información ao Participante para estudos observacionais sen medicamentos	<a href="#">i</a>	<a href="#">i</a>	Modelo de Folla de Información ao Participante para estudos experimentais (tipo ensaio clínico) sen medicamentos nin produtos sanitarios	<a href="#">i</a>	<a href="#">i</a>	Modelo de Documento de Consentimento	<a href="#">i</a>	<a href="#">i</a>	Modelo de Folla de Información ao Participante para estudos experimentais (tipo ensaio clínico) con medicamentos ou produtos sanitarios	<a href="#">i</a>	<a href="#">i</a>	Modelo de Folla de Información ao Participante para estudos observacionais con medicamentos	<a href="#">i</a>	<a href="#">i</a>
<b>Modelo do consentimento informado</b>	PDF/Non editable	Descarga .ZIP																			
Modelo de Folla de Información ao Participante para estudos observacionais sen medicamentos	<a href="#">i</a>	<a href="#">i</a>																			
Modelo de Folla de Información ao Participante para estudos experimentais (tipo ensaio clínico) sen medicamentos nin produtos sanitarios	<a href="#">i</a>	<a href="#">i</a>																			
Modelo de Documento de Consentimento	<a href="#">i</a>	<a href="#">i</a>																			
Modelo de Folla de Información ao Participante para estudos experimentais (tipo ensaio clínico) con medicamentos ou produtos sanitarios	<a href="#">i</a>	<a href="#">i</a>																			
Modelo de Folla de Información ao Participante para estudos observacionais con medicamentos	<a href="#">i</a>	<a href="#">i</a>																			
Espazo Multimedia FEGAS																					
Xestión de resultados de investigación																					
Sistema de seguimento e avaliación de investigación sanitaria (SISAUDE)																					
Investigación en coidados de saúde																					
Webs de interese																					





## 2. Desarrollo | Requisitos Documentales

### h. Cuaderno de recogida de datos (CRD)

- **CRD:** conjunto de formularios (papel o electrónico) que permite el registro de toda la información necesaria para poder analizar los resultados.
  - EC: NO hay que presentarlo para la autorización.
  - EPA: Hay que presentarlo para la autorización.



## 2. Desarrollo | Requisitos Documentales Resumen

- **Protocolo**
- **Ficha técnica del medicamento o manual del investigador**
- **Compromiso Investigadores**
- **CV Investigadores**
- **Certificado de la póliza del seguro**
- **Memoria económica**
- **Consentimiento informado**
- **CRD**



## 2. Desarrollo | Autorizaciones y requisitos legales

- **Código EudraCT:** Solo Ensayos Clínicos.
- **CEIC:** Comité de Ética de Investigación Clínica.
- **AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.



## 2. Desarrollo | Autorizaciones y requisitos legales

### a. Código EudraCT (EC)

**EudraCT** es una base de datos de ensayos clínicos en la que deben incluirse los ensayos clínicos puestos en marcha a partir del 1 de mayo de 2004.

- Obtener el número EudraCT: <http://eudract.emea.eu.int>
- Complimentar, guardar e imprimir la versión electrónica del formulario de solicitud

**Nº EudraCT:** Identificación única para los ensayos clínicos en los que participe al menos un centro ubicado en la UE.



## 2. Desarrollo | Autorizaciones y requisitos legales

### a. Identificación del Estudio (EPA)

- Posiciones 1-3: tres primeras letras del promotor
- Posiciones 4-6: tres primeras letras del principio activo de interés (uno de ellos si hay más de uno)
- Posiciones 7-10: año en curso
- Posiciones 11-12: número secuencial de 2 dígitos

Ejemplo: El promotor PANDORA desea hacer un estudio con el principio activo ACTIVINA, en el año 2002 siendo el cuarto que hace este año con dicho principio activo.

**Código: PAN-ACT-2002-04**



## 2. Desarrollo | Autorizaciones y requisitos legales b. CEIC

### Periodo Presentación

- Ensayos Clínicos y EPA-SP  
1 al 5 de cada mes
- Demás estudios  
No hay plazo



## 2. Desarrollo | Autorizaciones y requisitos legales b. CEIC

### Instrucciones CEIC de Galicia

Espazo  
de saúde

#### Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia

PÁXINA PRINCIPAL » PROFESIONAL » INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN » CEIC DE GALICIA » INFORMACIÓN PARA O PROMOTOR » DOCUMENTACIÓN

##### Profesional

Recursos humanos

Boa práctica clínica

Formación e docencia

##### Investigación e Innovación

IDI Saúde - Oficina de apoio á investigación

Axentes de investigación sanitaria

CEIC de Galicia

Espazo Multimedia FEGAS

Xestión de resultados de

##### Documentación

Ensaíos clínicos CEIC de referencia

Ensaíos clínicos CEIC implicado

Estudos post-autorización seguimento prospectivo EPA-SP

Investigacións clínicas con produtos sanitarios

Outros estudos de investigación



## 2. Desarrollo | Autorizaciones y requisitos legales c. AEMPS

### Instrucciones AEMPS

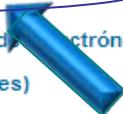
- **Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos a partir del 1 de mayo de 2004** (versión núm.6, de mayo 2008)

#### Anexos:

- **Anexo A1:** Carta de acompañamiento: Solicitud de nuevo ensayo clínico
- **Anexo A1B:** Medicamentos no autorizados ni inscritos en España
- **Anexo A2:** Carta de acompañamiento de una solicitud referente a un EC en trámite
- **Anexo A3:** Carta de acompañamiento referente a un ensayo clínico autorizado en España
- **Anexo A4:** Carta de acompañamiento referente a una notificación de RAGI de un medicamento autorizado en la UE (**Actualizado a 11-02-2011**)
- **Anexo A5:** Carta de acompañamiento referente a una notificación de RAGI de un medicamento NO autorizado en la UE
- **Anexo B:** Firma del protocolo por el investigador
- **Anexo 1B:** Documento de conocimiento y conformidad de la Dirección del centro
- **Anexo 1C:** Solicitud de autorización de una modificación relevante a un ensayo clínico con medicamentos de uso humano a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y de dictamen por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC)
- **Anexo D:** Notificación de RAGI (SUSAR)
- **Anexo 1D:** Notificación del fin del ensayo
- **Anexo 2:** Dictamen CEIC
- **Anexo 4:** Directorio de los CEIC acreditados en España
- **Instrucciones de envío de la documentación**
- Preguntas y Respuestas sobre sobre solicitud de autorizaciones electrónicas de ensayos clínicos a través del portal ECM
- Funcionalidades del Portal ECM (presentaciones)

Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, sobre ensayos clínicos

- Circular 15/2001, de desarrollo del RD 561/1993





## 2. Desarrollo | Autorizaciones y requisitos legales d. Otros

- **Contrato** entre Promotor y/o IP, Centro y Fundación: Obligatorio EC y EPA-SP
- **Notificaciones a CEIC y AEMPS:**
  - Inicio del ensayo
  - Informe anual de seguimiento
  - Fin de ensayo
  - Reacciones adversas graves inesperadas (RAGI)
  - Modificaciones relevantes al Protocolo



### **3. Conclusión/Resumen**



### 3. Conclusión / Resumen

- 2 tipos de estudios:
  - Ensayos clínicos y estudios observacionales
- Principal Legislación:
  - RD 223/2004 : Regula los EC con medicamentos
  - Orden SAS/3470/2009 : Directrices Estudios Posautorización Observacionales con medicamentos
- Autoridades:
  - CEIC
  - AEMPS



MUCHAS GRACIAS

Paula Cerezo Álvarez

Técnico Gestión de Investigación

Fundación Biomédica del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo