

Durante el Ensayo Clínico. Etapa I

- **ARCHIVO Y GESTIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN**
- **RECLUTAMIENTO DE PACIENTES**
- **OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

María de la O Fernández
CRA General Medicines
Novartis Farmacéutica S.A.

ARCHIVO Y DOCUMENTACIÓN DEL ESTUDIO

**TMF: Archivo General del Ensayo,
Archivo por centro del Ensayo, Archivo
del Investigador**

TMF: Definiciones



Documentos esenciales

- Son los documentos que individualmente o colectivamente permiten evaluar un ensayo clínico y la calidad de los datos que de él se obtienen.
- Sirven para demostrar el cumplimiento por parte del investigador, promotor y monitor con los estándares de GCP y autoridades reguladoras

TMF: Definiciones

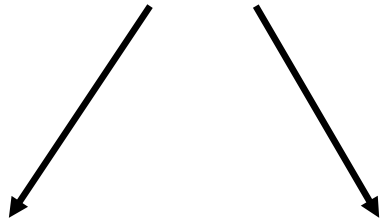


Trial Master File

- Es la forma que tenemos de archivar estos documentos esenciales, de manera que nos ayude a gestionar el ensayo clínico, auditorías e inspecciones
- Los documentos esenciales deben archivarse el tiempo suficiente para permitir que se realicen auditorías o inspecciones por las autoridades reguladoras.

Trial Master File

Archivo del Promotor



Archivo general
del estudio

Archivo por
centro

Coordinación
Internacional

Coordinación
Nacional

Archivo del Investigador



Archivo de
colaboradores
(Ej. Farmacia)



TMF: Archivo del promotor. Archivo general del estudio

EL ARCHIVO GENERAL DE ESTUDIO
CONTIENE TODA AQUELLA
DOCUMENTACIÓN COMÚN A TODOS
TODOS LOS CENTROS PARTICIPANTES EN
EL PAÍS EN EL QUE SE ESTÁ REALIZANDO
EL ENSAYO CLÍNICO

Localización: Promotor



TMF: Archivo del promotor. Archivo general del estudio

- Protocolo
- Investigator's Brochure
- Aprobación Agencia Española Medicamento
- Modelo de etiquetas del producto de Investigación
- Certificados de análisis del producto de investigación
- Contratos con CRO



TMF: Archivo del promotor. Archivo específico de centro

EL ARCHIVO ESPECÍFICO DE CENTRO DEL ESTUDIO CONTIENE TODA AQUELLA DOCUMENTACIÓN ESPECÍFICA DE CADA UNO DE LOS CENTROS PARTICIPANTES EN EL PAÍS EN EL QUE SE ESTÁ REALIZANDO EL ENSAYO CLÍNICO

Localización: Promotor



TMF: Archivo del promotor. Archivo específico de centro

- Firma del protocolo y enmiendas
- Aprobación del protocolo por el comité ético
- CV's de los investigadores
- Hoja de firmas del protocolo
- Valores normales de laboratorio
- Contabilidades de medicación
- Correspondencia
- Data query forms
- Notificación de SAEs

Archivo del Investigador (IF)

- Es el archivo que contiene toda los documentos esenciales relativos al centro que participa en el ensayo clínico
- El contenido se rige igualmente por la normativa que rige el TMF
 - R. D. 223/2004
 - Directiva 2001/20/EC
 - CPM/ICH/135/95
- Formato y contenidos especificados en las SOPs que elabora el promotor

Localización: Centro

TMF: Directiva 2001/20/EC

Detailed guidelines on the trial master file and archiving

- Condiciones mínimas estándares para la conservación de la documentación en el tiempo
 - Soporte: cualquiera que garantice que los documentos permanecen completos y legibles.
 - Sistemas validados de archivo.
 - Cambios en localización deben estar debidamente documentados
 - Accesos restringidos a personal autorizado.
 - Investigador notificará al promotor de la localización del archivo y notificará de cualquier cambio o imposibilidad de seguir archivando.

TMF: Directiva 2001/20/EC

Detailed guidelines on the trial master file and archiving

- Tiempo de conservación
 - Investigador:
 - Los documentos esenciales, al menos 2 años tras la última aprobación de solicitud de comercialización o desde la discontinuación formal del desarrollo clínico.
 - Ensayos clínicos sin autorización de comercialización
 - Los documentos esenciales del promotor e investigador deben almacenarse entonces al menos 5 años tras la finalización del ensayo clínico.

TMF: Directiva 2001/20/EC

Detailed guidelines on the trial master file and archiving

En todos los casos anteriores:

- Tanto para el investigador como para el promotor/CRO se puede ampliar el periodo de almacenamiento si las autoridades reguladoras lo exigen o si el promotor lo necesita.

TMF: Directiva 2001/20/EC

Detailed guidelines on the trial master file and archiving

Destrucción de documentos esenciales:

- Razones correctamente documentadas.
- Firmadas por la autoridad apropiada.
- Mantener este documento 5 años tras la destrucción.
- El promotor notificará a sus investigadores de cuándo se pueden destruir los documentos.



TMF: Custodia Monitor/Promotor

CPMP/ICH/135/95 :

- Deben guardarse por más tiempo si lo requieren las autoridades sanitarias o si lo necesita el promotor.
- El promotor debe informar al investigador/centro por escrito de la necesidad de guardar los documentos y debe notificar a partir de cuándo no es necesario guardarlos.

IF: Responsabilidades Monitor/Investigador

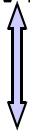
- El investigador debe asegurarse de la exactitud, integridad, legibilidad y plazo de entrega de los datos transmitidos al promotor a través del CRD y de todos los informes requeridos.
- El investigador/centro debe guardar los documentos esenciales del ensayo tal como está especificado en apartado 8 de la ICH y como marquen los requisitos reguladores pertinentes.

IF: Responsabilidades Monitor/Investigador

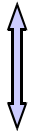
- Deben tomar medidas para prevenir la destrucción accidental o prematura de estos documentos.
- A petición del monitor, auditor, Comité Ético o autoridad reguladora, el investigador/centro debe tener disponibles todos los registros relacionados con el ensayo.

DOCUMENTACIÓN DE ESTUDIO

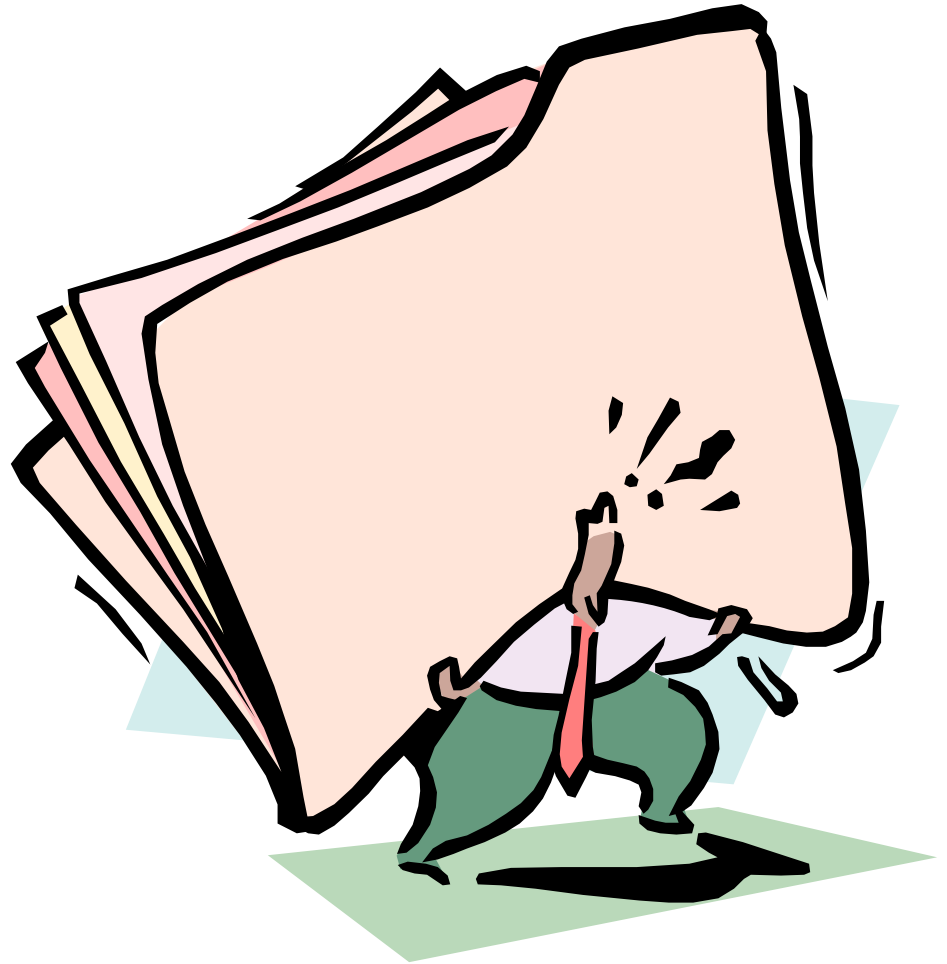
PROMOTOR



MONITOR



INVESTIGADOR



Reclutamiento de Pacientes en un Ensayo Clínico

Investigador:
Objetivos
Métodos

Pacientes
Motivación

Promotor
Objetivos
Métodos

RECLUTAMIENTO



Promotor del Ensayo Clínico: Objetivos Generales

- Cumplir con los plazos del EC**
 - **Ensayos competitivos entre países**
- Alcanzar el reclutamiento planificado**
- Obtener datos de calidad: validez de los datos**
- Ajustarse al presupuesto del ensayo**



Investigador del Ensayo Clínico: Objetivos Generales

- Interés científico en el fármaco**
- Interés profesional por participar en EECC**
- Cumplir los pactos con el promotor: conseguir reclutar los pacientes acordados**
- Obtener datos clínicos de calidad (GCPs)**
- Obtener financiación**



Promotor: Métodos para asegurar el reclutamiento

- ☑ Correcta selección de investigadores:
 - Estudios de Viabilidad
 - Base de datos propia
 - Marketing & Red de ventas
 - Consulta a terceros: SMOs, Fundaciones
 - Recomendaciones de otros investigadores
 - Publicaciones, conferencias, congresos

- ☑ Motivar al equipo investigador
 - Informar de la progresión del ensayo

- ☑ Seleccionar investigadores pertenecientes a centros de referencia que tengan centros asociados (derivación de pacientes)



Promotor: Métodos para asegurar el reclutamiento

- ✓ Elegir especialistas en la indicación terapéutica
- ✓ Identificar el tipo de centro en el que se visita pacientes en esa indicación
- ✓ Comprobar la participación en más ensayos a la vez:
 - Diversificar los recursos: Personal, Tiempo
 - Compartir pacientes
- ✓ Correcta organización del centro
- ✓ Conocer el tipo de población que visita el centro/Población diana
- ✓ Experiencia previa en EECC



Investigador: Métodos para asegurar el reclutamiento

- ☑ Búsqueda de pacientes eficaz:
 - Población que acude a su consulta
 - Ayuda de otros servicios del mismo centro
 - Ayuda de otros centros de la zona
 - Base de datos del centro: “Quering Database”
 - Realizar reuniones con:
 - Otros servicios implicados
 - Enfermeras
 - Otros médicos del centro, residentes, adjuntos



Investigador: Métodos para asegurar el reclutamiento

- ☑ Preselección de pacientes antes del inicio del ensayo
- ☑ Conocimiento del protocolo (criterios de inclusión/exclusión, pruebas adicionales)
- ☑ **Correcta Información al paciente**
- ☑ **Motivar al paciente**
- ☑ **Correcta planificación del centro**



Correcta Información al Paciente

- ☑ Información del tratamiento en investigación o comercializado
- ☑ Brazo de tratamiento con placebo
- ☑ Tratamientos alternativos
- ☑ Efectos adversos
- ☑ Número de visitas de seguimiento
- ☑ Existencia de procedimientos molestos
- ☑ Uso de material adicional (diarios de pacientes, glucómetros, mapas)
- ☑ Compensaciones: dietas /transporta / ausencia laboral



Motivar al Paciente

Llamadas telefónicas

- Proponer el EC al paciente
- Recordarle próximas visitas
- Recordatorio de procedimientos
- Seguir la evolución del paciente

Mantener reuniones con los pacientes para asegurar su permanencia en EECC largos



Correcta Planificación

- ¿Existirá sobrecarga asistencial si acepto participar en uno o más EECC ?
- Frecuencia real en que veo pacientes de la indicación
- Los servicios/personal implicados ¿van a estar interesados en colaborar en el EC?
- ¿Podré dedicar al paciente el tiempo que requiere el protocolo?

Otras Propuestas de Reclutamiento

- ☑ Captación de pacientes a través de anuncios publicitarios
 - Páginas Web
 - TV, radio
 - Asociaciones de pacientes
 - Facilitar cuestionarios, trípticos.. en admisión, punto de información, secretaría del servicio

- Carteles
 - Services implicados en el ensayo
 - Entrada del centro
 - Farmacias cercanas al hospital
 - Cafetería
 - Salas de Espera

The background features six light purple circles arranged in two rows. The top row has three circles, and the bottom row has three circles. The text is centered over the top row of circles.

OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO



Consentimiento informado

- Es el pilar ético básico de la investigación clínica
 - Requiere aprobación del CEIC previa implementación

Definición



- Procedimiento que garantiza que el sujeto ha expresado voluntariamente su intención de participar en el EC después de haber comprendido la información que se le ha dado acerca de los objetivos del estudio, beneficios, incomodidades y riesgos previstos, alternativas posibles, derechos y responsabilidades

CEIC



- La HIP y CI se envían cuando se solicita la evaluación del ensayo junto con toda la documentación
- El CEIC los revisa exhaustivamente. La mayoría de aclaraciones que piden los CEIC son relacionadas con la HIP y CI
- Cada vez que se haga una nueva versión de la HIP y CI se debe aprobar por el CEIC. No se podrá utilizar la nueva versión hasta tener la aprobación por escrito del CEIC.

Consentimiento Informado



- Todos los sujetos participantes deberán otorgar su consentimiento previamente a su inclusión. (Usar la hoja de información del paciente aprobada por el CEIC).
- El investigador debe informar personalmente al paciente o delegar esta responsabilidad a un colaborador.
- Explicar que su participación es voluntaria.
- Proporcionar a los pacientes el tiempo suficiente para reflexionar sobre su participación en el estudio.
- Minimizar la posibilidad de coacción o influir de forma indebida.
- El consentimiento por escrito ha de ser firmado y fechado personalmente por el paciente, y por la persona que informa al paciente. El paciente debe recibir la copia del mismo



Hoja de información al paciente

- Lenguaje entendible para los pacientes, evitando tecnicismos
- No debe ser muy extenso

CI: Como proceso



- El CI expresa el principio ético de respeto por las personas y de su autonomía
- No es simplemente un requisito legal que deba firmarse es un **proceso de comunicación** Investigador-Paciente
- El proceso empieza **antes** de iniciar el EC **y continua** durante todo el estudio
- El posible participante debe **entender la información** la cual debe permitirle tomar una decisión acerca de su participación

Consentimiento informado

- Todas las personas implicadas en un EC evitarán influir sobre el sujeto
 - No persuasión (cuando se induce a aceptar acciones, ideas... del persuasor)
 - No coerción (exagerando ciertos riesgos o beneficios)
 - No manipulación (influencia de forma intencionada y efectiva de una persona sobre otra)
- El carácter voluntario del CI puede ser vulnerado cuando es solicitado por personas en posición de autoridad o de gran influencia sobre el sujeto.



Consentimiento informado

Preferiblemente por ESCRITO, en su defecto, ORAL ANTE TESTIGOS (independientes del equipo investigador)

- EC *sin interés terapéutico* para el participante: CI necesariamente por ESCRITO
- Sujetos **MENORES e INCAPACES**: REPRESENTANTE LEGAL en su defecto FAMILIAR O PERSONA VINCULADA POR RAZONES DE HECHO



- El proceso de obtención del CI debe registrarse en la Historia Clínica
- Debe especificarse que se firma el CI en qué fecha y qué tipo
- Ir actualizando cuándo se firman los diferentes modelos

CI ↔ Historia Clínica

- Si el paciente no es capaz de firmar el CI debe anotarse explícitamente en la HC, y mejor si también se anota en el mismo formulario del CI
- Si durante el EC se actualiza la HIP los pacientes deberán firmar esta nueva versión



¿Quién obtiene el CI?

- Pueden obtenerlo:
 - Investigador implicado en el ensayo (IP o col.)
 - Conocedor del protocolo
 - Conocedor de las BPCs
- No pueden obtenerlo:
 - Médicos no relacionados con el protocolo
 - Enfermeras

CI- Aspectos Contractuales

- 2 originales firmados (copia en archivo del investigador y copia para el paciente)
 - El paciente podrá comprobar los procedimientos para los que ha consentido



Retiradas del CI

El paciente puede retirar su
consentimiento en cualquier
momento

Problemas detectados en las Auditorías

Consentimientos Informados

- ▶ **Falta alguno.**
- ▶ **En el texto no se identifica el paciente ni el Investigador.**
- ▶ **Alguno de ellos no está firmado y/o fechado por el Investigador.**
- ▶ **Los pacientes no fechan su firma (el Investigador es quien lo hace por ellos).**
- ▶ **La fecha de la firma del paciente es posterior a su entrada en el estudio.**



Hoja de información al paciente

Información que debe contener:

- **1- OBJETIVO**
 - declaración clara y directa del objetivo del EC, explicando que supone una investigación y que se busca información no conocida
- **2- METODOLOGÍA**
 - deben detallarse todas las visitas, procedimientos que se llevarán a cabo en cada una de las visitas, reponsabilidades del paciente

Hoja de información al paciente

- **3- TRATAMIENTO que va a ser administrado**

- Debe quedar claro que es un **fármaco en investigación**
- Si procede se debe hacer referencia al **PLACEBO**. Debe explicarse **qué es un placebo**, las **probabilidades** que tiene de recibir placebo o fármaco activo, y si en el caso de recibir placebo tendrá alguna oportunidad de recibir sustancia activa:
 - cuando finalice el ensayo
 - cuando todos los pacientes incluidos hayan terminado el estudio
 - cuando se hayan analizado los resultados

Hoja de información al paciente

- **4- BENEFICIOS esperados para él y la comunidad**
 - los beneficios **no se deben exagerar** nunca, ni se deben utilizar para inducir al paciente a participar
 - la obtención gratuita del fármaco o otros servicios no se pueden presentar como un beneficio, ni la compensación económica
 - cuando no se espera ningún beneficio para el paciente también se debe mencionar



Hoja de información al paciente

- **5- INCOMODIDADES y RIESGOS derivados del estudio**
 - describir todos los riesgos / incomodidades (muestras de sangre)
 - posibilidad de riesgos imprevistos
 - se deben especificar los riesgos para la paciente y feto en caso de estar o quedar embarazada
 - si se identifican **nuevos riesgos durante la investigación**, se debe revisar el CI y notificar de inmediato a todos los participantes



Hoja de información al paciente

- **6- POSIBLES ACONTECIMIENTOS ADVERSOS**
 - detallar los posibles acontecimientos adverso descritos con el fármaco de estudio
- **7- TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS DISPONIBLES**
 - debe describir las alternativas de tratamiento, incluidas opciones distintas a la participación en el EC
 - deben permitir al participante a escoger entre el fármaco en investigación a los procedimientos estandar (con fármacos / no fármacos)



Hoja de información al paciente

- **8- CARACTER VOLUNTARIO** de su participación, así como la posibilidad de retirarse sin perjuicio
 - se debe especificar que la participación es VOLUNTARIA
 - y que el paciente se puede retirar en cualquier momento sin que esto le perjudique



Hoja de información al paciente

- **9- PERSONAS QUE TENDRÁN ACCESO A LOS DATOS** y forma en que mantendrá la **CONFIDENCIALIDAD**
 - mencionar que el CEIC, monitor, auditor, inspectores tendrán acceso directo a la Historia Clínica del paciente para la verificación de los datos y procedimientos del EC
 - mencionar que todos los registros que identifiquen al paciente serán confidenciales, y que en el caso de que se publiquen los resultados, la indentificación de los pacientes se mantendrá confidencial
 - **Hacer referencia a la LEY DE PROTECCIÓN DE DATOS**



Hoja de información al paciente

- **10- MODO de COMPENSACIÓN ECONÓMICA y TRATAMIENTO en caso de daño o lesión por su participación**
 - POLIZA DE SEGURO: existe la obligación de indemnizar a los pacientes independientemente de una eventual culpa o negligencia
 - No existe obligación en los siguientes casos:
 - Falta de obtención de la eficacia prevista
 - Daños relacionados con fármacos de referencia
 - Falta de eficacia del placebo
 - Desviaciones significativas del protocolo por parte del paciente



Hoja de información al paciente

...POLIZA DE SEGURO

- Si el daño sucede pasado un año después de finalizar el estudio, el sujeto debe demostrar la causalidad

Se deben incluir las compensaciones económicas por viajes de los pacientes, manutención...

- **11- INVESTIGADOR RESPONSABLE** y modo de CONTACTAR con él
 - nombre del Investigador Principal y teléfono