



**Organización
Panamericana
de la Salud**



Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud



RED PANAMERICANA PARA LA ARMONIZACIÓN
DE LA REGLAMENTACIÓN FARMACÉUTICA

BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS: Documento de las Américas
IV CONFERENCIA PANAMERICANA PARA LA ARMONIZACIÓN DE LA
REGLAMENTACIÓN FARMACÉUTICA
República Dominicana
2-4 Marzo 2005

Grupo de trabajo en Buenas Prácticas Clínicas (GT/BPC)

Miembros*

Argentina

Patricia Saidon, ANMAT, Argentina. Coordinadora

Brasil

Granville Garcia de Oliveira, Brasil. **Sergio Andrade Nishioka**. Manager, Office of New drugs, Research & clinical Trials. ANVISA

Chile

Beatriz Marincovich, Instituto de Salud Pública de Chile. **Eduardo Johnson**. Chile

Costa Rica

Guillermo Rodríguez. Graciela Salazar. Hernán Collado, Jorge López, NEEMAN/ICIC. **Gilda Granados Gavelman**. Asesora Estratégica y Secretaria Técnica del Consejo Nacional de Investigación Ministerio de Salud. Costa Rica

CARICOM

Henri Fraser Prof University of West Indies

Cuba

María Amparo Pascual. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.

México

Alberto Frati. Juan Jesús Sánchez, México

USA

David Lepay. **Stan Woollen**. Associate Director for Bioresearch Monitoring Good Clinical Practice Program

Venezuela

Maria Aguilar. Depto de Farmacologia. Centro nac. De Farmacologia. Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, Venezuela

ALIFAR

José Cortez, Brasil. Luis Yushimito, (sustituto). **Manuel Ruiz Caballero**. Director Médico. Kendrick Laboratorios S.A.

FIFARMA

León Arango, FIFARMA, Guatemala. Silvia Zieher. Noemí Rosa. Director Quality Operations Japan/Asia/afme/LA. **Celso Arabetti**. Schering Plough Research Institute.

Secretariado

Rosario D'Alessio. PAHO

Alejandro Midzuaray, OPS/OMS, Perú

Juana Mejía de Rodríguez, OPS/OMS, PWR-Guatemala

*Actuales miembros en negrillas

LISTADO DE ACRÓNIMOS

AC: Aseguramiento de la Calidad

ANMAT: Administración Nacional Argentina de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

ARN: Autoridad Reguladora Nacional

BPC: Buenas Prácticas Clínicas

CC: Control de Calidad

CEI: Comité de Ética Independiente

CIMD: Comité Independiente de Monitoreo de Datos

CRI: Consejo de Revisión Institucional

EA: Evento Adverso

EAS: Evento Adverso Serio

FRC: Formulario de Reporte de Casos

GT/BPC: Grupo de Trabajo en Buenas Prácticas Clínicas

ICDRA: Conference of Drug Regulatory Authorities (Autoridades Reguladoras de Medicamentos)

ICH: International Conference on Harmonization (Conferencia Internacional de Armonización)

OIC: Organización de Investigación por Contrato

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

POE: Procedimiento Operativo Estándar

RAM: Reacción Adversa Medicamentosa

Red PARF: Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica

BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS: Documento de las Américas

Tabla de Contenido

CAPÍTULO 1	3
Introducción.....	4
CAPÍTULO 2	6
Principios de BPC	6
CAPÍTULO 3	7
Comité de Ética de Investigación / Comité Institucional (CEI/CRI).....	7
CAPÍTULO 4	11
Consentimiento Informado	11
CAPÍTULO 5	15
Responsabilidades de Investigador.....	15
CAPÍTULO 6	
Responsabilidades del Patrocinador	21
CAPÍTULO 7	
Programa de Vigilancia del Cumplimiento de las BPC por las Autoridades Reguladoras	44
CAPÍTULO 8	
Protocolo del Ensayo Clínico	48
CAPÍTULO 9	
GLOSARIO de Terminos	54
ANEXO 1	
Guías Operacionales de Comités de Ética	64
ANEXO 2	
Cuestionario de Auto-Evaluación de los CEI (CHECK LIST)	65
ANEXO 3	
Guías Operacionales el consentimiento Informado	77
ANEXO 4:.....	86
Guía para las Inspecciones a un Investigador Clínico	86
ANEXO 5:.....	93
Documentos Esenciales para Estudios Clínicos	93
Antes del Estudio	
Durante el Estudio	
Después del Estudio	

CAPÍTULO 1

INTRODUCCION

Un **ensayo clínico** es un estudio sistemático, que sigue en un todo las pautas del método científico en seres humanos voluntarios, realizado con medicamentos y/o especialidades medicinales. Tiene como objetivo descubrir o verificar los efectos y/o identificar las reacciones adversas del producto de investigación y/o estudiar la farmacocinética de los principios activos, con el objetivo de establecer su eficacia y seguridad.

Los estudios clínicos **son necesarios para encontrar nuevas respuestas** terapéuticas a las distintas enfermedades. Se han registrado importantes avances en farmacología en las últimas décadas, los cuáles fueron posibles en gran medida por el desarrollo de la investigación científica. A su vez la investigación científica se basa en parte en los estudios realizados en seres humanos.

La demostración previa de **eficacia y seguridad** de un medicamento (ya sea para aprobar su comercialización, o para aprobar una nueva indicación) es actualmente una exigencia de las diferentes regulaciones nacionales, así como en el ámbito internacional. Pero la demostración de eficacia y seguridad solo puede realizarse a través de los estudios clínicos controlados. Esto significa que los resultados obtenidos en esos estudios son el principal determinante para la autorización y posterior comercialización del fármaco.

Estos hechos ponen en evidencia la necesidad de contar con **normas nacionales e internacionales** para investigación clínica farmacológica. Dichas normas deben asegurar por un lado la **solidez científica** del estudio y por el otro garantizar la **solidez ética**. A su vez, deben establecer pautas que garanticen que los datos que surjan de las investigaciones sean adecuadamente conservados y puedan ser verificados, independientemente del lugar en donde se realice el estudio.

En la última década, con el objeto de evitar repeticiones, surgió la necesidad de facilitar la aceptación de datos surgidos de los ensayos clínicos, aunque los mismos fueran realizados en diferentes países. Este hecho llevó a diferentes regiones a armonizar normas de buenas prácticas en investigación clínica. En la actualidad mediante la **Conferencia Internacional de Armonización (ICH)**, la Comunidad Europea, los EEUU y Japón (y entre otros en carácter de observadores, Canadá y la Organización Mundial de la Salud), han producido guías que unifican criterios sobre diferentes temas relativos a medicamentos. En el marco de la Conferencia Internacional de Armonización surgieron las **Guías de Buenas Prácticas Clínicas**, que definen una serie de pautas a través de las cuales los estudios clínicos puedan ser diseñados, implementados, finalizados, auditados, analizados e informados para asegurar su confiabilidad.

En **nuestro continente**, el resto de los países **no forma parte de la Conferencia Internacional de Armonización**. Sin embargo, la realización de estudios clínicos en todos los países de nuestro continente, como en el resto del mundo, debe seguir estrictos principios éticos y científicos. Estos principios son universales, por encima de cualquier diferencia entre las personas, con el objetivo de salvaguardar la integridad física y psíquica de los sujetos involucrados, tal como lo establece la declaración de los derechos de las personas de Helsinki. Durante la última década, el número de pacientes que se incorporan a los estudios clínicos se ha incrementado en la región. En 1993 2.1% de los estudios clínicos se desarrollaron en América Latina, mientras que en 1997, 5.1% y en 2000, 7.5%. (IMS Health).

En la región se están llevando a cabo asimismo, **estudios de Fases más tempranas** del desarrollo. Como resultado, se produjo un marcado **incremento de pacientes** que se incorporan a los estudios, así como de investigadores, centros que realizan investigación, comités de ética en investigación, personal de las compañías farmacéuticas dedicadas en particular a este tema y empresas de monitoreo.

En este marco, se hace necesario definir criterios armonizados de Buenas Prácticas Clínicas en nuestro continente, que cuenta con variados grados de desarrollo en la temática. El Documento de las Américas tiene como objetivo proponer guías en Buenas Prácticas Clínicas, que puedan servir de base tanto para las agencias regulatorias, como para los investigadores, Comités de Ética, universidades y empresas.

CAPÍTULO 2

PRINCIPIOS DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

Los ensayos clínicos se realizan con la intención de obtener pruebas referentes a la eficacia y la inocuidad o seguridad de productos que, además de las pruebas preclínicas y los datos de calidad, respalden su registro por una autoridad normativa. Los principios éticos, fundamentados principalmente en la Declaración de Helsinki, deben ser la base para la aprobación y la realización de los ensayos clínicos. Tres principios éticos básicos de similar fuerza moral —el respeto a las personas, la beneficencia y la justicia— impregnan todos los principios de buenas prácticas clínicas (BPC) enumerados a continuación:

- 2.1 Los ensayos clínicos deben realizarse sólo si los beneficios previstos para cada sujeto del ensayo y para la sociedad superan claramente a los riesgos que se corren.
- 2.2 Aunque los beneficios de los resultados del ensayo clínico para la ciencia y la sociedad son importantes y deben tenerse en cuenta, las consideraciones fundamentales son las relacionadas con los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo.
- 2.3 Un ensayo se realizará cumpliendo el protocolo que ha recibido previamente la aprobación o la opinión favorable del comité de revisión institucional (CRI) o del comité ético independiente (CEI).
- 2.4 La aprobación de los ensayos clínicos de los productos experimentales estará respaldada por información preclínica y, cuando proceda, por información clínica adecuada.
- 2.5 Los ensayos clínicos deben ser sólidos desde el punto de vista científico y estarán descritos en un protocolo claro y detallado.
- 2.6 Se obtendrá de cada sujeto la autorización con conocimiento de causa previa a la participación en ensayos clínicos.
- 2.7 Médicos cualificados (o, si fuera apropiado, dentistas cualificados) se encargarán de la atención médica de los sujetos del ensayo y de cualquier decisión médica tomada en su beneficio.
- 2.8 En virtud de la educación, la formación y la experiencia, estos profesionales estarán adecuadamente cualificados para realizar su cometido en lo que respecta al ensayo y a los sujetos que participan en este.
- 2.9 El registro, la gestión y el almacenamiento de toda la información del ensayo clínico serán adecuados para que la notificación, la interpretación y la verificación del ensayo sean precisas.
- 2.10 Se protegerá la confidencialidad de los registros que pudieran revelar la identidad de los sujetos, respetando las reglas de privacidad y de confidencialidad de acuerdo con los requisitos normativos aplicables.
- 2.11 Los productos experimentales se fabricarán, manejarán y almacenarán conforme a las buenas prácticas de fabricación (BPF) aplicables, y se utilizarán conforme al protocolo aprobado.
- 2.12 Se implantarán sistemas con procedimientos que garanticen la calidad de cada aspecto del ensayo.

CAPÍTULO 3

COMITÉ DE ÉTICA de INVESTIGACION/ COMITÉ DE REVISIÓN INSTITUCIONAL (CEI/CRI)

3.1 Estructura y responsabilidades del Comité de Ética de Investigación

3.1.1 La responsabilidad de un Comité de Ética de Investigación / comité de Revisión Institucional (CEI/CRI) al evaluar una investigación biomédica es **contribuir a salvaguardar la dignidad, derechos, seguridad y bienestar** de todos los y las participantes actuales y potenciales de la investigación; se debe tener especial atención a los estudios que pueden involucrar personas vulnerables;

3.1.2 Un principio cardinal de la investigación que involucra seres humanos es respetar la **dignidad** de las personas. Las metas de la investigación, si bien importantes nunca deben pasar por encima de la salud, bienestar y cuidado de los participantes en la investigación;

3.1.3 El CEI/CRI debe tomar en consideración el principio de la **justicia**. La justicia requiere que los beneficios e inconvenientes de la investigación sean distribuidos equitativamente entre todos los grupos y clases de la sociedad, tomando en cuenta edad, sexo, estado económico, cultura y consideraciones étnicas;

3.1.4 El CEI/CRI debe proporcionar una **evaluación independiente**, competente y oportuna de la ética de los estudios propuestos;

3.1.5 El CEI/CRI es responsable de actuar en el completo interés de los participantes potenciales de la investigación y de las comunidades involucradas, tomando en cuenta los intereses y necesidades de los investigadores, así como los requerimientos de agencias reguladoras y leyes aplicables;

3.1.6 El CEI/CRI es responsable de evaluar la investigación propuesta antes de su inicio. Además debe asegurar la **evaluación regular de los estudios en desarrollo** que recibieron una decisión positiva en intervalos apropiados de acuerdo al grado de riesgo para las personas, **como mínimo una vez al año**;

3.1.7 El CEI/CRI tiene autoridad para aprobar, solicitar modificaciones (previas a la aprobación), rechazar, o suspender un estudio clínico;

3.1.8 Para cumplir sus funciones, el CEI/CRI debe recibir y tener disponible toda la documentación relacionada con el estudio: protocolo, enmiendas al mismo, formularios de consentimiento informado y actualizaciones al mismo, currículum vitae actualizado del investigador, procedimientos de reclutamiento, información para el paciente, manual del investigador, información de seguridad disponible, e información de pagos a los pacientes, información sobre compensaciones a los pacientes, y cualquier otro documento que el CEI pueda necesitar para cumplir con sus responsabilidades;

3.1.9 El CEI/CRI debe considerar la competencia del investigador para conducir el estudio propuesto, según lo documentado en el Currículo Vitae y en toda otra documentación relevante que el CEI solicite;

3.1.10 El CEI/CRI debe **revisar tanto la cantidad como el método de pago a las personas** para asegurarse que no existan problemas de coerción o mal influencia en los sujetos del estudio. Los pagos a la persona deberán ser prorrateados y no depender de que el sujeto termine el estudio;

3.1.11 El CEI/CRI debe asegurarse que la información referente al pago a las personas, incluyendo los métodos, cantidades y programación esté estipulada en la forma de consentimiento informado escrita, así mismo como cualquier otra información escrita que se le proporcione a los sujetos. Se debe especificar la forma en que será prorrateado el pago.

3.2. Composición del CEI/CRI

3.2.1 El CEI/CRI debe ser constituido en forma tal que asegure una evaluación y revisión competente de los aspectos científicos, médicos y éticos del estudio, así como de lograr que sus metas puedan ser ejecutadas libres de sesgo e influencia que pudiera afectar su independencia;

3.2.2 El CEI/CRI debe ser multidisciplinario y multisectorial en su composición e incluir expertos científicos relevantes balanceados en edad y sexo y personas que representan los intereses y preocupaciones de la comunidad;

3.2.3 El CEI/CRI debería tener un número adecuado de personas que garanticen su eficiencia pero no tan numeroso que lo haga difícil de administrar. El número mínimo es de 5 personas;

3.2.4 El CEI/CRI debe asignar un presidente. El presidente del CEI/CRI debe ser un individuo altamente respetado dentro y fuera de la institución. Debe tener capacidad de emitir un juicio justo e imparcial y debe poder manejar los distintos aspectos que revisa el CEI/CRI así como también administrar el mismo. Debe ser suficientemente independiente como para no aceptar presiones por parte de la institución, los investigadores u otras personas o partes;

3.2.5 Al menos uno de los miembros debe ser no científico y en el caso de un Comité Institucional debe incluir un miembro externo (que no posea parentesco con algún funcionario o personal de la institución). Asimismo es recomendable que uno de los miembros posea conocimientos de bioestadística y/o metodología de la investigación;

3.2.6 Con relación a las personas externas a la institución se recomienda incorporar personas de la comunidad, como por ejemplo abogados, religiosos, educadores y amas de casa. Estos miembros deben conocer con profundidad la comunidad local y estar dispuestos a dar sus opiniones desde esa perspectiva;

3.2.7 El CEI/CRI puede tener miembros alternos. La designación y funciones de estas personas deben estar establecidas en el reglamento (Procedimientos del CEI/CRI). Se debe mantener un listado actualizado de miembros del CEI/CRI y sus calificaciones. En esta lista deben identificarse los miembros primarios y los suplentes (o alternos). Para mantener un quórum adecuado la persona suplente debería tener calificaciones comparables a la del miembro primario. En el caso de que un suplente haya votado en alguna/s reunión/es, esta situación debe quedar documentada en las actas de la/s reunión/es. El miembro suplente debe recibir toda la documentación necesaria para la evaluación del estudio como si fuera el titular;

3.2.8 Si la comunidad en donde se va a desarrollar el estudio tiene predominancia de alguna minoría (Ej. aborígenes), el CEI/CRI deberá incorporar un miembro de ese grupo minoritario, alternativo o consultor;

3.2.9 La constitución de un CEI/CRI debe prevenir cualquier tipo de discriminación con relación al sexo de los participantes (ej. que esté formado sólo por hombres o sólo por mujeres); El CEI/CRI puede invitar a personas expertas en áreas específicas que no son miembros, en carácter de consultores. Estas personas no pueden votar en las deliberaciones del CEI/CRI.

3.2.10 Si el CEI/CRI evaluara en forma regular estudios que incluyen poblaciones vulnerables (ej: discapacitados físicos o mentales, niños, mujeres embarazadas, presos etc), el CEI/CRI debería considerar la incorporación de miembros o consultores que conozcan o hayan tenido la experiencia de haber trabajado con ese grupo de personas.

3.2.11 Un investigador puede ser integrante de un CEI/CRI pero no está permitido que participe en la evaluación inicial y revisión posterior de un estudio en el que tenga conflicto de intereses (por ejemplo si es parte del estudio en alguna forma). Al momento de seleccionar los miembros del CEI/CRI estos potenciales conflictos de intereses deben ser tenidos en cuenta. Estos miembros

deben abstenerse de intervenir en las deliberaciones del CEI/CRI y en la votación del/los estudios en que se presente la situación de conflicto de interés.

3.3 Funciones y operaciones del CEI/CRI

3.3.1 El CEI/CRI tiene autoridad para:

- Aprobar,
- Rechazar,
- Solicitar modificaciones,
- Suspender un estudio clínico

3.3.2 El CEI/CRI debe informar por escrito al investigador y a la institución sobre la decisión de aprobar, rechazar, solicitar cambios o suspender un estudio clínico;

3.3.3 El CEI/CRI debe informar por escrito el motivo de sus decisiones. En el caso que el CEI/CRI decida rechazar un estudio clínico debe detallar por escrito las causas de sus decisiones y dar oportunidad al investigador de responder en forma personal o escrita.

3.3.4 El CEI/CRI debe informar por escrito que procedimientos se deberán seguir para apelar sus decisiones.

3.3.5 El proceso de revisión requiere que el CEI/CRI reciba toda la información necesaria para su actividad. Es recomendable que todos los miembros del CEI/CRI tengan copias de todo el material. Si se designa un evaluador primario (puede ser una o más personas) que revisa todo el material y presenta el estudio al resto del CEI/CRI, se debe garantizar que cada miembro reciba una copia del material.

3.3.6 Debe considerarse un tiempo suficiente para la revisión adecuada.

3.3.7 El proceso de revisión y aprobación debe involucrar a la mayoría de los miembros incluyendo al menos un miembro cuya área de interés no sea científica y al menos un miembro independiente del centro de investigación. Para tal fin se debe establecer el quórum necesario para la aprobación o rechazo de un estudio (como está estipulado en los procedimientos del CEI/CRI).

3.3.8 Sólo los miembros que realizan la revisión deben participar en la decisión.

3.3.9 En los casos de cambios menores al protocolo previamente aprobado, el CEI/CRI puede dar una aprobación expedita. El presidente o el o los miembro/s a cargo de la evaluación deben informar a los demás miembros del CEI/CRI y documentarlo en el acta de reunión.

3.3.10 El CEI/CRI tiene autoridad para observar (directamente o través de terceros) el proceso de consentimiento y la conducción del ensayo clínico.

3.4 Procedimientos

3.4.1 El CEI/CRI debe cumplir sus funciones de acuerdo a normas escritas. El CEI/CRI debe establecer procedimientos escritos que deben incluir:

3.4.1.1 Determinación de su composición (nombres, formación y competencia de sus miembros);

3.4.1.2 Programación, notificación a sus miembros y conducción de sus juntas;

3.4.1.3 Evaluación inicial y continua del estudio de investigación (incluye considerar si el investigador, su equipo de colaboradores y las instalaciones son adecuados para el estudio clínico y la evaluación de las solicitudes de extensiones para aprobaciones previamente otorgadas);

3.4.1.4. Notificación al investigador y la institución sobre el resultado de la evaluación inicial y continua del estudio. Debe entregar un dictamen escrito y detallar la composición de los miembros del CEI/CRI (nombres, calificaciones y funciones, participantes en la decisión y resolución final etc.);

3.4.1.5 Determinar la frecuencia de la revisión continua. **Determinar que estudios requieren una evaluación mas frecuente que una vez por año** o aquellos que requieran otras fuentes de información, además del investigador;

3.4.1.6 Especificación de que ningún sujeto debe ser admitido en un estudio antes de que el CEI/CRI emita su aprobación favorable por escrito;

3.4.1.7 **Asegurar que los cambios (enmiendas) al protocolo (o cualquier otro cambio relacionado con el estudio) sean evaluados y aprobados previamente a su implementación, excepto cuando sea necesario eliminar peligros inmediatos a los sujetos o cuando el (los) cambio(s) involucre(n) solo aspectos logísticos o administrativos del estudio.**

3.4.2 Asegurar que el investigador reporte al CEI/CRI cualquier problema que involucre riesgo para los sujetos de investigación tales como:

3.4.2.1 Reacciones adversas medicamentosas serias e inesperadas.

3.4.2.2 Desviaciones o cambios al protocolo para eliminar peligros inmediatos a los sujetos del estudio.

3.4.2.3 Cambios que incrementen el riesgo para los sujetos y/o afecten de manera significativa la conducción del estudio.

3.4.2.4 Toda nueva información que puede afectar en forma adversa la seguridad de los sujetos o la conducción del estudio.

3.4.2.5 Asegurar que se informe sobre la cancelación de una aprobación otorgada por el CEI/CRI.

3.4.2.6 Asegurar que en caso de suspensión prematura del estudio el solicitante notifique al CEI/CRI las razones de la suspensión y debe entregar un resumen de los resultados obtenidos en el mismo.

3.5 Registros

3.5.1 **El CEI/CRI debe conservar todos los registros relevantes** (por ej. Procedimientos escritos, listas de miembros, listas de afiliaciones de los miembros y su ocupación, documentos presentados, minutas de juntas y correspondencia) **por un período de tres años después de terminar el estudio y hacerlos disponibles al momento que la (s) autoridad(es) reguladora(s) los solicite.**

CAPÍTULO 4

CONSENTIMIENTO INFORMADO

4.1 Definición

El Consentimiento Informado es un **proceso** mediante el cual un sujeto confirma voluntariamente su deseo de participar en un estudio en particular después de haber sido informado sobre todos los aspectos de éste que sean relevantes para que tome la decisión de participar. El consentimiento informado se documenta por medio de un formulario de consentimiento informado escrito, firmado y fechado.

Por lo tanto, el consentimiento informado debe entenderse esencialmente como un proceso y por conveniencia un documento, con dos propósitos fundamentales:

- Asegurar que la persona controle la decisión de si participa o no en una investigación clínica, y
- Asegurar que la persona participe sólo cuando la investigación sea consistente con sus valores, intereses y preferencias.

Para otorgar un consentimiento verdaderamente informado, es decir, para asegurar que un individuo tome determinaciones libres y racionales de si la investigación clínica está de acuerdo con sus intereses, debe hacerse énfasis en que la información debe ser veraz, clara y precisa, de tal forma que pueda ser entendida por el sujeto al grado de que pueda establecer sus implicaciones en su propia situación clínica, considerar todas las opciones, hacer preguntas, para que así pueda tomar una decisión libre y voluntaria.

4.2 Partes del Consentimiento Informado

El Consentimiento Informado consta de **dos partes**:

- **Información para el Sujeto de Investigación**

El documento de información escrita es un resumen escrito de la **información mínima** que debe ser comunicada a la persona para cumplir con el principio ético sustantivo del consentimiento informado. Este documento de información será la base o la guía para la explicación verbal y discusión del estudio con el sujeto o su representante legal. Se reconoce que este documento no será la única fuente de la información que recibirá el sujeto en el proceso de consentimiento informado.

- **Formulario de Consentimiento Informado para la firma**

El formulario de consentimiento informado es el documento que la persona o su representante legal y el testigo (si aplica) van a firmar y fechar, para dejar con ello una evidencia documentada o constancia de que el sujeto ha recibido información suficiente acerca del estudio, el producto de investigación y de sus derechos como sujeto de investigación y que desea libre y voluntariamente participar en el estudio. Es importante hacer notar que algunos de los contenidos de este documento pueden estar ya predefinidos por regulaciones del país.

4.3 Pautas para la Obtención del Consentimiento Informado

4.3.1 Debe obtenerse el consentimiento informado voluntario de cada persona antes de que ésta participe en el estudio clínico.

4.3.2 El consentimiento informado es un proceso mediante el cual una persona confirma voluntariamente su deseo de participar en un estudio en particular, después de haber sido informada sobre todos los aspectos del estudio que sean relevantes para su decisión.

4.3.3 El consentimiento informado se documenta por medio de un formulario de consentimiento informado escrito, firmado y fechado.

4.3.4 El consentimiento informado deberá cumplir con los requerimientos reguladores aplicables, apearse a las BPC y a los principios éticos originados por la Declaración de Helsinki.

4.3.5 Cualquier información o documento escrito utilizado para el proceso de consentimiento debe ser previamente aprobado por el comité de ética independiente.

4.3.6 Toda información o documento escrito deberá revisarse cuando surja información nueva que pueda ser relevante para el consentimiento del sujeto. Esta información deberá contar con la aprobación del comité de ética independiente, excepto cuando sea necesario para eliminar peligros inmediatos a los sujetos o cuando el (los) cambio(s) involucre(n) solo aspectos logísticos o administrativos del estudio. La nueva información deberá ser comunicada oportunamente a la persona o representante legalmente aceptado. La comunicación de esta información debe ser documentada.

4.3.7 Ni el investigador, ni el personal del estudio deberán obligar, ejercer coerción o influenciar indebidamente a una persona para participar o continuar su participación en un estudio.

4.3.8 La información verbal o escrita referente al estudio no deberá incluir lenguaje que ocasione que la persona o el representante legalmente aceptado renuncie o parezca renunciar a cualquier derecho legal, o que libere o parezca liberar al investigador, a la institución, al patrocinador o a sus representantes de cualquier responsabilidad por negligencia.

4.3.9 El investigador o su designado deben informar completamente al sujeto o a su representante legalmente aceptado, sobre todos los aspectos pertinentes del estudio.

4.3.10 El lenguaje utilizado en la información escrita y verbal sobre el estudio deberá ser práctico y no técnico y la persona, su representante legalmente aceptado y el testigo imparcial, cuando sea el caso, deberán comprenderlo. En caso que el idioma del individuo no fuera el utilizado corrientemente en el país o comunidad, la información al sujeto y el consentimiento se deberá proporcionar en su lengua.

4.3.11 Antes de obtener el consentimiento informado, el investigador o su designado deben dar a la persona o a su representante legalmente aceptado tiempo suficiente y oportunidad de preguntar sobre los detalles del estudio y para decidir si va a participar o no en el mismo.

4.3.12 Todas las preguntas sobre el estudio deberán responderse a satisfacción de la persona o de su representante legalmente aceptado.

4.3.13 Antes de que una persona participe en el estudio, el formulario de consentimiento debe ser firmado y fechado por la propia persona o por su representante legalmente aceptado y por la persona que condujo la discusión del consentimiento informado.

4.3.14 Si la persona o su representante legalmente aceptado no pueden leer, deberá estar presente un testigo imparcial durante todo el proceso de consentimiento informado. Luego de que se lea y explique la información escrita y después de que la persona o su representante legalmente aceptado han dado su consentimiento verbal y de ser posible firmado y fechado el formulario de consentimiento informado, el testigo deberá firmar y fechar personalmente este formulario, certificando que la información escrita fue explicada con precisión y aparentemente fue comprendida

por la persona o su representante legalmente aceptado y que la persona o su representante legalmente aceptado otorgo voluntariamente su consentimiento informado.

4.3.15 Debe haber elementos de contenido básicos para toda información verbal y escrita que se proporcione a la persona o a su representante legalmente aceptado durante el proceso de consentimiento informado.

4.3.16 Antes de participar en el estudio, la persona o su representante legalmente aceptado deberá recibir una copia del formulario de consentimiento informado firmada y fechada y una copia de cualquier otra información escrita proporcionada durante el proceso. Durante la participación de una persona en el estudio, ésta o su representante legalmente aceptado, deberá recibir una copia de las actualizaciones del formulario firmado y fechado y de la información escrita actualizada que se proporcionó.

4.3.17 En el caso de estudios clínicos (terapéuticos y no terapéuticos) que incluyan personas que sólo pueden ser incluidas en el estudio con el consentimiento del representante legalmente aceptado por la persona (por ejemplo, menores de edad o pacientes con demencia severa), la persona deberá ser informada sobre el estudio, hasta donde sea compatible con su entendimiento y, si fuera ésta capaz, deberá firmar y fechar personalmente el consentimiento informado escrito.

4.3.18 Los estudios no terapéuticos, es decir, estudios en los cuales no se anticipa beneficio alguno para la persona, deben ser conducidos en sujetos que den su consentimiento personalmente y firmen y fechen el formulario de consentimiento informado escrito.

4.3.19 En situaciones de emergencia, si no es posible obtener el consentimiento informado de la persona, se deberá pedir el consentimiento del representante legalmente aceptado, si lo hubiera. Si no fuera posible el consentimiento previo de la persona o su representante, la inclusión de la persona se llevará a cabo con la aprobación documentada del comité de ética para proteger los derechos, seguridad y bienestar de la persona y de acuerdo a los requerimientos reguladores aplicables. Se deberá informar a la persona o a su representante legalmente aceptado sobre el estudio tan pronto como sea posible y se solicitará el consentimiento para continuar u otro consentimiento según sea el caso.

4.4 Elementos del Consentimiento Informado

- a) El estudio que involucra la investigación;
- b) El objetivo o propósito del estudio;
- c) El/Los tratamiento(s) del estudio, la forma y probabilidad de asignación a cada tratamiento;
- d) El/Los procedimientos del estudio que se van a seguir, incluyendo todos los procedimientos invasivos;
- e) Las responsabilidades de la persona;
- f) Los aspectos experimentales del estudio;
- g) Los riesgos o molestias razonablemente previstos para la persona y, cuando sea el caso, para el embrión, feto o lactante;
- h) Los beneficios razonablemente esperados. Cuando no se pretende un beneficio clínico para la persona, él/ella tendrán que estar conscientes de esto;
- i) El/Los procedimiento(s) o tratamiento(s) alternativo(s) disponible(s) para la persona y sus beneficios potenciales importantes;

- j) La compensación y/o tratamiento disponible para la persona en caso de una lesión relacionada con el estudio;
- k) El pago prorrateado anticipado, si lo hubiera, a la persona por participar en el estudio;
- l) El pago de los gastos o costos anticipados, si los hubiera, a la persona por participar en el estudio;
- m) La participación de la persona en el estudio es voluntaria y la persona puede rehusarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin penalización o pérdida de los beneficios a que tiene derecho;
- n) El permiso de acceso directo a monitor(es), auditor(es), al CEI/CRI y a la(s) autoridad(es) reguladora(s) a los registros médicos originales de la persona para verificación de los procedimientos y/o datos del estudio clínico, sin violar la confidencialidad de la persona hasta donde lo permitan las leyes y regulaciones aplicables y que, al firmar el documento de consentimiento escrito, la persona o su representante están autorizando dicho acceso;
- o) Los registros que identifican a la persona se mantendrán en forma confidencial y, hasta donde lo permitan las leyes y/o regulaciones aplicables, no se harán del conocimiento público. Si los resultados del estudio se publican, la identidad de la persona se mantendrá confidencial;
- p) La comunicación oportuna a la persona o a su representante legalmente aceptable de cualquier información nueva que pudiera ser relevante para el deseo de la persona de continuar su participación en el estudio;
- q) Las personas a contactar para mayor información referente al estudio y a los derechos de las personas del estudio y a quien contactar en caso de algún daño relacionado con el estudio;
- r) Las circunstancias y/o razones previstas bajo las cuales se puede dar por terminada la participación de la persona en el estudio;
- s) La duración esperada de la participación de la persona en el estudio;
- t) El número aproximado de personas que se espera participen en el estudio.

CAPÍTULO 5

RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR

5.1 Competencia del Investigador y Acuerdos

5.1.1 El (los) investigador(es) debe(n) ser apto(s) –por su **formación académica, adiestramiento y experiencia**— para asumir la responsabilidad de la conducción apropiada del estudio; debe(n) cumplir con todos los requisitos especificados por los requerimientos reguladores aplicables y debe(n) proporcionar evidencia de dichos requisitos a través de su curriculum vitae actualizado y/o cualquier otra documentación relevante solicitada por el patrocinador, el CEI/CRI y/o la(s) autoridad(es) reguladora(s).

5.1.2 El investigador debe estar completamente familiarizado con el uso apropiado del (de los) producto(s) en investigación, según lo descrito en el protocolo, en el Folleto del Investigador vigente, en la información del producto y en otras fuentes de información relevantes.

5.1.3 El investigador debe conocer y debe cumplir con los lineamientos de la BPC y los requerimientos reguladores aplicables.

5.1.4 El investigador/ institución debe(n) permitir el monitoreo y la auditoria del patrocinador, la inspección de la(s) autoridad(es) reguladora(s) apropiada(s) y auditoria de parte del CEI/CRI

5.1.5 El investigador debe mantener una lista fechada y firmada de las personas idóneas a quien este les haya delegado tareas significativas relacionadas con el estudio, que contenga sus nombres y funciones que les han sido delegadas. Dicha lista debe elaborarse antes de iniciar el estudio y mantenerse actualizada. **El investigador delega funciones pero no responsabilidades y en ocasiones cuando inicia y conduce el estudio sin otro patrocinio, asume también responsabilidades como patrocinador.**

5.2: Recursos Adecuados

5.2.1 El investigador debe tener tiempo suficiente para conducir y completar apropiadamente el estudio dentro del período acordado.

5.2.2 El investigador debe ser capaz de demostrar (por ejemplo, basado en datos retrospectivos) un potencial para incluir el número requerido de pacientes adecuados dentro del período de reclutamiento acordado.

5.2.3 El investigador debe disponer de un número suficiente de personal calificado e instalaciones adecuadas para la duración prevista del estudio con el objeto de conducir éste de manera apropiada y segura. Tanto los antecedentes del personal como las características de las instalaciones deben estar documentados

5.2.4 El investigador debe asegurarse de que todas las personas del equipo de investigación del estudio estén informadas adecuadamente sobre el protocolo, el (los) producto(s) de investigación así como de sus deberes y funciones relacionadas con el estudio.

5.2.5 El entrenamiento del equipo de investigación debe documentarse incluyendo: nombre de cada persona entrenada, programa de entrenamiento y fechas.

5.3 Consentimiento Informado

La obtención del consentimiento informado es responsabilidad del investigador. Ver capítulo 4

5.4 Atención Médica a las Personas del Estudio

5.4.1 Un médico (u odontólogo calificado cuando sea el caso), que sea un investigador o sub-investigador del estudio debe ser responsable de todas las decisiones médicas (u odontológicas) relacionadas con el estudio.

5.4.2 Durante y después de la participación de una persona en un estudio, el investigador/ institución debe(n) asegurarse de que se proporcione atención médica apropiada a la persona en caso de algún evento adverso, incluyendo valores de laboratorio clínicamente significativos, relacionados con el estudio. El investigador/ institución debe(n) informar a la persona cuando necesite atención médica por alguna(s) enfermedad(es) intercurrente(s) que haya(n) sido detectada(s).

5.4.3 Es recomendable que el investigador informe al médico de cabecera/institución responsable de la persona sobre la participación de éste en el estudio, si es que la persona cuenta con un médico de cabecera/ institución responsable y si está de acuerdo en que éste sea informado.

5.4.4 A pesar de que una persona no está obligada a dar razón(es) para retirarse prematuramente de un estudio, el investigador debe hacer un esfuerzo razonable para averiguar el (los) motivo(s), respetando completamente los derechos del sujeto.

5.4.5 El investigador debe procurar a través de acuerdos previos con el patrocinador la continuidad del tratamiento a los sujetos de investigación una vez finalizada su participación en el estudio si su interrupción pone en peligro su seguridad dentro de los marcos reguladores aplicables. La ARN deberá prever que en la continuidad de este tratamiento se utilizarán productos que aun no cuentan con registro sanitario.

5.5 Comunicación con el CEI/CRI

5.5.1 Antes de iniciar un estudio, el investigador/institución deberá(n) contar con la aprobación/ opinión favorable, escrita y fechada, del CEI/CRI del protocolo de estudio, el formulario de consentimiento informado, las actualizaciones del mismo, procedimientos de reclutamiento de sujetos (por ejemplo, anuncios) y de cualquier otra información escrita que se le proporcionará a las personas.

5.5.2 El investigador debe contar con la aprobación previa del estudio por parte de la autoridad reguladora si aplica de acuerdo a los requerimientos locales.

5.5.3 Como parte de la solicitud escrita del investigador al CEI/CRI, el investigador deberá proporcionar al CEI/CRI una copia vigente del Folleto del Investigador o la información pertinente de acuerdo al tipo de estudio. Si el Folleto del investigador es actualizado durante el estudio, el investigador deberá proporcionarlo al CEI/CRI. Durante el estudio, el investigador debe proporcionar al CEI/CRI todos los documentos sujetos a su revisión.

5.6: Cumplimiento con el Protocolo

5.6.1 El investigador/institución debe conducir el estudio de acuerdo con el protocolo acordado con el patrocinador y aprobación/opinión favorable del CEI/CRI y, si fuera necesario, por la(s) autoridad(es) reguladora(s).

5.6.2 El investigador/ institución y el patrocinador deberán firmar el protocolo o un contrato alternativo para confirmar su acuerdo.

5.6.3 El investigador no deberá implementar ninguna desviación o cambio al protocolo sin acuerdo del patrocinador, así como revisión previa y aprobación/opinión favorable documentada del CEI/CRI de una enmienda, y aprobación de las autoridades reguladoras si aplica, excepto cuando sea necesario para eliminar peligro(s) inmediato(s) para los sujetos del estudio o cuando el (los) cambio(s) involucre(n) solo aspectos logísticos o administrativos del estudio (por ejemplo, cambio de monitor(es), cambio de número telefónico).

5.6.4 El investigador o la persona designada por el investigador deberá documentar y explicar cualquier desviación del protocolo aprobado.

5.6.5 El investigador puede realizar una desviación o un cambio del protocolo para prevenir peligro(s) inmediato(s) a los sujetos del estudio sin previa aprobación/opinión favorable del CEI/CRI. Tan pronto como sea posible, deben enviarse la desviación o el cambio implementado, las razones de esto y, si fuera apropiado, la(s) enmienda(s) propuesta del protocolo:

- (a) al CRI/CEI para su revisión y aprobación/opinión favorable,
- (b) al patrocinador para su aprobación y, si se requiere
- (c) a la(s) autoridad(es) reguladoras(s).

5.7 Producto(s) en Investigación

5.7.1 La responsabilidad de llevar la contabilidad del (de los) producto(s) en investigación en el sitio de investigación recae en el investigador/ institución.

5.7.2

Cuando se permita/sea requerido, el investigador/ institución podrá/ deberá asignar algunos o todas las actividades del investigador /institución sobre la contabilidad del (de los) producto(s) de investigación en el sitio(s) donde se realiza el estudio a un farmacéutico u otra persona apropiada que esté bajo la supervisión del investigador/ institución.

5.7.3 El investigador/institución y/o un **farmacéutico** u otra persona apropiada que sea designada por el investigador/institución, deberá mantener los registros de entrega del producto al sitio del estudio, el inventario en el sitio, el uso en cada sujeto y la devolución al patrocinador o disposición alterna del (de los) medicamento(s) sin utilizar de acuerdo a los requerimientos reguladores. Estos registros deben incluir fechas, cantidades, números de lote/serie, fechas de caducidad (si aplica) y los números de código único asignados al (a los) producto(s) en investigación y a los sujetos del estudio. Los investigadores deben mantener los registros que documenten adecuadamente que se les proporcionó a los sujetos las dosis especificadas por el protocolo y conciliar todo el (los) producto(s) en investigación que recibió del patrocinador.

5.7.4 El (los) producto(s) en investigación debe(n) almacenarse de acuerdo a lo especificado por el patrocinador y de acuerdo con los requerimientos reguladores aplicables.

5.7.5 El investigador debe asegurarse de que el (los) producto(s) en investigación se use(n) solamente de acuerdo con el protocolo aprobado.

5.7.6 El investigador o una persona designada por el investigador/ institución debe explicar el uso correcto del (de los) producto(s) en investigación a cada sujeto y debe verificar en intervalos apropiados para el estudio, que cada sujeto esté siguiendo las instrucciones en forma apropiada.

5.8: Procesos de Asignación Aleatoria y Apertura del Ciego

5.8.1 El investigador debe seguir los procedimientos de asignación aleatoria del estudio, si los hubiera, y deberá asegurarse de que el código solamente se abra en conformidad con el protocolo. Si el estudio es ciego, el investigador debe documentar y explicar rápidamente al patrocinador cualquier

rompimiento prematuro del código (por ejemplo, rompimiento accidental, rompimiento por un evento adverso serio) del producto(s) en investigación.

5.9 Registros y Reportes

5.9.1 El investigador deberá asegurarse que los datos reportados al patrocinador en los formularios de datos (FRC) y en todos los informes requeridos sean exactos, legibles, estén completos y en el tiempo requerido.

5.9.2 Los datos reportados en el FRC que se deriven de los documentos fuente, deberán ser consistentes con los documentos fuente o sino se deberán explicar las discrepancias.

5.9.3 Cualquier cambio o corrección a un FRC deberá ser fechada, inicializada y explicada (si fuera necesario) y no deberá cubrir el dato original (por ejemplo, se debe mantener un seguimiento de la auditoria; esto aplica para los cambios o correcciones escritas y electrónicas). Los patrocinadores deberán, instruir a los investigadores y/o a los representantes designados de los investigadores para hacer estas correcciones. Los patrocinadores deberán contar con procedimientos escritos para asegurarse que los cambios o correcciones en el FRC hechas por los representantes designados del patrocinador estén documentados, sean necesarios y el investigador los endose. El investigador deberá guardar registros de los cambios y correcciones.

5.9.4 El investigador/institución deberá mantener los documentos del estudio según lo especificado en los Documentos Esenciales para la Conducción de un Estudio Clínico y según lo estipulado por los requerimientos reguladores aplicables. El investigador/institución deberá(n) tomar medidas para prevenir la destrucción accidental o prematura de estos documentos

5.9.5 Los documentos esenciales deberán guardarse por dos años después de la aprobación del producto en el país o hasta que hayan transcurrido al menos dos años de la discontinuación formal del desarrollo clínico del producto de investigación, o por un período mayor de tiempo si así lo estipulan los requerimientos reguladores locales o un acuerdo con el patrocinador. En caso de dudas el investigador deberá consultar con el patrocinador

5.9.6 A petición del monitor, auditor, CEI/CRI o autoridad reguladora, el investigador/institución deberá tener disponibles para su acceso directo todos los registros requeridos relacionados con el estudio.

5.10 Informes de Avance

5.10.1 El investigador deberá presentar al CEI/CRI resúmenes escritos del estatus del estudio en forma anual o con mayor frecuencia si así lo solicitara el CEI/CRI.

5.10.2 Los resúmenes escritos deben presentarse a las autoridades reguladoras si lo requieren las regulaciones locales.

5.10.3 El investigador deberá presentar inmediatamente reportes escritos al patrocinador, al CEI/CRI y, cuando aplique, a la institución sobre cualquier cambio significativo que afecte la conducción del estudio y/o incremente los riesgos para los sujetos.

5.11: Informe de Seguridad

5.11.1 Todos los eventos adversos serios (EAS) deberán reportarse inmediatamente al patrocinador excepto aquellos EAS que el protocolo u otro documento (por ejemplo, Folleto del Investigador) identifica que no necesitan un reporte inmediato. Los reportes inmediatos deberán ser seguidos por

medio de reportes escritos detallados. Los reportes inmediatos y de seguimiento deberán identificar a los sujetos por los números de código único asignados a los sujetos del estudio en lugar de los nombres del sujeto, números de identificación personal y/o direcciones. El investigador deberá también cumplir con los requerimientos reguladores aplicables relacionados con el reporte de reacciones adversas medicamentosas serias inesperadas a la(s) autoridad(es) reguladora(s) y al CEI/CRI.

5.11.2 Los eventos adversos y/o anomalías de laboratorio identificadas en el protocolo como críticas para las evaluaciones de seguridad se deben reportar al patrocinador de acuerdo a los requerimientos de informe y, dentro de los períodos de tiempo especificados por el patrocinador en el protocolo.

5.11.3 Para los fallecimientos reportados, el investigador deberá proporcionar al patrocinador y al CRI/CEI cualquier información adicional que se solicite (por ejemplo, informes de **autopsia** e informes médicos de egreso).

5.12 Terminación o Suspensión Prematura de un Estudio

5.12.1 Si el estudio se termina o se suspende prematuramente por cualquier razón, el investigador/institución deberá informar rápidamente a las personas del estudio, deberá asegurar un tratamiento y un seguimiento apropiado para las personas y, cuando lo estipulen los requerimientos reguladores, deberá informar a la(s) autoridad(es) correspondiente(s). Además:

5.12.2 Si el investigador termina o suspende un estudio sin previo acuerdo del patrocinador, el investigador deberá informar a la institución, cuando sea el caso, y el investigador/institución deberá(n) informar inmediatamente al patrocinador y al CRI/CEI y deberá(n) proporcionar al patrocinador y al CRI/CEI una explicación por escrito detallada de esta suspensión o terminación.

5.12.3 Si el patrocinador termina o suspende un estudio, el investigador deberá informar inmediatamente a la institución cuando sea el caso y el investigador/institución informará al CRI/CEI y le entregará por escrito una explicación detallada de esta suspensión o terminación.

5.12.4 Si el CRI/CEI termina o retira su aprobación/opinión favorable de un estudio, el Investigador deberá informar a la institución cuando aplique y el investigador/institución deberá notificar de inmediato al patrocinador y le entregará por escrito una explicación detallada de esta suspensión o terminación

5.13 Informe(s) Final(es) por parte del Investigador

5.13.1 **Al terminar el estudio, el investigador, cuando aplique, deberá informar a la institución, el investigador/institución deberá(n) proporcionar al patrocinador todos los informes requeridos, al CEI/IRB un resumen del resultado del estudio y a la(s) autoridad(es) reguladora(s) cualquier informe que se solicite.**

5.14 Aspectos Financieros

5.14.1 Los aspectos financieros del estudio deberán documentarse en un acuerdo entre el patrocinador y el investigador/institución. Este documento está listado en la sección de documentos esenciales;

5.14.2 Este acuerdo debe incluir la evidencia de aceptación/compromiso de la institución/administración hospitalaria para la provisión de las instalaciones y servicios y de los pagos propuestos por el patrocinador;

5.14.3 El investigador debe revelar/declarar su(s) interés(es) financiero(s) cuando éste le sean requeridos por los CRI/CEI, patrocinadores, autoridades gubernamentales y editores de publicaciones científicas. Esta declaración puede ser requerida antes y al final del estudio e involucrar a la/el esposa o/y sus hijos dependientes.

CAPÍTULO 6

RESPONSABILIDADES DEL PATROCINADOR

6.1 Aseguramiento de la Calidad y Control de Calidad

6.1.1 El patrocinador es responsable de implementar y mantener sistemas para un aseguramiento de la calidad y control de calidad con Procedimientos Operativos Estándar escritos para asegurar que los estudios sean conducidos y los datos sean generados, documentados (registrados) y reportados en cumplimiento con el protocolo, las BPCs y requerimiento(s) reguladores(s) aplicable(s).

6.1.2 El patrocinador es responsable de asegurar un acuerdo entre todas las partes involucradas para que se garantice el acceso directo a los sitios relacionados con el estudio, datos/documentos fuente e informes, con el objeto de que el patrocinador pueda realizar un monitoreo y auditoría y las autoridades reguladoras nacionales y extranjeras puedan efectuar una inspección.

6.1.3 El control de calidad deberá aplicarse en cada etapa del manejo de datos para asegurar que éstos sean confiables y que se han procesado correctamente.

6.2 Organización de Investigación por Contrato (OIC)

6.2.1 Un patrocinador puede transferir cualquiera o todas sus tareas y funciones relacionadas con el estudio a una OIC pero la responsabilidad final de la calidad e integridad de los datos del estudio siempre recae en el patrocinador. La OIC deberá implementar aseguramiento de la calidad y control de calidad. Estos procedimientos deben estar documentados por escrito antes del inicio del estudio

6.2.2 Se deberá especificar por escrito cualquier tarea y función relacionada con el estudio que sea transferida y asumida por una OIC

6.2.3 Cualquier tarea y función relacionada con el estudio que no sea específicamente transferida y asumida por una OIC será ejercida por el patrocinador.

6.2.4 Todas las referencias que se hacen al patrocinador en estos lineamientos, también aplican para la OIC hasta donde ésta haya asumido las tareas y funciones del patrocinador relacionadas con el estudio.

6.3 Expertos Médicos

6.3.1 El patrocinador deberá designar apropiadamente personal médico idóneo que esté disponible para asesorar sobre preguntas o problemas médicos relacionados con el estudio. Si fuera necesario, se podrá(n) designar consultor(es) externo(s) para este propósito.

6.4 Diseño del Estudio

6.4.1 El patrocinador deberá emplear individuos idóneos (por ejemplo, bioestadísticos, farmacólogos clínicos y médicos) según sea el caso, en todas las etapas del proceso del estudio, desde el diseño del protocolo y FRC hasta la planificación de los análisis, para preparar y analizar el informe intermedio y final del estudio clínico.

6.5 Administración del Estudio, Manejo de Datos y Custodia de Registros

6.5.1 El patrocinador deberá emplear personas idóneas apropiadas para supervisar la conducción global del estudio, manejar y verificar los datos, realizar los análisis estadísticos y preparar los informes del estudio.

6.5.2 El patrocinador debe considerar establecer un comité independiente de monitoreo de datos (CIMD) para evaluar en intervalos, el progreso de un estudio clínico, incluyendo los datos de seguridad y los puntos finales críticos de eficacia y para recomendar al patrocinador si debe continuar, modificar o detener el estudio. El CIMD deberá contar con procedimientos de operación escritos y conservar registros escritos de todas sus reuniones. Los investigadores clínicos no deberían ser miembros de los CIMD de aquellos protocolos en los que formen parte como investigadores o en cualquier otro protocolo con el mismo producto de investigación. Los empleados del patrocinador involucrados en el estudio no deben ser miembros, ellos sólo pueden participar en las actividades del CIMD.

6.5.3 Cuando se utilicen sistemas de manejo electrónico de datos del estudio y/o sistemas electrónicos remotos de datos del estudio, el patrocinador deberá:

- (a) Asegurar y documentar que el (los) sistema(s) electrónicos de procesamiento de datos esté(n) en conformidad con los requerimientos establecidos del patrocinador en cuanto a la integridad, exactitud, confiabilidad y consistencia en la ejecución propuesta (por ejemplo, validación);
- (b) Mantener los Procedimientos Operativos Estándar para usar estos sistemas;
- (c) Asegurar que los sistemas estén diseñados para permitir cambios en los datos, de tal forma que éstos se documenten y que no se borren los datos registrados (por ejemplo, mantener un seguimiento de las ediciones, de los datos y de la auditoría);
- (d) Mantener un sistema de seguridad que impida el acceso no autorizado a los datos;
- (e) Mantener una lista de las personas autorizadas para realizar cambios en los datos;
- (f) Mantener un respaldo adecuado de los datos;
- (g) Salvaguardar el ciego, si lo hubiera (por ejemplo, mantenerlo durante la entrada de datos y el procesamiento).

6.5.4 Si las variables se transforman durante el procesamiento, siempre deberá ser posible comparar los datos y observaciones originales con los datos procesados.

6.5.5 El patrocinador deberá utilizar un código de identificación de sujetos inequívoco que permita la identificación de todos los datos reportados de cada sujeto.

6.5.6 El patrocinador u otros propietarios de los datos deberán conservar todos los documentos esenciales específicos del patrocinador pertenecientes al estudio (véase sección Documentos Esenciales para la Conducción de un Estudio Clínico), de conformidad con el (los) requerimiento(s) reguladores(s) aplicable(s) del país o países donde se apruebe el producto y/o donde el patrocinador pretende solicitar la(s) aprobación(es).

6.5.7 Si el patrocinador suspende el desarrollo clínico de un producto en investigación (por ejemplo, para alguna o todas las indicaciones, vías de administración o formas de dosificación), deberá conservar todos los documentos esenciales específicos del patrocinador durante al menos 2 años después de la suspensión formal o en conformidad con el (los) requerimiento(s) regulador(es) aplicable(s).

6.5.8 Si el patrocinador suspende el desarrollo clínico de un producto en investigación, éste deberá notificarlo a todos los Investigadores/instituciones del estudio y a las autoridades reguladoras.

6.5.9 Cualquier transferencia de la propiedad de los datos deberá informarse a la(s) autoridad(es) apropiada(s), según lo estipule(n) el (los) requerimiento(s) regulador(es) aplicable(s).

6.5.10 Los documentos esenciales específicos del patrocinador deberán guardarse hasta al menos 2 años después de la aprobación de una solicitud de comercialización en el país y hasta que halla transcurrido al menos 2 años desde la suspensión formal del desarrollo clínico del producto en investigación. Sin embargo, estos documentos deberán guardarse por un período mayor si lo estipulara(n) el (los) requerimiento(s) regulador(s) aplicable(s) o si lo necesitara el patrocinador.

6.5.11 El patrocinador deberá informar por escrito al (a los) investigador(es)/institución(es) de la necesidad de mantener los registros y deberá notificar al (a los) investigador(es)/institución(es) por escrito cuando ya no se requieran los registros relacionados con el estudio.

6.6 Selección del Investigador

6.6.1 El patrocinador es responsable de seleccionar al (a los) investigador(es)/institución(es). Cada investigador deberá ser calificado por su adiestramiento y experiencia y deberá contar con los recursos adecuados para conducir apropiadamente el estudio para el que fue seleccionado. Si en estudios multicéntricos se piensa utilizar la organización de un comité coordinador y/o selección de investigador(es) coordinador(es), ésta organización y/o, selección son responsabilidad del patrocinador.

6.6.2 Es responsabilidad del patrocinador establecer la capacidad/ adecuación del investigador, su equipo y el centro antes, el inicio y durante el estudio. Todo el personal del centro que participa en el estudio debe estar involucrado en las actividades de información/entrenamiento.

6.6.3 Antes (de llegar a un acuerdo con un investigador/institución para conducir un estudio, el patrocinador deberá proporcionar al (a los) investigador(es)/institución(es) el protocolo y un ejemplar del Folleto del Investigador actualizado y le dará suficiente tiempo para revisar el protocolo y la información proporcionada.

6.6.4 El patrocinador deberá obtener un acuerdo del investigador/institución para:

(a) conducir el estudio de conformidad con la BPC, el (los) requerimiento(s) regulador(s) aplicable(s) y con el protocolo acordado por el patrocinador y al que el CRI/CEI le otorgó su aprobación/opinión favorable;

(b) cumplir con los procedimientos de registro/reporte de datos;

(c) permitir el monitoreo, auditoria e inspección; y

(d) conservar los documentos esenciales relacionados con el estudio hasta que el patrocinador informe al investigador/institución de que dichos documentos ya no se necesitan. Repetido mas abajo El patrocinador y el investigador/institución deberán firmar el protocolo o un documento alterno para confirmar este acuerdo.

6.7 Asignación de Tareas y Funciones

6.7.1 Antes de iniciar un estudio, el patrocinador debe definir, establecer y asignar todas las tareas y funciones relacionadas con el estudio.

6.8 Compensación para los Sujetos e Investigadores

6.8.1 Si así lo estipulara(n) el (los) requerimiento(s) regulador(es) aplicable(s), el patrocinador deberá, dar un seguro o deberá indemnizar (cobertura legal y financiera) al investigador/institución contra demandas que surjan del estudio, excepto por demandas que surjan por mala práctica y/o negligencia.

6.8.2 Las políticas y procedimientos del patrocinador deberán contemplar los costos del tratamiento de los sujetos del estudio en el caso de daños relacionados con el mismo, de conformidad con el (los) requerimiento(s) regulador(es) aplicable(s). Cuando los sujetos del estudio reciban compensación, el método y la forma de compensación deberán cumplir con el (los) requerimiento(s) regulador(s) aplicable(s).

6.9 Financiamiento

6.9.1 Los aspectos financieros del estudio deben estar documentados en un acuerdo entre el patrocinador y el investigador/institución. Los acuerdos realizados por el patrocinador con el investigador/institución y con cualquier otra parte involucrada en el estudio clínico, deberán ser por escrito, como parte del protocolo o de un acuerdo por separado.

6.10 Notificación/Sometimiento a la Autoridad(es) Reguladora

6.10.1 Antes de iniciar el (los) estudio(s) clínico(s), el patrocinador (o el patrocinador y, el investigador si lo estipulan los lineamientos reguladores aplicables), deberá(n) presentar cualquier solicitud necesaria a la(s) autoridad(es) apropiada para revisión, aceptación y/o autorización (según el (los) requerimiento(s) regulador(s) aplicable(s) para iniciar el (los) estudio(s)). Cualquier notificación/sometimiento deberá estar fechada y debe incluir la información suficiente para identificar el protocolo.

6.11 Confirmación de la Revisión por parte del CRI/CEI

6.11.1 El patrocinador deberá obtener del investigador/institución:

- (a) El nombre y la dirección del CRI/CEI, del investigador/institución;
- (b) Una declaración del CRI/CEI de que está organizado y opera de acuerdo a la BPC y a las leyes y regulaciones aplicables;
- (c) Aprobación/opinión favorable del CRI/CEI documentada y de la versión actual del protocolo, del formulario(s) de consentimiento de informado escrito y cualquier otra información escrita que se le proporcionará a los sujetos, de los procedimientos de reclutamiento de sujetos y documentos relacionados con los pagos y compensación disponibles para los sujetos y de cualquier otro documento que el CRI/CEI haya solicitado.

6.11.2 Si el CRI/CEI condiciona su aprobación/opinión favorable a algún cambio(s) en cualquier aspecto del estudio, tal como enmienda(s) al protocolo, del formulario de consentimiento informado escrito y en cualquier información escrita que le será proporcionada a los sujetos y/o a otros procedimientos, el patrocinador deberá solicitar al investigador/institución una copia de la(s) modificación(es) realizada(s) y la fecha en que el CRI/CEI otorgó su aprobación/opinión favorable. Asimismo es necesario obtener la aprobación de la autoridad reguladora si la misma es requerida.

6.11.3 El patrocinador deberá obtener del investigador/institución la documentación y las fechas de cualquier re-aprobación/reevaluación con opinión favorable del CRI/CEI y de cualquier retiro o suspensión de la aprobación/opinión favorable.

6.12 Información sobre el Producto(s) en Investigación

6.12.1 Al planear los estudios, el patrocinador deberá asegurarse de que estén disponibles los datos de seguridad y eficacia de estudios no clínicos y/o estudios clínicos para sustentar la administración de éste en seres humanos por la vía, a las dosis, durante el período de tiempo y en la población del estudio que se van a investigar.

6.12.2 El patrocinador deberá actualizar el Folleto del Investigador tan pronto como surja información nueva significativa.

6.13 Manufactura, Empaque, Etiquetado y Codificación del Producto(s) en Investigación

6.13.1 El patrocinador deberá asegurarse de que el (los) producto(s) en investigación (incluyendo comparador(es) activo y placebo, si aplicara) sea(n) identificado(s) apropiadamente de acuerdo a la etapa de desarrollo del (de los) producto(s), sea(n) Manufacturado(s) de acuerdo con cualquier procedimiento de Buena Prácticas de Manufactura (BPM) aplicable y codificado(s) y etiquetado(s) de tal forma que se proteja el estudio a ciegas, si éste fuera el caso. Además, el etiquetado deberá cumplir con el (los) requerimiento(s) regulador(s) aplicable(s).

6.13.2 El patrocinador deberá determinar, para el (los) producto(s) en investigación, las temperaturas, condiciones (por ejemplo, protegido de la luz) y tiempos de almacenamiento aceptables, líquidos reconstituyentes y procedimientos y equipo para infusión si lo hubiera. El patrocinador debe informar a todas las partes involucradas (por ejemplo, monitores, investigadores, farmacéuticos, gerentes de almacén etc.) de éstas determinaciones.

6.13.3 El (los) producto(s) en investigación deberá(n) empacarse para prevenir su contaminación o un deterioro inaceptable durante el transporte y almacenamiento.

6.13.4 En estudios clínicos ciegos, el sistema de codificación para el (los) producto(s) en investigación deberá incluir un mecanismo que permita una rápida identificación del (de los) producto(s) en caso de una emergencia médica, pero sin romper la condición de “ciego” del resto de los sujetos.

6.13.5 Si se realizan cambios significativos en la formulación del (de los) producto(s) de investigación o de (de los) producto(s) comparador(es) durante el desarrollo clínico, los resultados de cualquier estudio adicional del (de los) producto(s) formulado(s) (por ejemplo, estabilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad) necesarios para evaluar si estos cambios alterarían significativamente el perfil farmacocinético del producto, deberán estar disponibles antes de utilizar la nueva formulación en estudios clínicos.

6.14 Suministro y Manejo del Producto(s) en Investigación

6.14.1 El patrocinador es responsable de suministrar en forma gratuita al (a los) investigadores/institución(es) el (los) producto(s) en Investigación durante el desarrollo del estudio y debe procurar, dentro de los marcos reguladores aplicables, la provisión del tratamiento a los sujetos de investigación, una vez finalizada su participación en el estudio si la interrupción del tratamiento pone en peligro su seguridad.

6.14.2 El patrocinador no deberá suministrar el (los) producto(s) en investigación al investigador/institución hasta que el obtenga toda la documentación requerida (por ejemplo, aprobación/opinión favorable del CRI/CEI y autoridad(es) reguladora(s))

6.14.3 El patrocinador deberá asegurarse de que los procedimientos escritos incluyan instrucciones que el investigador/institución debe seguir para el manejo y, almacenamiento del (de los) producto(s) en investigación para el estudio y su documentación.

6.14.4 Los procedimientos deben señalar la recepción adecuada y segura, el manejo, almacenamiento, entrega, recolección de producto no usado por los sujetos y la devolución del producto de investigación no usado al patrocinador (o disposición alternativa si fuese autorizada por el patrocinador y en cumplimiento con los requerimientos reguladores aplicables)

6.14.5 El patrocinador deberá:

- (a) Asegurar la entrega oportuna del (de los) producto(s) de investigación al (a los) investigador(es);
- (b) Mantener registros que documenten el envío, la recepción, disposición, devolución y destrucción del producto(s) de investigación (véase sección Documentos Esenciales para la Conducción de un Estudio Clínico);
- (c) Mantener un sistema para la recuperación de los productos de investigación y documentar esta recuperación (por ejemplo por devolución de producto deficiente, reclamo después de terminar el estudio, reclamo por producto vencido);
- (d) Mantener un sistema para la disposición del (de los) producto(s) de investigación sin usar y para la documentación de esta disposición.

6.14.6 El patrocinador deberá:

- (a) Tomar las medidas necesarias para asegurar que el (los) producto(s) en investigación se mantenga(n) estable(s) durante el periodo de uso;
- (b) Mantener cantidades suficientes del (de los) producto(s) en investigación utilizado(s) en los estudios para reconfirmar las especificaciones, si esto fuera necesario y mantener registros de los análisis de la muestra de un lote y características. Hasta donde lo permita la estabilidad del producto, se deberán mantener muestras, ya sea hasta que se complete el análisis de los datos del estudio o de acuerdo al requerimiento regulador aplicable, lo que represente el periodo más extenso de retención.

6.15 Acceso a los Registros

6.15.1 El patrocinador deberá asegurarse de que esté especificado en el protocolo o en otro acuerdo escrito, que el (los) investigadores/institución(es) debe(n) permitir el acceso directo a los datos/documentos fuente para el monitoreo, auditorías, revisión del CRI/CEI e inspección reguladora relacionada con el estudio.

6.15.2 El patrocinador deberá verificar que cada sujeto haya dado su consentimiento por escrito para que se tenga acceso directo a sus registros médicos originales para el monitoreo, auditoría, revisión del CRI/CEI e inspección reguladora relacionada con el estudio.

6.16 Información de Seguridad

6.16.1 El patrocinador es responsable de la evaluación continua de seguridad del (de los) producto(s) en investigación.

6.16.2 El patrocinador deberá notificar de inmediato al (a los) investigador(es)/ institución(es) interesado(s) y a la autoridad(es) reguladora(s) de hallazgos que pudieran afectar de manera adversa la seguridad de los sujetos, tengan impacto en la conducción del estudio o alteren la aprobación/opinión favorable del CRI/CEI para continuar el estudio.

6.17 Reporte de Reacciones Adversas a los Medicamentos

6.17.1 El patrocinador debe reportar inmediatamente al (a los) investigador(es)/institución(es) interesada(s), al (a los) CRI/CEI(s), cuando se requiera, y a la(s) autoridad(es) regulatoria(s) de todas las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) que sean serias e inesperadas.

6.17.2 Dichos reportes inmediatos deberán cumplir con el (los) requerimiento(s) regulador(s) aplicable(s)

6.17.3 El patrocinador deberá enviar a la(s) autoridad(es) regulador(s) todas las actualizaciones y reportes periódicos de Seguridad, según lo estipulado por el (los) requerimiento(s) regulador(s) aplicable(s).

6.18 Monitoreo

6.18.1 Propósito

Los objetivos del monitoreo de un estudio son el verificar que:

- (a) Los derechos y el bienestar de los seres humanos estén protegidos;
- (b) Los datos reportados del estudio estén completos, sean exactos y se puedan verificar de los documentos fuente;
- (c) La conducción del estudio esté en conformidad con el protocolo/enmienda(s), aprobado(s), con las BPCs y con el (los) requerimiento(s) reguladores(s) aplicable(s).

6.18.2 Selección y Calificaciones de los Monitores

- (a) El patrocinador deberá designar a los monitores;
- (b) Los monitores deben ser adiestrados apropiadamente y deberán tener el conocimiento científico y/o clínico necesario para monitorizar un estudio adecuadamente. Se deben documentar la calificación del monitor;
- (c) Los monitores deberán estar totalmente familiarizados con el producto de investigación, el protocolo, el formulario de consentimiento informado escrito y con cualquier otra información escrita que se le vaya a proporcionar a los sujetos, con los POEs del patrocinador, las BPCs y con el(los) requerimiento(s) regulador(es) aplicable(s)

6.18.3 Alcance y Naturaleza del Monitoreo

El patrocinador debe:

- a) asegurarse que los estudios sean monitorizados adecuadamente;
- b) determinar el alcance y naturaleza del monitoreo basándose en consideraciones tales como el objetivo, diseño, complejidad, estudios a ciegas, tamaño y puntos de medición del estudio;
- c) se debe disponer de un plan de monitoreo escrito.

6.18.4 Responsabilidades del Monitor

El (los) monitor(es), en conformidad con los requerimientos del patrocinador, debe(n) asegurarse de que el estudio sea conducido y documentado apropiadamente, realizando las siguientes actividades cuando sean relevantes y necesarias para el estudio y el sitio donde se realiza el estudio:

- (a) Actual como la línea principal de comunicación entre el patrocinador y el investigador.
- (b) Verificar que el investigador sea calificado y cuente con los recursos adecuados y éstos se mantengan durante el estudio, que las instalaciones, incluyendo el laboratorio, equipo y el personal sean idóneos para conducir de forma segura y apropiada el estudio y se mantengan de esta manera durante el mismo.
- (c) Verificar con respecto al (a los) producto(s) en investigación que:
 - (i) los tiempos y condiciones de almacenamiento sean aceptables y de que los suministros sean suficientes durante el estudio
 - (ii) el (los) producto(s) de investigación sea(n) suministrado(s) solamente a los sujetos que son elegibles para recibirlo y a la(s) dosis especificada(s) en el protocolo.
 - (iii) se les proporcione a los sujetos las instrucciones necesarias sobre el uso, manejo, almacenamiento y devolución apropiados del (de los) producto(s) de investigación.
 - (iv) la recepción, el uso y la devolución del (de los) producto(s) en investigación en los sitios donde se realiza el estudio esté controlado y documentado adecuadamente.
 - (v) La disposición del (de los) producto(s) de investigación sin usar, en los sitios donde se realiza el estudio, cumpla con el (los) requerimiento(s) reguladores(s) aplicable(s) y esté en conformidad con el patrocinador.
- (d) Verificar que el investigador siga el protocolo aprobado y todas las enmiendas aprobadas, si las hubiera.
- (e) Verificar que se haya obtenido el consentimiento de informado escrito de cada sujeto antes de su participación en el estudio.
- (f) Asegurar que el investigador reciba el Folleto del Investigador vigente, todos los documentos y los suministros del estudio necesarios para conducir apropiadamente el estudio y para cumplir con el (los) requerimiento(s) reguladores(s) aplicable(s).
- (g) Asegurarse que el investigador y que el personal del estudio del investigador estén adecuadamente informados sobre el estudio.
- (h) Verificar que el personal del estudio del investigador estén llevando a cabo las funciones específicas del estudio en conformidad con el protocolo y con cualquier otro acuerdo por escrito entre el patrocinador y el investigador/institución y de que no hayan delegado
- (i) Verificar que el investigador solo esta aceptando sujetos elegibles;
- (j) Reportar la tasa de reclutamiento de sujetos;
- (k) Verificar que la fuente de datos/documento y otros registros de la investigación sean precisas, completas se mantengan actualizados y conservados;
- (l) Verificar que el investigador proporcione todos los informes, notificaciones, solicitudes y sometimientos requeridos y de que estos documentos sean precisos, completos, oportunos, legibles, estén fechados e identifiquen el estudio.
- (m) Revisar la precisión y que estén completos los datos del FRC, documentos fuente y de otros registros relacionados con el estudio, compara unos y otros. El monitor específicamente deberá verificar que:

- (i) Los datos requeridos por el protocolo se reporten exactamente en el FRC y que sean consistentes con los documentos fuente.
- (ii) Cualquier modificación a la dosis y/o tratamiento esté bien documentada para cada uno de los sujetos del estudio.
- (iii) Los eventos adversos, medicación concomitante y enfermedades intercurrentes sean reportadas en conformidad con el protocolo en el FRC.
- (iv) Se reporten claramente en el FRC las visitas a las que no acudan los sujetos, así como las pruebas y exámenes que no se realizaron.
- (iv) Todos los retiros del estudio, de los sujetos incluidos, se reporten y se dé una explicación en el FRC.

(n) Informar al investigador de cualquier error, omisión o ilegibilidad en los datos del FRC. El monitor deberá asegurarse de que se hagan las correcciones, añadiduras o borraduras pertinentes, se fechen y se de una explicación (si fuera necesario) y las inicialice el investigador o un miembro del equipo de investigación del estudio que esté autorizado a realizar e inicializar cambios en el FRC en lugar del investigador. Esta autorización debe documentarse.

(o) Determinar si todos los eventos adversos (EAs) son reportados apropiadamente dentro de los períodos de tiempo requeridos por las BPCs, el protocolo, el CRI/CEI, el patrocinador y el (los) requerimiento(s) regulador(es) aplicables(s)

(p) Determinar si el investigador conserva los documentos esenciales (véase la Documentos Esenciales para la Conducción de un Estudio Clínico).

(q) Comunicar desviaciones del protocolo, POEs, BPCs y requerimientos reguladores aplicables al investigador y tomar las medidas apropiadas para prevenir una recurrencia de las desviaciones detectadas.

6.18.5 Procedimientos de Monitoreo

El (los) monitor(es) deberá(n) apegarse a los POEs escritos establecidos por el patrocinador así como a todos los procedimientos que especifique el patrocinador para monitorizar un estudio específico.

6.18.6 Informe de Monitoreo

(a) El monitor deberá presentar un reporte escrito al patrocinador después de cada visita al lugar donde se realiza el estudio o una comunicación relacionada con el estudio.

b) El informe debe incluir la fecha, lugar, nombre del monitor y nombre del investigador o de otro(s) individuo(s) a quien se haya contactado.

(c) Los informes deberán incluir un resumen de lo que el monitor revisó así como declaraciones referentes a hallazgos/hechos, *desviaciones* significativas, conclusiones, acciones tomadas o por tomarse y/o acciones recomendadas para asegurar el cumplimiento.

(d) El representante designado del patrocinador debe documentar la revisión y seguimiento del informe de monitoreo.

6.19 Auditoría

Cuando el patrocinador realice auditorias como parte de la implementación del aseguramiento de la calidad, debe considerarse:

6.19.1 Propósito

El propósito de una auditoría por parte del patrocinador, que es independiente y separada las funciones del monitoreo o control de calidad de rutina, deberá ser el evaluar la conducción del estudio y el cumplimiento con el protocolo, POEs, BPCs y los requerimientos reguladores aplicables.

6.19.2 Selección y Aptitudes de los Auditores

(a) El patrocinador deberá designar personas para realizar auditorías que sean independientes de los estudios clínicos/sistemas de recolección de datos.

(b) El patrocinador deberá asegurarse que los auditores sean calificados en base a su adiestramiento y experiencia para conducir auditorías apropiadamente. Se deberán documentar las calificaciones del auditor

6.19.3 Procedimientos de Auditoria

(a) El patrocinador deberá asegurarse que la auditoria de estudios clínicos/sistemas de recolección de datos se realice en conformidad con los procedimientos escritos del patrocinador sobre que auditar, como auditar, frecuencia de las auditorías y la forma y contenido de los informes de una auditoria.

(b) El plan y los procedimientos de auditoria de un estudio del patrocinador, deberán guiarse por la importancia del estudio para someterse a las autoridades regulatorias, el número de sujetos en el estudio, el tipo y la complejidad del estudio, el nivel de riesgo para los sujetos del estudio y cualquier problema(s) identificados.

(c) Las observaciones y hallazgos del (de los) auditor(es) deben ser documentados.

(d) Para preservar la independencia y el valor de la función de la auditoria, la(s) autoridad(es) reguladora no deberá(n) solicitar rutinariamente los informes de la misma. La(s) autoridad(es) reguladora(s) podrá(n) solicitar el acceso a un informe de auditoria en casos específicos cuando haya evidencia de un incumplimiento serio de las BPCs o en el curso de procedimientos legales.

(e) Cuando lo requiera la ley o regulación aplicable, el patrocinador deberá proporcionar un certificado de auditoria.

6.20 Incumplimiento

6.20.1 El incumplimiento con el protocolo, los POEs, las BPCs y/o requerimiento(s) reguladores(s) aplicable(s) por un investigador/institución o por algún(o) (de los) miembro(s) del personal del patrocinador, deberá conducir a una acción inmediata por parte del patrocinador para asegurar el cumplimiento.

6.20.2 Si el monitoreo, y/o la(s) auditoria(s) identifica(n) incumplimiento serio y/o persistente por parte de un investigador/institución, el patrocinador deberá terminar la participación en el estudio del investigador/institución. El patrocinador deberá notificar rápidamente a la(s) autoridad(es) reguladora(s).

6.21 Terminación o Suspensión Prematura de un Estudio

6.21.1 Si se termina o suspende prematuramente un estudio, el patrocinador deberá informar rápidamente al (los) investigador(es)/ institución(es) y a la(s) autoridad(es) reguladora(s) de ello y de los motivos para tomar dicha decisión. También, el CRI/CEI deberá ser informado en forma oportuna, según lo especifique(n) el (los) requerimiento(s) regulador(es) aplicable(s), explicándose las razones de la terminación o suspensión por parte del investigador/institución o del patrocinador.

6.22 Informes de Estudio Clínicos

6.22.1 Ya sea que el estudio se complete o se termine en forma prematura, el patrocinador deberá asegurarse de que se preparen los informes del estudio clínico y se le proporcionen a la(s) autoridad(es) reguladora(s) según lo establecido por el (los) requerimiento(s) regulador(s) aplicable(s). El patrocinador deberá asegurarse de que los informes del estudio clínico cumplan con los requerimientos reguladores aplicables.

6.23-Estudios Multicéntricos

6.23.1 Para estudios multicéntricos, el patrocinador deberá asegurar que todos los investigadores conduzcan el estudio en estricto cumplimiento con el protocolo acordado con el patrocinador y, si se requiere, por la(s) autoridad(es) reguladoras aplicables y del CRI/CEI que le otorgó su aprobación/opinión favorable.

6.23.2 El FRC este diseñado para registrar los datos requeridos de todos los sitios del estudio multicéntrico. Para aquellos investigadores que estén recolectando datos adicionales también deberán proporcionarse FRC suplementario, diseñados para recolectar dichos datos.

6.23.3 Las responsabilidades de los investigadores coordinadores y de los otros investigadores participantes estén documentadas antes de iniciar el estudio.

6.23.4 Todos los investigadores hayan recibido instrucciones para el seguimiento del protocolo, el cumplimiento de un conjunto uniforme de estándares para la evaluación de hallazgos clínicos y de laboratorio y de cómo llenar el FRC

6.23.5 Se facilite la comunicación entre investigadores.

CAPÍTULO 7

PROGRAMA DE VIGILANCIA DEL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS POR LAS AUTORIDADES REGULADORAS

7.1 Objetivo del Programa de Vigilancia del Cumplimiento de las BPCs

El objetivo del programa de vigilancia de las BPCs es llevar a cabo inspecciones periódicas a todas las partes involucradas en la investigación clínica con el propósito de vigilar el cumplimiento de las mismas.

7.2 Propósitos del Programa de Vigilancia Nacional del Cumplimiento de las BPCs

El propósito del Programa de Vigilancia (Nacional) del Cumplimiento de las BPCs es determinar si los estudios se conducen según los estándares aceptables de BPCs necesarios para asegurar la calidad e integridad de la información del estudio y la protección de los derechos y el bienestar de los sujetos.

La(s) Autoridad(es) Reguladora(s) deben publicar la información sobre su Programa de Vigilancia (Nacional) del Cumplimiento de las BPCs. Dicha información debe:

a- definir el alcance y extensión del Programa

Un Programa de Vigilancia (Nacional) del Cumplimiento de las BPCs puede cubrir sólo un grupo limitado de productos; Ej. medicamentos, biológicos, etc; o puede incluir todos los estudios clínicos con dispositivos médicos, aditivos para alimentos y productos veterinarios¹. Debe definirse el Alcance de la vigilancia del cumplimiento, tanto en lo que respecta a las categorías de los productos como a las partes sujetas a inspección, por ejemplo el CRI/CEI, el Patrocinador, la Organización de Investigación por Contrato, e Investigadores.

b- definir la autoridad de los Inspectores para ingresar a los centros y tener acceso directo a la información que ellos poseen.

Si bien los inspectores en general no desean ingresar a los centros contra la voluntad del responsable del mismo, puede haber situaciones donde su ingreso y acceso a la información sean esenciales para proteger la salud pública. Deben definirse los poderes de la Autoridad de Vigilancia (Nacional) del Cumplimiento de las BPCs para tales casos.

c- describir los procedimientos de Inspección para la vigilancia del cumplimiento de las BPCs.

d- describir las acciones que pueden ser tomadas luego de las Inspecciones de las BPCs.

Una vez finalizada la Inspección, el inspector debe redactar un informe escrito que describa los hallazgos. La(s) Autoridad(es) Reguladora(s) deben tomar medidas en los lugares donde, durante las Inspecciones de las BPCs, encuentren desviaciones a los principios expresados en las mismas. Las acciones necesarias deben estar descritas en los documentos de la(s) Autoridad(es) Reguladora(s). Cuando se encuentren graves desviaciones, las acciones tomadas por esta Autoridad dependerán de las circunstancias particulares de cada caso y de las disposiciones legales o administrativas bajo las cuales se haya establecido la vigilancia del cumplimiento de las BPCs dentro del país. Los siguientes son ejemplos de acciones que pueden tomarse, aunque no son necesariamente las únicas:

- emitir un informe explicando en forma detallada las inexactitudes y fallas encontradas que pudieran afectar los derechos y bienestar de los sujetos o la validez de estudios conducidos en ese centro;
- emitir una recomendación para que los datos del estudio sean rechazados;
- suspender temporal o definitivamente el estudio;

¹ Este documento refiere a investigaciones de productos farmacéuticos

- restringir o descalificar al investigador;
- sancionar al CEI/CRI y al patrocinador;
- accionar legalmente cuando las circunstancias lo justifiquen y cuando los procedimientos legales/administrativos así lo permitan;
- Problemas o diferencias de opinión, entre los Inspectores y las partes inspeccionadas serán en general resueltos durante la Inspección. Sin embargo, puede que no siempre se llegue a un acuerdo, entonces debe existir un procedimiento por el cual la parte inspeccionada pueda presentar protestas formales sobre el resultado de la Inspección y/o en relación a la medida a tomar propuesta por la Autoridad de Vigilancia de las mismas;

e- Asegurar la confidencialidad:

Tomar recaudos para asegurar la confidencialidad, no sólo por parte de los Inspectores sino de cualquier otra persona que tenga acceso a la información confidencial como resultado de las actividades de inspección y asegurar que al menos que toda la información comercialmente sensible y la información confidencial hayan sido removidas, los informes de las inspecciones estarán disponibles sólo para la(s) Autoridad(es) Reguladora(s), y cuando sea apropiado, para los centros inspeccionados o relacionados con las Auditorias del Estudio y/o el Patrocinador del mismo.

7.3 Organización / Administración

7.3.1 Debe ser responsable del programa de vigilancia Nacional, un cuerpo legalmente identificado y constituido, que cuente con el personal adecuado y trabaje dentro de un marco administrativo definido. Se recomienda que este programa funcione bajo la responsabilidad de la Autoridad Reguladora existente.

7.3.2 La(s) Autoridad(es) Reguladora(s) deberán:

- asegurar que autoridad del programa de vigilancia cuente con un grupo adecuado de inspectores que tengan la capacitación técnica/científica necesarias;
- Publicar documentos en relación a la adopción de los principios de BPCs dentro de su territorio;
- publicar documentos que detallen el programa de vigilancia (Nacional) del de las BPCs, incluyendo información sobre el marco legal o administrativo dentro del cual opera este programa, y referencias a leyes y normas, procedimientos, manual de inspecciones, guías, etc.; y
- guardar registros de las inspecciones y los estudios auditados tanto nacionales como internacionales.

7.4 Personal y Capacitación:

7.4.1 La(s) Autoridad(es) Reguladora(s) deben:

- asegurar que esté disponible un número adecuado de Inspectores;
- asegurar que los Inspectores estén adecuadamente calificados y capacitados.

7.4.2 Los inspectores deben tener calificación y experiencia práctica en lo que se refiere a aspectos científicos y normativos en BPC. La(s) Autoridad(es) Reguladora(s) deben:

- asegurar que se dé a los Inspectores de BPCs la capacitación adecuada, tomando en cuenta sus calificaciones y experiencia personal;
- asegurar que el personal de inspección, incluyendo expertos contratados, no tenga intereses comerciales o de otro tipo con los centros o productos y/o estudios inspeccionados o las compañías que patrocinan dichos estudios;
- proveer a los inspectores de la identificación adecuada (por ejemplo, tarjeta identificatoria).

7.4.3 Los Inspectores pueden ser:

- personal estable de La(s) Autoridad(es) Reguladora(s)
- personal estable de un cuerpo independiente de La(s) Autoridad(es) Reguladora(s)
- personal bajo contrato, o cualquier otra forma elegida por la(s) Autoridad(es) Reguladora(s)

En esto últimos dos casos la(s) Autoridad(es) Reguladora(s) detenta la responsabilidad de determinar el nivel de cumplimiento de las BPCs y la calidad/aceptabilidad de un estudio inspeccionado, y de tomar cualquier medida necesaria basada en los resultados de sus inspecciones.

CAPÍTULO 8

PROTOCOLO DEL ENSAYO CLINICO

El ensayo clínico se realizará conforme a un protocolo escrito y firmado por el investigador y el patrocinador. Todo cambio que posteriormente se requiera debe ser igualmente acordado y firmado por ambas partes y anexado al protocolo como enmienda.

El protocolo de un ensayo clínico debe incluir, de forma general los puntos siguientes:

8.1 Información General

- a) Título del protocolo, número de identificación del protocolo y fecha. Cualquier enmienda debe llevar también número y fecha;
- b) Fase de investigación;
- c) Nombre y dirección del patrocinador y del monitor;
- d) Nombre y título de la persona autorizada por el patrocinador para firmar el protocolo y las enmiendas;
- e) Nombre, título, dirección y número de teléfono de los expertos médicos ú odontólogos del patrocinador del ensayo;
- f) Nombre y currículum vitae del investigador responsable de la realización del ensayo y la dirección y número de teléfono del lugar del ensayo;
- g) Nombre, currículum vitae, dirección y número de teléfono del médico calificado ú **odontólogo** responsable de las decisiones médicas ú odontológicas relacionadas con el lugar del ensayo (si no coincide con el investigador);
- h) Nombre y dirección del laboratorio clínico y otros departamentos médicos y/o técnicos y/o instituciones implicadas en el ensayo;
- i) Resumen del protocolo.

8.2 Antecedentes

- a) Nombre y descripción del producto en investigación;
- b) Justificación del estudio;
- c) Resumen de los hallazgos de estudios no clínicos que tengan potencialmente un significado clínico y de los ensayos clínicos realizados que sean relevantes para el ensayo actual;
- d) Resumen de los riesgos y beneficios potenciales y conocidos, si los hay para sujetos humanos;
- e) Descripción y justificación de la vía de administración, dosificación y periodos de tratamiento;
- f) Notificación de que el ensayo será realizado de acuerdo con el protocolo, la buena práctica clínica (BPC) y los requisitos reguladores pertinentes;
- g) Descripción de la población a ser estudiada;

h) Referencias de la literatura y datos que sean relevantes para el ensayo y que faciliten antecedentes sobre el mismo.

8.3 Objetivos del ensayo

Una descripción detallada de los objetivos y del propósito del ensayo y de las hipótesis cuando procede.

8.4 Diseño del ensayo

8.4.1 La integridad científica del ensayo y la credibilidad de los datos obtenidos en el mismo dependen sustancialmente de su diseño. La descripción del diseño de ensayo debe incluir:

- a) Descripción de las **variables primarias** (y secundarias si las hubiera), que se medirán durante el ensayo.
- b) Una descripción del **tipo/diseño** del ensayo que se va a realizar (Ej: doble ciego, controlado con placebo, paralelo) y un esquema del diseño del ensayo, procedimientos y etapas del estudio a que corresponde).
- c) Una descripción de las medidas tomadas para **minimizar/evitar el sesgo**, incluyendo:
 - Aleatorización
 - Ciego
- d) Descripción del **tratamiento** del ensayo y de la **dosificación** del producto en investigación. También incluye la descripción de la forma farmacéutica, empaquetado y etiquetado del producto en investigación.
- e) Descripción de la secuencia y **duración de todos los periodos del ensayo**, incluyendo el seguimiento si lo hubiere.
- f) Una descripción de las reglas o criterios para detener alguna parte del ensayo, el ensayo completo o retirar un sujeto del ensayo.
- g) Procedimientos para el recuento del producto en investigación, incluyendo el placebo y el comparador si lo hubiere.
- h) Mantenimiento de los códigos de aleatorización y procedimiento para la apertura de los mismos.
- i) La identificación de cualquier dato que deba ser registrado en los cuadernos de recolección de datos (CRD) o deba ser considerado dato original (cuando no exista registro escrito o electrónico previo de los datos).

8.5 Selección y salida de los sujetos

8.5.1 Criterios de selección

Criterios de **inclusión** de los sujetos (que incluya definición de criterios diagnósticos)

8.5.2 Criterios de exclusión de los sujetos

Criterios/Procedimiento de **salida de los sujetos** (esto es, finalizar el tratamiento con un producto en investigación/tratamiento del ensayo) especificando:

8.5.3 Cuando y como se retiran los sujetos del ensayo/tratamiento con el producto en investigación.

8.5.4 El tipo de datos que se recogerán de estos sujetos y el calendario de recolección.

8.5.5 Si y como son reemplazados los sujetos.

8.5.6 El seguimiento para los sujetos que abandonen el ensayo/tratamiento con el producto en investigación.

8.6 Tratamiento de los sujetos

8.6.1 El tratamiento que se administrará incluyendo el nombre de todos los productos, la dosificación, la vía/modo de administración y el periodo de tratamiento incluyendo el periodo de seguimiento para los sujetos de cada rama del ensayo;

8.6.2 La medicación/tratamientos permitidos (incluyendo la medicación de rescate) y no permitidos antes y/o durante el ensayo;

8.6.3 Procedimientos para monitorizar el cumplimiento por parte del sujeto.

8.7 Evaluación

*Evaluación de la **eficacia**:*

- Especificación de los parámetros de eficacia.
- Métodos y calendario para evaluar, recoger y analizar los parámetros de eficacia.

*Evaluación de **Seguridad***

- Evaluación de la seguridad.
- Especificación de los parámetros de seguridad.
- Métodos y calendario para evaluar, recoger y analizar los parámetros de seguridad.
- Procedimientos para registrar y comunicar acontecimientos adversos y enfermedades intercurrentes y para facilitar informes sobre los mismos.
- Tipo y duración del seguimiento de los sujetos después de los acontecimientos adversos.

8.8 Estadística

8.8.1 Descripción de los métodos estadísticos a ser empleados, incluyendo el calendario de cualquier análisis intermedio que se haya planeado.

8.8.2 Número previsto de sujetos que se planea incluir. En ensayos multicéntricos debe especificarse el número previsto de sujetos a incluir en cada lugar en que se realiza el ensayo. Razón por la cual se eligió el tamaño de la muestra, incluyendo explicaciones sobre (o cálculos de) la potencia del estudio y la justificación clínica.

8.8.3 Nivel de significación que se va a usar.

8.8.4 Criterios para la finalización del ensayo.

8.8.5 Procedimientos para explicar datos perdidos, no usados o espúreos.

8.8.6 Procedimientos para comunicar desviación del plan estadístico original (cualquier desviación del plan estadístico original debe describirse y justificarse en el protocolo y/o en el informe final).

8.8.7 Selección de los sujetos que se incluirán en los análisis (ejemplo: todos los sujetos aleatorizados, todos los sujetos tratados, todos los sujetos que cumplan los criterios de inclusión, sujetos evaluables).

8.9 Acceso directo a los datos / documentos originales

8.9.1 El patrocinador debe especificar en el protocolo o en otro contrato escrito que el investigador / institución permitirá las monitorizaciones, auditorias, revisiones del Comité de ética (CIR/CEI) e inspecciones reguladoras relacionadas con el ensayo, facilitando el acceso directo a los documentos / datos originales.

8.10 Control y Garantía de Calidad

Se establecerán las instrucciones y consideraciones prácticas del control de calidad

8.10.1 Ética

- a) Descripción de las consideraciones éticas relacionadas con el ensayo.
- b) Consideraciones éticas generales de la investigación, donde se trata sobre balance de los beneficios y riesgos individuales a los que se exponen los sujetos (información sobre eficacia y seguridad del fármaco en estudio) con el impacto esperado al nivel de la sociedad y los beneficios potenciales derivados del ensayo para las poblaciones portadoras de la enfermedad, relacionándolos con la gravedad de la patología estudiada o la falta de soluciones terapéuticas específicas.
- c) Justificación del diseño del ensayo en relación a la necesidad de llevar a cabo un experimento de rigor científico y metodológico que justifique los riesgos a los que serán sometidos los sujetos.
- d) Descripción de las Revisiones y aprobaciones del protocolo del ensayo por parte del CEI/CRI y, si aplica, Autoridad Reguladora
- e) Descripción de la Información que se le brindara a los sujetos sobre las características del ensayo y los procedimientos para solicitar y obtener la aprobación de participación de los sujetos (Consentimiento Informado por Escrito).
- f) Especificación de cómo se protegerá la confidencialidad de la información y de los datos de su identidad y quienes tendrán acceso a los mismos

8.10.2 Manejo de los datos y mantenimiento de los registros

- a) Se explicitara los procedimientos para la entrada y manejo de datos.
- b) Se explicitara la forma de archivo de documentación y condiciones de almacenamiento y acceso a los mismos.

8.10.3 Financiamiento y Seguros:

Financiamiento y seguros si no se contemplan en un contrato aparte.

8.10.4 Política de publicaciones

Política de publicaciones, si no se contempla en un contrato aparte.

CAPÍTULO 9

GLOSARIO de TERMINOS²

Acceso Directo

Autorización para examinar, analizar, verificar y reproducir cualquier registro e informe que sea importante para la evaluación de un estudio clínico. Cualquiera de las partes (por ejemplo, autoridades y auditores del patrocinador) que tenga acceso directo, deberá tomar todas las precauciones razonables, dentro de lo estipulado en los requerimientos reguladores aplicables, para mantener la confidencialidad de la identidad de los sujetos y de la información propiedad del patrocinador.

Aprobación (en relación a los CEI/CRI)

La decisión afirmativa del Comité de Ética/ Consejo de Revisión Institucional (CRI) de que el estudio clínico fue revisado y puede ser conducido en la institución dentro de los lineamientos establecidos por el CRI, la institución, la Buena Práctica Clínica (BPC) y los requerimientos reguladores aplicables.

Aseguramiento de la Calidad (AC)

Todas aquellas acciones planeadas y sistemáticas que se establecen para garantizar que el estudio se está realizando y que los datos son generados, documentados (registrados) y reportados en cumplimiento con la Buena Práctica Clínica (BPC) y los requerimientos reguladores aplicables.

Asignación Aleatoria

El proceso de asignar a los sujetos de un estudio a los grupos de tratamiento o de control utilizando el azar para determinar las asignaturas con el fin de reducir el sesgo.

Auditoría

Un examen sistemático e independiente de las actividades y documentos relacionados con el estudio para determinar si las actividades evaluadas fueron realizadas y los datos fueron registrados, analizados y reportados con exactitud de acuerdo al protocolo, procedimientos operativos estándar del patrocinador (POEs), Buena Práctica Clínica (BPC) y los requerimientos reguladores aplicables.

Auditoría de los Datos del Estudio

Una comparación de los datos fuentes y registros asociados con el informe intermedio o final para determinar si los datos fuentes fueron informados en forma precisa, establecer si los estudios fueron llevados a cabo según el protocolo y las BPCs aplicables, obtener información adicional no provista en el informe, y establecer si en la obtención de los datos fueron utilizados procedimientos que pudieran invalidarlos

Auditoría, Certificado de

Una declaración del auditor confirmando de que se realizó una auditoría.

Auditoría, Documentos de

Documentación que permite una reconstrucción del curso de los eventos.

Auditoría, Reporte de

Una evaluación escrita por parte del auditor del patrocinador sobre los resultados de la auditoría.

Autoridad de Vigilancia (Nacional) del Cumplimiento de las BPCs

Un cuerpo de normas establecido dentro de un país que tenga la responsabilidad de vigilar el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas dentro de su territorio y de llevar a cabo otras funciones relacionadas con las buenas prácticas clínicas según estén determinadas nacionalmente.

² Los documentos que no han sido elaborados por el grupo: Guías operacionales para Comité de Ética y Seguimiento y Evaluación de las Prácticas de Revisión Ética (OMS) han sido incorporados con sus glosarios originales

Autoridades Regulatorias

Refiere a la autoridad responsable de la regulación de medicamentos. Pueden ser agencias que tienen el poder de regular. En los lineamientos de la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización, el término Autoridades Regulatorias incluye a las autoridades que revisan los datos clínicos sometidos y aquellas que realizan inspecciones. Algunas veces se refiere a esas organizaciones como autoridades competentes.

Bienestar (de los sujetos del estudio)

La integridad física y mental de los sujetos que participan en un estudio clínico.

Buenas Prácticas Clínicas (BPC)

Un estándar para el diseño, conducción, realización, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de estudios clínicos que proporciona una garantía de que los datos y los resultados reportados son creíbles y precisos y de que están protegidos los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del estudio.

Estudio a Ciegas/Enmascaramiento

Procedimiento en el cual una o más partes del estudio desconocen la(s) asignación(es) al tratamiento. El estudio a ciegas simple generalmente se refiere a que el (los) sujeto(s) desconoce(n) la asignación y El estudio a ciegas doble se refiere a que el (los) sujeto(s), investigador(es), monitor y, en algunos casos, el analista, desconocen la asignación al tratamiento.

Centro donde se realiza el estudio

Lugar(es) dónde se realizan realmente las actividades relacionadas con el estudio.

Código de Identificación del Sujeto

Un identificador único que el investigador asigna a cada sujeto del estudio para proteger la identidad de éste y que se usa en lugar del nombre del sujeto cuando el investigador reporta eventos adversos y/o algún otro dato relacionado con el estudio.

Comité Coordinador

Un comité que puede organizar el patrocinador para coordinar la conducción de un estudio multicéntrico.

Comité de Ética Independiente (CEI)

Una organización independiente (un consejo de revisión o un comité institucional, regional, nacional o supranacional), integrada por profesionales médicos/científicos y miembros no médicos/no científicos, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los seres humanos involucrados en un estudio y proporcionar una garantía pública de esa protección, a través, entre otras cosas, de la revisión y aprobación/opinión favorable del protocolo del estudio, la capacidad del investigador(es) y lo adecuado de las instalaciones, métodos y material que se usarán al obtener y documentar el consentimiento de informado de los sujetos del estudio. El estado legal, la composición, función, los requerimientos regulatorios y de operación de los Comités de Ética Independientes pueden diferir entre los países, pero deben permitir que el Comité de Ética Independiente actúe de acuerdo con las BPC según se describe en esta guía.

Comité Independiente de Monitoreo de Datos (CIMD) (Consejo de Monitoreo de Datos y Seguridad, Comité de Monitoreo, Comité de Monitoreo de Datos)

Un comité independiente de monitoreo de datos que el patrocinador puede establecer para evaluar en intervalos el progreso de un estudio clínico, los datos de seguridad y los puntos críticos para la evaluación de la eficacia y recomendar al patrocinador si se debe continuar, modificar o detener un estudio.

Comparador (Producto)

Un producto de investigación o comercializado (por ejemplo, control activo) o placebo utilizado como referencia en un estudio clínico.

Confidencialidad

El no revelar a otros, que no sea personal autorizado, información propiedad del patrocinador o la identidad de un sujeto.

Consejo de Revisión Institucional (CRI)

Una organización independiente integrada por miembros médicos, científicos y no científicos cuya responsabilidad es garantizar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los seres humanos involucrados en un estudio por medio de, entre otras cosas, la revisión, aprobación y revisión constante del protocolo de estudio y enmiendas y documentar el consentimiento informado de los sujetos del estudio.

Consentimiento de Informado

Un proceso mediante el cual un sujeto confirma voluntariamente su deseo de participar en un estudio en particular, después de haber sido informado sobre todos los aspectos de éste que sean relevantes para que tome la decisión de participar. El consentimiento informado se documenta por medio de una forma de consentimiento informado escrita, firmada y fechada.

Contrato

Un acuerdo escrito, fechado y firmado entre dos personas o más partes involucradas que establece cualquier arreglo sobre la delegación y distribución de labores y obligaciones y, si fuera el caso, sobre asuntos financieros. El protocolo puede servir de base para un contrato.

Control de Calidad (CC)

Las técnicas y actividades operacionales realizadas dentro del sistema de aseguramiento de la calidad para verificar que se han cumplido los requerimientos de calidad de las actividades relacionadas con el estudio.

Cumplimiento (en relación con los estudios)

Apego a todos los requerimientos relacionados con el estudio, requerimientos de la Buena Práctica Clínica (BPC) y requerimientos regulatorios aplicables.

Datos Fuente

Toda la información en registros originales y copias certificadas de los registros originales de hallazgos clínicos, observaciones u otras actividades en un estudio clínico necesaria para la reconstrucción y evaluación del estudio. Los datos fuente están contenidos en los documentos fuente (registros originales o copias certificadas).

Documentación

Todos los registros, en cualquier forma (incluyendo, pero no limitándose a registros escritos, electrónicos, magnéticos, ópticos y escaneos (scans), rayos x y electrocardiogramas) que describen o registran los métodos, conducción y/o resultados de un estudio, los factores que afectan a un estudio y las acciones tomadas.

Documentos Esenciales

Documentos que individual y colectivamente permiten una evaluación de la conducción de un estudio y de la calidad de los datos generales (Véase sección 8. Documentos Esenciales para la Conducción de un Estudio Clínico).

Documentos Fuente

Documentos, datos y registros originales (por ejemplo, registros de hospital, hojas clínicas, notas de laboratorio, memoranda, diarios de los sujetos o listas de verificación de evaluación, registros de entrega de la farmacia, datos registrados de instrumentos automatizados, copias o transcripciones certificadas después de verificarse que son copias exactas, microfichas, negativos fotográficos, medios magnéticos o microfilm, rayos x, expedientes de los sujetos y registros conservados en la farmacia en los laboratorios y en los departamentos médico-técnicos involucrados en el estudio clínico).

Enmienda al Protocolo

Una descripción escrita de cambio(s) o aclaración formal de un protocolo.

Estudio Clínico

Cualquier investigación que se realice en seres humanos con intención de descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o cualquier otro efecto farmacodinámico de producto(s) en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa a producto(s) de investigación y/o para estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de producto(s) en investigación, con el objeto de comprobar su seguridad y/o eficacia.

Estudio Clínico, Informe de un

Una descripción escrita de un estudio de cualquier agente terapéutico, profiláctico o de diagnóstico realizado en seres humanos, en el que la descripción clínica y estadística, presentaciones y análisis están totalmente integrados en un solo informe (véase la Guía de la Conferencia Internacional de Armonización para la Estructura y Contenido de los Informes de Estudio Clínico).

Estudio Clínico, Informe Intermedio del (“ Interim Analysis”)

Un informe de resultados intermedios y su evaluación basado en análisis realizados durante el curso de un estudio.

Estudio Multicéntrico

Un estudio clínico conducido de acuerdo a un solo protocolo pero en más de un lugar y, por lo tanto, realizado por más de un investigador.

Estudio No clínico

Estudios biomédicos no realizados en seres humanos.

Evento Adverso (EA)

Cualquier ocurrencia médica adversa en un paciente o sujeto de una investigación clínica a quien se le administró un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un evento adverso (EA) puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un producto medicinal (de investigación), esté o no relacionado con éste (véase la Guía de la Conferencia Internacional de Armonización para el Manejo de Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Estándares de un Reporte Inmediato).

Evento Adverso Serio (EAS) o Reacción Adversa Medicamentosa Seria (RAM Seria)

Cualquier ocurrencia desfavorable que a cualquier dosis:

- (a) resulta en fallecimiento,
- (b) amenaza la vida, requiere hospitalización del paciente o prolongación de la hospitalización existente,
- (c) da como resultado incapacidad/invalidez persistente o significativa, o es una anomalía congénita/defecto de nacimiento

Folleto del Investigador (“ Investigador’s Brochure”)

Una compilación de los datos clínicos y no clínicos sobre el (los) producto(s) de investigación que es relevante para el estudio del (de los) producto(s) en investigación en seres humanos.

Formulario de Reporte de Caso (FRC) [“ Case Report Form” (CRF)]

Un documento impreso, óptico o electrónico diseñado para registrar toda la información requerida en el protocolo para ser reportada al patrocinador sobre cada sujeto del estudio.

Inspección

La acción de la(s) autoridad(es) regulatoria(s) de realizar una revisión oficial de los documentos, instalaciones, registros y de cualquier otro recurso que la(s) autoridad(es) considere(n) esté relacionado con el estudio clínico y que pueda ser localizado en el sitio donde se realiza el estudio, en las instalaciones del patrocinador y/o de la organización de investigación por contrato (OIC) o en otros sitios que la(s) autoridad(es) regulatoria(s) considere(n) apropiados.

Inspector

Una persona que realiza inspecciones del estudio en nombre de la Autoridad de Vigilancia (Nacional) del Cumplimiento de las BPCs.

Institución (médica)

Cualquier entidad pública o privada, agencia o instalación médica dental donde se conducen los estudios clínicos.

Investigador

Una persona responsable de la conducción de un estudio clínico en el sitio donde se realiza el estudio. Si un estudio es conducido por un grupo de individuos, el investigador es el líder responsable del grupo y se le llamará investigador principal.

Investigador/Institución

Expresión que significa “El investigador y/o la Institución, cuando lo estipulen los requerimientos regulatorios aplicables” .

Investigador Coordinador

Un investigador, en un estudio multicéntrico, a quien se le asigna la responsabilidad de coordinar a los investigadores en los diferentes centros participantes.

Monitoreo

El acto de vigilar el proceso de un estudio clínico y asegurarse de que éste sea conducido, registrado y reportado de acuerdo con el protocolo, Procedimientos Operativos Estándar (POEs), la Buena Práctica Clínica (BPC) y los requerimientos regulatorios aplicables.

Monitoreo, Informe de

Un informe escrito del monitor al patrocinador, de acuerdo a los POEs del patrocinador, después de cada visita al sitio del estudio y/o cualquier otra comunicación relacionada con el estudio.

Nivel de Cumplimiento de las BPCs

El nivel de cumplimiento del centro con lo Principios de las BPCs según lo evalúe la Autoridad de Vigilancia (Nacional) del cumplimiento de las BPCs .

Opinión (en relación al Comité de Ética Independiente)

El juicio y/o la asesoría proporcionada por un Comité de Ética Independiente (CEI).

Organización de Investigación por Contrato (OIC) [“ Contract Research Organization” (CRO)]

Una persona u organización (comercial, académica o de otro tipo) contratada por el patrocinador para realizar un ao más de las labores y funciones del patrocinador relacionadas con el estudio.

Patrocinador

Un individuo, compañía, institución u organización responsable de iniciar, administrar/controlar y/o financiar un estudio clínico.

Patrocinador-Investigador

Un individuo que inicia y conduce, solo o junto con otros, un estudio clínico y bajo cuya dirección inmediata el producto en investigación se administra, o entrega a, o se utiliza por el sujeto. El término no incluye a ninguna persona que no sea un individuo (esto es, no incluye a una corporación o a una agencia). Las obligaciones de un patrocinador-investigador incluyen tanto las de un patrocinador como las de un investigador.

Procedimientos Operativos Estándar (POEs) [“Estándar Operating Procedures (SOPs)”]

Instrucciones detalladas y escritas para lograr uniformidad en la ejecución de una función específica.

Producto en Investigación

Una forma farmacéutica de un ingrediente activo o placebo que se está probando o usando como referencia en un estudio clínico, incluyendo un producto con una autorización de comercialización cuando se utiliza o se acondiciona (formulado o empacado) en una manera diferente a la aprobada o cuando se usa para obtener mayor información sobre un uso previamente aprobado.

Protocolo

Un documento que describe el(los) objeto(s), diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización de un estudio. Generalmente el protocolo también proporciona los antecedentes y fundamentos para el estudio, pero éstos podrían ser proporcionados en otros documentos referenciados en el protocolo. En los lineamientos de BPC el término protocolo se refiere al protocolo y a las enmiendas al protocolo.

Protocolo, Enmienda

Véase Enmienda al Protocolo

Programa de Vigilancia (Nacional) del Cumplimiento de las BPCs

El programa particular establecido por un país para vigilar el cumplimiento de la Buenas Prácticas Clínicas dentro de su territorio a través de inspecciones.

Reacción Adversa Medicamentosa (RAM)

En la experiencia clínica antes de la aprobación de un producto medicinal nuevo o de sus nuevos usos, particularmente cuando la(s) dosis terapéutica no pueda establecerse: deberán considerarse reacciones adversas medicamentosas, todas las respuestas a un producto medicinal nocivas y no intencionales relacionadas con cualquier dosis. La frase 'respuestas a un producto medicinal' significa que una relación causal entre un producto medicinal y un evento adverso es al menos una posibilidad razonable, esto es, que la relación no puede ser descartada. Con respecto a los productos medicinales en el mercado: una respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencional y que ocurre a dosis normalmente utilizadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades o para modificación de la función fisiológica (véase la Guía de la Conferencia Internacional de Armonización para el Manejo de Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Estándares de un Reporte Inmediato).

Reacción Adversa Medicamentosa Inesperada

Una reacción adversa cuya naturaleza o severidad no es consistente con la información aplicable del producto (por ejemplo, el Folleto del Investigador para un producto en investigación no aprobado, o inserto de empaque/resumen de las características de un producto aprobado) (véase la Guía de la Conferencia Internacional de Armonización para el Manejo de Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Estándares de un Reporte Inmediato).

Registro Médico Original

Véase documentos fuente.

Representante Legalmente Aceptado

Un individuo, representante legal u otro organismo autorizado bajo las leyes aplicables para aceptar, en representación de un candidato probable, la participación de éste en el estudio clínico.

Requerimiento(s) Regulatorio(s) Aplicable(s)

Cualquier ley(es) y regulación(es) que rigen la conducción de estudios clínicos de productos de investigación.

Sitio Donde se Realiza el Estudio

El (los) lugar(es) donde se realiza(n) las actividades relacionadas con el estudio.

Sub-investigador

Cualquier miembro individual del grupo del estudio clínico designado y supervisado por el investigador en un sitio donde se lleva a cabo el estudio para realizar procedimientos críticos relacionados con el estudio y/o tomar decisiones importantes relacionadas con este (por ejemplo, asociados, residentes, becario de investigación).

Sujeto del Estudio³

Un individuo que participa en un estudio clínico ya sea como receptor del (de los) producto(s) en investigación o como un control.

Sujetos Vulnerables

Individuos cuyo deseo de participar en un estudio clínico puede ser mal influenciado por la expectativa, justificada o no, de los beneficios asociados con su participación, o de una venganza por parte de los miembros superiores de una jerarquía en caso de rehusarse a participar. Por ejemplo los miembros de un grupo con una estructura jerárquica, tal como estudiantes de medicina, odontología, químico-fármaco-biológica y de enfermería, personal subordinado de hospital y laboratorio, empleados de la industria farmacéutica, miembros de las fuerzas armadas y personas que están detenidas/recluidas. Otros sujetos vulnerables incluyen a los pacientes con enfermedades incurables, personas en asilos, sin empleo o indigentes, pacientes en situaciones de emergencia, grupos étnicos de minoría, personas sin hogar, nómadas, refugiados, menores y aquellos que no pueden dar su consentimiento.

Testigo Imparcial

Una persona independiente del estudio, que no puede ser influenciada de mala fe por el personal involucrado en el estudio, quien está presente en el proceso de la obtención del consentimiento informado si el sujeto o el representante del sujeto legalmente aceptado no sabe leer y quien lee la forma de consentimiento informado y cualquier otra información escrita proporcionada al sujeto.

Vigilancia del Cumplimiento de las BPCs

La inspección periódica a cualquiera de las partes involucradas en la conducción de un estudio clínico (ej. al CEI/CRI de los investigadores, patrocinadores) con el propósito de verificar el cumplimiento de las BPCs y de las regulaciones correspondientes.

³ En este documento, Sujeto, Individuo, Persona se usan con el mismo significado

ANEXO 1
GUIAS OPERACIONALES PARA COMITES DE ETICA QUE EVALÚAN
INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA⁴

1) PUB: TDR/PRD/ETHICS/2000.1

<http://www.who.int/tdr/publications/publications/pdf/ethicssp.pdf>

2) PUB: TDR/PRD/ETHICS/2002.1

Surveying and Evaluating Ethical Review Practices: a complementary guideline to the Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research

<http://www.who.int/tdr/publications/publications/pdf/ethics2.pdf>

(A la fecha Dic 2004 solo está disponible en ingles)

⁴ Documentos de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

ANEXO 2

CUESTIONARIO DE AUTO-EVALUACIÓN DEL CEI (CHECK LIST)

Este cuestionario es útil para revisar/reconsiderar los procedimientos y operaciones de un CEI/CRI. La mayor parte de los items son aplicables también a comités no afiliados a una institución. Los procedimientos escritos pueden auditarse para verificar su cumplimiento.

Se establecieron 3 categorías de respuesta para cada item en relación a los procedimientos escritos: **SI, NO o NA (no aplicable)** según sea lo apropiado.

¿TIENE EL CEI/CRI PROCEDIMIENTOS O POLÍTICAS ESCRITAS QUE DESCRIBAN LOS SIGUIENTES ÍTEMS?

1) **¿Tiene autorización de la institución para el establecimiento del CEI/CRI?**

Sí No NA

2) **¿Tiene definido el/los objetivo/s del CEI/CRI (ej: proteger a los pacientes que participan en investigaciones clínicas)?**

Sí No NA

3) **¿Tiene principios que rigen al CEI/CRI para la protección de los derechos y el bienestar de los pacientes en investigación?**

Sí No NA

4) Alcances de la autoridad del comité de ética:

a) **¿Tiene definido el tipo de ensayos clínicos que evalúa?**

Sí No NA

b) **¿Tiene autoridad para aprobar, desaprobar o modificar un estudio clínico basado en la protección de los sujetos humanos?**

Sí No NA

c) **¿Autoridad para solicitar informes escritos del progreso/ avance del estudio por los investigadores y para supervisar la conducción del estudio?**

Sí No NA

d) **¿Autoridad para suspender o dar por terminada una autorización previamente otorgada?**

Sí No NA

e) **¿Autoridad para establecer restricciones en un estudio?**

Sí No NA

5) El CEI/CRI tiene definida las relaciones con:

a) administración de la institución

Sí No NA

b) otros comités o jefaturas de departamentos

Sí No NA

c) los investigadores clínicos
Sí No NA

d) las autoridades reguladoras
Sí No NA

6) ¿Tiene definidos los requisitos de los miembros?

a) número de miembros,
Sí No NA

b) calificación de los miembros,
Sí No NA

c) diversidad de miembros

c.1) al menos un miembro de un área de interés no científica,
Sí No NA

c.2) hombres y mujeres,
Sí No NA

c.3) al menos un miembro independiente de la institución donde se llevará a cabo el estudio
Sí No NA

d) miembros alternativos/ suplentes
Sí No NA

7) Administración del comité de ética:

a) Presidente del comité de ética

a.1) proceso de selección y designación
Sí No NA

a.2) período de servicio
Sí No NA

a.3) obligaciones/ responsabilidades
Sí No NA

a.4) proceso de remoción
Sí No NA

b) los miembros del comité de ética

b.1) proceso de selección y designación
Sí No NA

b.2) período de servicio
Sí No NA

b.3) obligaciones/ responsabilidades
Sí No NA

b.4) requerimientos de asistencia/ presencia
Sí No NA

b.5) proceso de remoción
Sí No NA

c) ¿Tiene definido entrenamiento del Presidente y los miembros del comité?

c.1) orientación o indicaciones iniciales
Sí No NA

c.2) educación continúa
Sí No NA

c.3) materiales de consulta/referencia (biblioteca)
Sí No NA

d) Compensación de los miembros del comité
Sí No NA

e) cobertura de responsabilidad de los miembros del comité de ética
Sí No NA

f) uso de asesores/ consultores externos
Sí No NA

g) obligaciones del personal administrativo/secretarial
Sí No NA

h) ¿Tiene definido con que recursos necesita contar? (lugar físico de reunión, teléfono, archivos, equipamiento, computadoras etc.)
Sí No NA

i) ¿Tiene definida una política de conflicto de intereses?
i.1) No selección de miembros del CEI por el/los investigadores
Si No NA

i.2) ¿Tiene definido la prohibición de participar en las deliberaciones y votación de los investigadores?
Si No NA

8) Funciones del comité de ética:

a) ¿Tiene definida la evaluación inicial y continuada de los estudios?
Si No NA

b) ¿Tiene definida la forma de reporte por escrito de hallazgos y acciones a tomar dirigidas al investigador y a la institución?
Si No NA

c) ¿Tiene definido los estudios que requieren una verificación mas frecuente que la revisión anual?
Si No NA

d) ¿Tiene identificados los estudios que requieren una verificación de otras fuentes, aparte del investigador, para la revisión de los cambios que pudieron haber ocurrido desde la evaluación previa del comité de ética?

Si **No** **NA**

e) ¿Tiene establecido que los cambios en el estudio aprobado no sean implementados sin la revisión y aprobación del CEI, excepto cuando es necesario eliminar un daño inmediato?

Si **No** **NA**

f) ¿Tiene definido el reporte inmediato al CEI y agencias regulatorias de?

f.1) problemas no identificados previamente que ponen en riesgo a los pacientes del estudio

Si **No** **NA**

f.2) grave falta de cumplimiento de las regulaciones vigentes o los requerimientos del CEI

Si **No** **NA**

f.3) suspensión o cancelación de la aprobación dada por el CEI.

Si **No** **NA**

f.4) identificación de estudios con dispositivos que conllevan riesgos significativos

Si **No** **NA**

9) Funcionamiento operativo del comité de ética:

a) programación de las reuniones

Si **No** **NA**

b) Distribución a los miembros de información sobre: por ejemplo: lugar y fecha de la reunión, agenda, materiales del estudio a revisar

Si **No** **NA**

c) Tiene proceso de revisión/ evaluación que asegure

c.1) Que todos los miembros reciben la documentación del estudio a ser evaluado o solo una parte que lo discutirá con el Comité

Si **No** **NA**

O que:

c.2) Uno o mas evaluadores (principales/secundarios) reciben la documentación completa para revisar, reportar al Comité y liderar las discusiones. En caso de que otros miembros revisen el resumen, esos miembros deben tener acceso a la documentación completa

Si **No** **NA**

c.3) rol de cualquier subcomité del CEI

Si **No** **NA**

c.4) notificaciones de emergencia y procesos de reporte,

Si **No** **NA**

c.5) procedimientos de evaluación expeditiva para aprobación de estudios o cambios (estudios ya aprobados) que involucran mínimos riesgos,

Si **No** **NA**

d) criterios de aprobación por el comité de ética que contienen todos los requerimientos

Si **No** **NA**

e) requerimientos de la votación:

e.1) quórum requerido

Si **No** **NA**

e.2) requerimientos de diversidad de quórum (por ejemplo, el requerimiento de que por los menos uno de los miembros votantes sea médico para revisión de estudios con productos en desarrollo)

Si **No** **NA**

e.3) porcentaje necesario para aprobar o rechazar un estudio

Si **No** **NA**

e.4) derecho de voto de los miembros evaluadores

Si **No** **NA**

e.5) no aceptación de votos escritos o telefónicos

Si **No** **NA**

e.6) prohibición de voto en caso de conflicto de intereses

Si **No** **NA**

f) aprobaciones o revisiones ulteriores por otras partes dentro de la institución

Si **No** **NA**

g) comunicaciones del CEI

g.1) al investigador informándole la decisión del CEI

Si **No** **NA**

g.2) a la administración del hospital informándole la decisión del CEI

Si **No** **NA**

g.3) al patrocinador de la investigación informándole la decisión del CEI

Si **No** **NA**

h) apelación de las decisiones del CEI

h.1) criterios de apelación

Si **No** **NA**

h.2) hacia quién va dirigida la apelación

Si **No** **NA**

h.3) cómo se resuelve la apelación (el rechazo de una desaprobación es prohibido),

Si **No** **NA**

10) Requerimientos de documentación/registros del CEI:

a) listado de miembros que describa sus calificaciones

Si **No** **NA**

b) procedimientos escritos y normas

Si **No** **NA**

c) informe de las reuniones

Si **No** **NA**

c.1) miembros presentes (consultantes/ asesores y visitas registradas por separado)

Si **No** **NA**

c.2) resumen de las discusiones sobre los temas debatidos (registro de las decisiones tomadas por el CEI)

Si **No** **NA**

c.3) registro de la votación (votos a favor, en contra y abstenciones)

Si **No** **NA**

d) retención/ archivo de los protocolos evaluados y documentos de consentimiento aprobados,

Si **No** **NA**

e) comunicación hacia y desde el CEI

Si **No** **NA**

f) reporte de reacciones adversas y documentación de la revisión de tales reportes por el CEI

Si **No** **NA**

g) registros de las evaluaciones continuas por el CEI

Si **No** **NA**

h) tiempo requerido de archivo de los registros

Si **No** **NA**

i) registro de los presupuestos y contabilidad

Si **No** **NA**

j) reportes para uso en caso de emergencias

Si **No** **NA**

k) declaraciones de nuevos hallazgos significativos comunicados a los pacientes/ sujetos

Si **No** **NA**

11) Información presentada al CEI por el investigador:

a) antecedentes/calificaciones que lo avalan para realizar investigación clínica (incluyendo una descripción de los servicios y equipamiento necesarios para la investigación)

Si **No** **NA**

b) protocolo del estudio clínico que incluye

b.1) título del estudio

Si **No** **NA**

- b.2) objetivo del estudio (incluyendo los beneficios que se espera obtener a partir del estudio una vez realizado)
Si **No** **NA**
- b.3) patrocinante del estudio
Si **No** **NA**
- b.4) resultados de investigaciones previas relacionadas
Si **No** **NA**
- b.5) criterios de inclusión y exclusión
Si **No** **NA**
- b.6) justificación del uso de cualquier población de pacientes/ sujetos especiales o vulnerables (por ejemplo, personas que no puedan tomar una decisión o niños)
Si **No** **NA**
- b.7) diseño del estudio (incluyendo de ser necesario una discusión de la aceptabilidad de los métodos de investigación)
Si **No** **NA**
- b.8) descripción de los procedimientos del estudio
Si **No** **NA**
- b.9) manejo de los eventos adversos
Si **No** **NA**
- b.10) procedimientos relacionados con el consentimiento que incluya el lugar, autonomía del sujeto, dificultades del lenguaje, poblaciones vulnerables
Si **No** **NA**
- b.11) procedimientos para la documentación del consentimiento informado que incluya cualquier procedimiento para la obtención del mismo por parte de menores, uso de testigos, traductores y cómo se conservan estos documentos
Si **No** **NA**
- b.12) compensación de los pacientes por su participación
Si **No** **NA**
- b.13) compensación en caso de pacientes que han sufrido daños en el estudio
Si **No** **NA**
- b.14) protección de la privacidad del paciente/ sujeto
Si **No** **NA**
- b.15) costos extras para los pacientes/ sujetos derivados de su participación.
Si **No** **NA**
- c) monografía del Investigador (si existe)
Si **No** **NA**
- d) registro de reporte del caso, CRF (si existe)
Si **No** **NA**

e) documento de consentimiento informado propuesto

e.1) todos los requerimientos están cumplidos

Si **No** **NA**

e.2) traducciones de los documentos de consentimiento, considerando poblaciones de pacientes que lo requieran

Si **No** **NA**

f) solicitud de enmiendas al estudio luego de iniciado

Si **No** **NA**

g) reporte de eventos adversos inesperados

Si **No** **NA**

h) informe de avance/progreso

Si **No** **NA**

i) informe final

Si **No** **NA**

j) reportes/informes institucionales

Si **No** **NA**

12) Excepción de consentimiento informado en situaciones de emergencia:

a) garantía del cumplimiento de la no aprobación de este tipo de estudios en la institución

Si **No** **NA**

b) el comité de ética deberá informar inmediatamente por escrito si decide no aprobar un estudio incluyendo las razones

Si **No** **NA**

c) para aprobar una excepción de consentimiento el comité deberá tener y documentar lo siguiente

c.1) que los sujetos están en una condición que amenaza su vida, que no existen tratamientos disponibles o satisfactorios para esa condición y que la necesidad de obtener/recabar evidencia científica es necesaria

Si **No** **NA**

c.2) que no es posible obtener el consentimiento porque

c.2.1) la condición médica impide el consentimiento

Si **No** **NA**

c.2.2) no hay tiempo suficiente de obtener el consentimiento del representante legal autorizado

Si **No** **NA**

c.2.3) porque identificar al representante legal es poco razonable

Si **No** **NA**

c.3) que hay beneficios esperados para los sujetos porque

c.3.1) la situación que amenaza la vida necesita ser tratada
Si **No** **NA**

c.3.2) los datos previos avalan el beneficio para los pacientes
Si **No** **NA**

c.3.3) el riesgo/ beneficio del tratamiento estándar y el propuesto es razonable
Si **No** **NA**

c.4) una situación de excepción es necesaria para llevar cabo el estudio
Si **No** **NA**

c.5) se define una ventana terapéutica en la que el investigador hará todos los esfuerzos necesarios para obtener el consentimiento en lugar de comenzar sin el consentimiento. Un resumen de todos los esfuerzos realizados será documentado y entregado al comité de ética durante la revisión continua del estudio (por el CEI)

Si **No** **NA**

c.6) el CEI evalúa y aprueba el proceso de consentimiento y su documentación. El CEI evalúa y aprueba los procedimientos en caso de objeción por la familia

Si **No** **NA**

c.7) conductas de protección adicionales, incluyendo al menos

c.7.1) consulta con representantes de la comunidad
Si **No** **NA**

c.7.2) poner a disposición del público los planes, beneficios y riesgos
Si **No** **NA**

c.7.3) poner a disposición del público los resultados del estudio
Si **No** **NA**

c.7.4) asegurar que se haya establecido un Comité de Monitoreo de Datos Independiente
Si **No** **NA**

c.7.5) resumen de la objeción del familiar para su revisión continuada
Si **No** **NA**

c.8) asegurar la implementación de procedimientos para informar lo más precozmente posible la inclusión del paciente al estudio (la participación puede en estos casos ser discontinuada). Procedimientos para informar a la familia que el paciente estuvo en el estudio en caso de que el mismo haya fallecido.

Si **No** **NA**

c.9) la desaprobación del CEI debe ser documentada por escrito y enviada al investigador y al patrocinador del estudio. El patrocinador deberá informar de esto a su autoridad regulatoria, a otros investigadores y a otros CEI involucrados.

Si **No** **NA**

ANEXO 3

GUÍAS OPERATIVAS PARA EL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Propósito de la Guía

Servir de modelo para la preparación del Modelo de Consentimiento Informado (MCI) compuesto por la Hoja para Información a la Persona y por el Modelo de Consentimiento para la Firma y una guía para la obtención de dicho consentimiento por parte del Investigador Clínico responsable y el equipo de investigación.

Preparación de la hoja de Información a la Persona y el modelo de Consentimiento para la Firma

Lenguaje, redacción y presentación del Modelo de Consentimiento Informado (MCI):

El lenguaje utilizado será práctico, sencillo, directo y comprensible para las personas de cualquier nivel de escolaridad, para los representantes legales, en caso que proceda y para los testigos. No se utilizará terminología técnica médica, a menos que sea imprescindible, en cuyo caso el investigador deberá explicarle a la persona su significado. Se evitarán los términos científicos y legales y el lenguaje que introduzca a la persona un estado de ánimo optimista o pesimista respecto a la investigación. Se procurará que el sentido de redacción del MCI no cause el efecto de que la persona o sus representantes legales renuncien a ningún derecho legal, o que parezca liberar al investigador, a la institución o al patrocinador de sus obligaciones. El papel que se utilice en su impresión debe estar encabezado por el nombre de la Institución y Hospital en donde se efectúa el estudio.

Contenido del MCI

Debe constar de dos partes que formen un Documento único: Hoja de Información para el sujeto y modelo de consentimiento para la firma

Hoja de Información para la Persona

1. Título del estudio

Debe ser suficientemente explícito para las personas a las cuales va dirigido. Si el título no reúne este requisito se deberá simplificar el mismo.

2. Invitación a participar en el estudio

Se explicará que se invita al sujeto a participar en una investigación clínica y que, previamente a aceptar, la persona deberá entender sobre que se trata la misma. Se le sugiere que tome su tiempo antes de tomar la decisión de participar y que consulte si así lo desea con su familia, amigos y médico general o de familia.

3. Descripción clara y concisa de los objetivos de estudio

Deberá proporcionarse información que clarifique el carácter de investigación del estudio. Se deberá proporcionar información sobre los objetivos que plantea la investigación.

4. Selección de los pacientes

Se explicará a la persona de investigación cómo se seleccionan los participantes y el número total de sujetos que participarán en el estudio.

5. *Declaración de la Voluntariedad de participar en el estudio y de retirarse del mismo cuando lo estime*

Se especificará el derecho que tiene la persona de participar voluntariamente en el ensayo y de retirarse del mismo en el momento que así lo desee, sin dar explicaciones y sin afectar la ulterior atención médica adecuada.

6. *Descripción de las características y metodología del estudio*

Se informará de la duración del estudio y el tiempo que se espera dure la participación del individuo. Deberá informarse asimismo acerca de las condiciones del tratamiento (hospitalización, ambulatorio, etc.) y el número, la frecuencia y el tipo de los exámenes (invasivos y no invasivos) a los cuáles deberá someterse el sujeto. En el caso de exámenes invasivos se explicará el procedimiento mediante el cuál se realizarán los mismos. Se explicará el número de visitas o consultas a las que deberá asistir y que éstas sean posiblemente mas frecuentes que en la práctica médica habitual. Se informará en lenguaje no técnico de las características del ensayo en cuanto a su metodología y, de ser el caso, de la necesidad de la comparación para llegar a la conclusión de cuál terapéutica o método diagnóstico es superior. Se le explicará también que se conformarán grupos de estudio y control y que él puede ser asignado uno u otro grupo, y que esta decisión es aleatoria, por lo que la decisión del grupo al que será asignado no dependerá de la voluntad del investigador sino del procedimiento que permita obtener resultados con rigor y veracidad. Si el estudio es ciego y si hay uso de placebo para el grupo control, el sujeto deberá ser informado en términos accesibles a él o a los representantes legales.

7. *Restricciones, limitaciones y tratamientos concomitantes*

Se detallarán las restricciones o limitaciones que tendrá la persona durante el estudio, p. ej: si tiene que modificar algún estilo o hábito de vida, si hay medicamentos y/o alimentos que debido a la influencia que pueden tener sobre los resultados del estudio, no podrán ser consumidos conjuntamente con el tratamiento en estudio. Con respecto al uso de tabaco, alcohol u otros productos se explicará a la persona o su representante la frecuencia de consumo de los mismos o la necesidad de eliminación de cualquier hábito que interfiera en el estudio.

8. *Procedimientos o fármacos que serán evaluados*

Se describirá en forma breve el procedimiento así como las características del fármaco que será evaluado y la etapa de desarrollo en el que se encuentra el mismo.

9. *Alternativas terapéuticas*

Se describirán las alternativas terapéuticas al tratamiento que se estudia.

10. *Descripción de los beneficios*

Se informará a las personas o representantes legales qué beneficios potenciales individuales y sociales se espera obtener con el uso del producto de investigación. Se dará una real y justa expectativa de lo que se aspira obtener con el producto. En el caso de utilizar placebo, se debe brindar una explicación sobre el uso del mismo y sobre las probabilidades de recibirlo.

11. *Descripción de los eventos secundarios y/o molestias y/o riesgos de los exámenes*

Se informará a las personas acerca de los posibles eventos adversos que puedan presentarse durante y después de la investigación, basados en los resultados de estudios anteriores, tanto del producto de investigación como del producto utilizado como control en el caso que el protocolo lo requiera. Se dejarán establecidas las medidas que se tomarán al respecto, en caso de proceder. Se mencionarán los riesgos y molestias de los exámenes a realizar en caso que sea pertinente. Se relacionarán todas las

personas y la forma de localización de las mismas, a las que la persona o su representante pudieran acudir en caso de ocurrir algún evento adverso, de manera que se pueda tomar una conducta con dicha persona en el plazo más breve de tiempo posible, así como para el caso en que la persona quisiera formular alguna pregunta y obtener información adicional a la brindada en el formulario de consentimiento.

12. Aparición de nueva información durante el estudio

Se debe declarar que el sujeto será informado durante todo el ensayo de cualquier evento que se produzca o cualquier nueva información relevante ocurrida durante el transcurso del estudio que pudiera afectar su decisión de continuar participando en la investigación.

13. Daños y perjuicios ocurridos durante el estudio

Se debe explicar que el investigador puede decidir terminar con la participación del sujeto en la investigación o del mismo estudio indicando las circunstancias que lo llevan a esa decisión y las previsiones que se tomará con el paciente.

14. Precauciones con mujeres en edad reproductiva

El documento debe proveer instrucciones específicas para mujeres en edad reproductiva que participan en el proceso de consentimiento. Debe explicar que el medicamento que le será administrado durante el ensayo clínico está bajo estudio y que por lo tanto los riesgos de su administración durante el embarazo aun no son completamente conocidos.

15. Confidencialidad

Se explicará a la persona que todos los datos obtenidos en el ensayo con relación a su persona serán custodiados, garantizando discreción y confidencialidad sobre su identificación y que para esto en la documentación generada en el ensayo clínico solo se recogerán las iniciales de sus nombres y apellidos. Los monitores, los responsables del control de calidad, los auditores en caso que proceda, los miembros del Comité de Revisión y de Ética y las Autoridades Sanitarias tendrán libre acceso a la Historia Clínica original de la persona para la verificación de los procedimientos y/o datos del ensayo clínico sin violar la confidencialidad de la persona hasta donde lo permitan las leyes y regulaciones aplicables y que, al firmar una forma de consentimiento informado escrita, la persona o su representante legal está autorizando dicho acceso.

16. Patrocinador y Organizaciones e Instituciones involucradas en el estudio

Se informará quien patrocina el estudio y quien lo financia. Se debe mencionar quien patrocina el estudio y quien lo financia. Debe también indicar si el investigador principal recibe remuneración por dirigir la investigación.

17. Aprobación del protocolo

Se debe conservar un registro del protocolo aprobado para el ensayo clínico: ej. comité de ética, autoridad reguladora, etc.

18. Contactos o personas a quien acudir en caso de preguntas o insatisfacción

El documento debe claramente identificar a quien contactar para obtener más información en relación al estudio y los derechos de los sujetos o en el evento de algún problema relacionado con la investigación.

Modelo de estructura básica del documento de información para el sujeto de investigación y formulario de consentimiento informado

I-Información general

- 1- [Título del Estudio]
- 2- [Número de Protocolo]
- 3- [Patrocinador/Dirección]
- 4- [Investigador Principal]
- 5- [Teléfono]
- 6- [Centros Participantes / Dirección]
- 7- [Introducción]

II-Información específica (del estudio)

- 8- [Propósito del Estudio]
- 9- [Antecedentes]
- 10- [Duración del Estudio]
- 11- [Número Esperado de Sujetos Participantes]
- 12- [Exclusiones]
- 13- [Diseño del Estudio]
- 14- [Tratamiento del Estudio]
- 15- [Procedimientos del Estudio]
- 16- [Estudios adicionales/opcionales (Subestudios)]
- 17- [Posibles Riesgos y Molestias]
- 18- [Precauciones]
- 19- [Mujeres en Edad Fértil]
- 20- [Posibles Beneficios]

III Derechos de la persona

- 21- [Notificación de Nuevos Hallazgos]
- 22- [Alternativas de Tratamiento]
- 23- [Opciones al Finalizar el Estudio]
- 24- [Confidencialidad]
- 25- [Pago por Participación]
- 26- [Costos]
- 27- [Compensación por Daños o Lesiones Relacionadas al Estudio]
- 28- [Participación Voluntaria y Retiro]
- 29- [Preguntas / Contactos]

IV-Consentimiento para participar

- 30- [Información General]
- 31- [Declaración de Consentimiento del Sujeto]
- 32- [Declaraciones adicionales]
- 33- [Requerimientos de Firma]

Lista de verificación de requerimientos del documento de información para el sujeto de investigación y formulario de consentimiento informado

Protocolo No.: _____

Se requiere:

- Declaración de que el estudio involucra investigación
- Explicación del propósito de la investigación
- Tratamiento(s) del estudio y probabilidad de asignación al azar para cada tratamiento
- Duración esperada de la participación de la persona
- Descripción de los procedimientos a seguir, incluidos todos los procedimientos invasivos
- Responsabilidades de la persona
- Identificación de cualesquiera procedimientos que son experimentales
- Detalles de cualquier aspecto del estudio que sean experimentales
- Descripción de cualesquiera riesgos o malestares razonablemente imprevistos para la persona y, cuando sea aplicable, un embrión, feto, o niño lactante
- Cuando no hay un beneficio clínico pretendido para el sujeto, la persona deberá estar consciente de ello
- Descripción de cualesquiera beneficios razonablemente esperados para la persona o para otros
- Divulgación de procedimientos o tratamiento alternos específicos apropiados para la persona y sus beneficios y riesgos potenciales importantes
- Cualesquiera gastos anticipados para la persona mientras está participando en el estudio
- El pago proporcional anticipado, si lo hubiese, para que la persona participe en el estudio
- Explicar las condiciones bajo las cuales el investigador puede excluir personas del estudio sin su consentimiento
- Informarle a la persona quién tendrá acceso a sus registros médicos (monitor, auditor, JRI, autoridades reguladoras) para verificar los procedimientos y los datos del estudio y que se mantendrá la confidencialidad hasta el grado permitido por las leyes y las regulaciones aplicables. Si los resultados del estudio se publican, la identidad de la persona permanecerá como información confidencial
- Al firmar el Formulario de Consentimiento Informado, la persona proporciona acceso a sus registros médicos
- Que los expedientes médicos del sujeto se mantendrán bajo estricta confidencialidad y serán protegidos por las regulaciones locales y federales aplicables y no se harán del conocimiento público
- Compensación y/o tratamiento(s) disponibles para la persona en el caso de una lesión relacionada con el estudio
- Personas con quienes comunicarse:
 - para preguntas sobre el estudio
 - para preguntas sobre los derechos de la persona en investigación
 - en el caso de una lesión relacionada con la investigación

- Declaración de que la participación es voluntaria y de que la persona puede retirarse del estudio en cualquier momento sin por ello ser castigados ni perder los beneficios a los cuales la persona de todas formas tiene derecho
- Declaración de las circunstancias anticipadas bajo las cuales el investigador puede suspender la participación de la persona sin el consentimiento de la persona
- Costos adicionales para la persona que puedan surgir de la participación en el estudio
- La persona o el representante de la persona será notificado en forma oportuna si se desarrollan nuevos hallazgos significativos durante el curso de la investigación los cuales pueden afectar la disposición de la persona para continuar participando
- Número aproximado de personas
- Consecuencias del retiro de la persona y de los procedimientos al momento de la terminación
- Declaración de que el tratamiento o los procedimientos pueden involucrar riesgos para la persona (o el embrión/el feto) que en la actualidad son imprevistos.

ANEXO 4

GUÍA PARA INSPECCIONES A UN INVESTIGADOR CLÍNICO

El presente documento presenta una guía a los inspectores y las autoridades normativas para planificar, realizar y registrar las inspecciones de los investigadores clínicos. Los objetivos de estas inspecciones son velar por la calidad y la integridad de los datos del ensayo clínico, de los que dependen las autoridades normativas, y velar por que se protejan los derechos y el bienestar de los sujetos de la investigación.

1. Planificación de la inspección

1.1. Selección de los estudios

Las inspecciones pueden realizarse antes del estudio, durante el mismo o tras su conclusión. Considerando que no es posible inspeccionar todos los estudios que se realizan en un país dado, el primer paso del proceso de inspección es decidir qué estudios se inspeccionarán. Cada país establecerá los criterios escritos para seleccionar los estudios a inspeccionar.

Estos criterios pueden incluir, por ejemplo:

- la importancia de la prueba para la toma de decisiones reglamentarias
- la naturaleza del estudio
- la vulnerabilidad de los sujetos
- las irregularidades de los datos
- las quejas.

1.2. Selección de los inspectores

La autoridad normativa seleccionará a un inspector o un equipo cualificado de inspectores y procurará que le suministre toda la información necesaria para realizar la inspección del estudio seleccionado. Esta información puede incluir, por ejemplo, el protocolo, las modificaciones, el formulario de la autorización con conocimiento de causa, muestras de los cuadernos de recogida de datos (FRC), los informes del estudio, etc.

1.3. Preparación para la inspección

El inspector o los inspectores revisarán a fondo la información suministrada para la asignación de inspecciones y elaborarán un plan que se utilizará para realizar la inspección. El plan de inspección será específico del centro y del estudio a inspeccionar, de acuerdo con el programa de control del cumplimiento de las GCP de las autoridades normativas. Al planificar la inspección, el inspector debe comprender los objetivos científicos precisos del estudio y tiene que ser capaz de identificar los datos significativos del criterio de valoración del estudio que apoyan los objetivos de estudio. En estos datos del criterio de valoración se centrará la revisión de los registros de los sujetos (véase el apartado 2.b.3). Para elaborar un plan eficaz, el inspector leerá el protocolo y se familiarizará con él. Se familiarizará con los criterios de inclusión y exclusión, los medicamentos concomitantes permitidos y no permitidos, las visitas y los procedimientos analíticos exigidos, cualquier requisito especial para el manejo o almacenamiento del artículo del ensayo y la información conocida acerca del medicamento del ensayo, como su perfil de acontecimientos adversos.

El inspector también debe ser consciente de las irregularidades de datos o asuntos especiales de interés que haya observado la autoridad reguladora responsable del registro de medicamentos durante el examen interno de la solicitud de comercialización (o presentación del protocolo). Se comunicará esta información al inspector, quien deberá ser capaz de comprenderla. Si fuera posible, el inspector tendrá acceso a las listas de datos.

El plan de inspección puede ser formal o informal, como desee el inspector, pero como mínimo debe especificar qué datos fuente y qué documentos fuente específicos habrá que examinar y, si resulta pertinente, qué centros se deben visitar.

1.4. Programación de la inspección

Las inspecciones sistemáticas deben anunciarse al investigador clínico con antelación para garantizar que esté presente y se pueda tener acceso a los registros del estudio en el momento de la inspección. Cuando se anuncie una inspección, el inspector informará al investigador clínico de los documentos que deben tenerse a la mano para la inspección y las instalaciones que se visitarán, si resultara pertinente. Las inspecciones no anunciadas quizá sean necesarias en ciertas circunstancias, por ejemplo cuando se sospechan malas prácticas en un ensayo.

2. Realización de la inspección

2.1. Comienzo de la entrevista

El inspector se reunirá con el investigador principal al inicio de la inspección y presentará su identificación oficial y cualquier aviso oficial que pueda solicitarse. El inspector explicará la naturaleza y el alcance de la inspección y resumirá brevemente los métodos y procedimientos que se utilizarán para llevarla a cabo.

En el comienzo de la entrevista, es fundamental determinar quién hizo qué, cuándo, dónde y cómo, en lo que se refiere a:

- El tamizaje y los ingresos de los pacientes a estudiar
- La obtención de la autorización con conocimiento de causa
- La recopilación y el análisis de los datos del estudio
- El registro, la transcripción y la notificación de datos al patrocinador
- La recepción, devolución y administración del fármaco del ensayo.

Se pueden realizar otras entrevistas con el personal clave del estudio y, si fuera pertinente, con los sujetos del estudio, durante la inspección y a medida que surjan cuestiones.

2.2. Revisión de los registros del estudio

Esta parte de la inspección incluye un examen de los documentos esenciales. La finalidad del examen es determinar si las actividades del ensayo se realizaron conforme al protocolo, a los requisitos reglamentarios aplicables y a las BPC, y comprobar que los datos fueron registrados y notificados con exactitud. La revisión de los registros implica una auditoría de los datos del estudio, que incluye una comparación de los datos fuente con la información proporcionada al patrocinador o a la autoridad normativa. Esta auditoría permite obtener información adicional no suministrada en el informe, y establecer si en la obtención de los datos se emplearon prácticas que pudieran alterar su validez.

2.2.1. Inventario y formato de los registros

Debido a la complejidad y al volumen de los registros que se encuentran en un centro clínico, así como al poco tiempo disponible para la inspección, quizá no sea posible examinar fácil y detalladamente todos los registros del estudio durante la auditoría. Sin embargo, aunque no se puedan examinar minuciosamente todos ellos, el inspector identificará rápidamente y dará cuenta de todos los registros del estudio mediante un inventario de los mismos. Esto se hará antes de comenzar la revisión exhaustiva de los registros de sujetos específicos. Se puede facilitar esta tarea contando primero con alguien que esté familiarizado con los documentos del estudio y que le explique su organización y ubicación. El inspector comprobará luego, como mínimo, que hay un expediente de casos para cada sujeto registrado en el centro. También se considerarán otros documentos esenciales (véase anexo 5 de este documento), por ejemplo, las aprobaciones del comité de ética, los registros de recepción de los medicamentos del ensayo, etcétera. Se justificará todo registro no disponible y se verificará mediante examen directo antes de concluir la auditoría.

2.2.2. Protocolo

El inspector comparará una copia del protocolo proporcionado a las autoridades normativas y el protocolo del archivo del investigador clínico para determinar si hay diferencias en lo que se refiere a:

- La selección de sujetos (criterios de inclusión y exclusión)

- El número de sujetos
- La frecuencia y la naturaleza de las observaciones de los sujetos
- La dosificación
- La vía de administración
- La frecuencia de administración
- Los procedimientos de enmascaramiento.

Si hay diferencias, determine si estaban documentadas mediante modificaciones del protocolo y si estas se aprobaron conforme a los requisitos reglamentarios aplicables.

2.2.3. Registros de los sujetos

Compara los datos fuentes originales de los expedientes de los sujetos con los cuadernos de recogida de datos o el informe final para el patrocinador, al objeto de verificar que los datos fuente se han notificado de forma completa y exacta. Si el tiempo lo permite, audite la totalidad de los registros de los sujetos; si no, seleccione una muestra representativa de los sujetos reclutados a intervalos, al comienzo, a la mitad y al final del estudio. Sin embargo, si se observa un problema significativo en un área particular (por ejemplo, no tomar el medicamento del ensayo de la forma exigida), audite este aspecto particular del estudio en todos los sujetos. Es prácticamente imposible revisar cabalmente todos los datos en cada sujeto. Por consiguiente, es importante tener un plan de auditoria, según se comentó en la sección 1.c, y centrarse en los datos significativos del criterio de valoración identificados en el plan. Tiene que haber datos fuente que respalden los siguientes puntos fundamentales:

- ¿Existían sujetos y acudieron a las visitas como se notificó?
- Los sujetos admitidos en el estudio o los que lo completaron ¿cumplieron los criterios de inclusión o exclusión del protocolo?
- En lo que se refiere a la dosis y la frecuencia de administración, ¿recibieron los sujetos la medicación del ensayo según el protocolo?
- ¿Se obtuvieron y notificaron completa y correctamente los datos del criterio de valoración significativos con arreglo al protocolo?
- ¿Se informó de los acontecimientos adversos al patrocinador y a la autoridad normativa?

2.2.4. Documentación de protección de sujetos humanos

La revisión de los registros del estudio incluirá la comprobación de que se aplicaron y siguieron las medidas y reglas de protección de sujetos humanos. Se examinará la siguiente documentación:

- Material presentado al CEI o CRI para la aprobación antes del comienzo del estudio
- Documentación de la aprobación del CEI o CRI
- Formularios de autorización con conocimiento de causa fechados y firmados por cada sujeto del estudio
- Informes y correspondencia entre el investigador y el CRI o CEI según lo requerido por la ley nacional.

2.2.5. Responsabilidad respecto al medicamento

El inspector revisará los registros de estudio de cada sujeto para comprobar la administración correcta de la dosis en lo que se refiere a la cantidad, la frecuencia, la duración y la vía de administración. Además, examinará los registros de envío y distribución del fármaco para reconstruir la vía de la distribución del medicamento del ensayo y comprobar las fechas de recepción, la cantidad y la identidad del medicamento del ensayo, y para comparar el uso del fármaco del ensayo con las cantidades enviadas y devueltas al promotor al final del estudio. Si los suministros sin usar no se devolvieran al patrocinador, el inspector comprobará que la

disposición alternativa se manejó apropiadamente y se documentó. El inspector verificará que el medicamento del ensayo se conservó en condiciones apropiadas.

2.2.6 Otros registros e instalaciones del centro

Además de los registros de sujetos ya mencionados, el inspector examinará los registros generales del estudio en el expediente del estudio, según sea necesario para comprobar los detalles de la realización del estudio. Tales registros pueden incluir la correspondencia con el patrocinador, el folleto del investigador, la documentación para la autorización de registro, los informes de control, etc.

El inspector también puede examinar las instalaciones del centro si resulta apropiado para determinar si son adecuadas para satisfacer los requisitos del protocolo (es decir, presencia del equipo especializado, como electroencefalógrafo, electrocardiógrafo, cintas sin fin, etc).

2.3. Conclusión de la inspección

El inspector concluirá la inspección formulando sus comentarios finales al investigador clínico. El inspector explicará y comentará los resultados de la inspección. Se describirán los resultados en lo que respecta a su naturaleza y alcance (es decir, cuántos registros se revisaron y en qué medida). Los resultados deben ser estrictamente objetivos, basados en los registros y la información disponibles durante la inspección. En función de los requisitos del programa de inspección nacional, el inspector puede publicar una lista de las observaciones de inspección al concluir esta.

3. Documentación y notificación de la inspección

Se documentará meticulosamente la inspección tanto durante su realización como después de su conclusión. Los únicos resultados tangibles de una inspección son el informe escrito y las notas del inspector. El informe puede usarse para apoyar las decisiones científicas y reglamentarias. Por ejemplo, la autoridad de registro farmacéutico puede basar las decisiones de autorización de comercialización para los productos nuevos en los informes de inspección. Además, cuando se observen incumplimientos graves, las sanciones legales o administrativas contra el investigador clínico se basarán en los resultados documentados de la inspección.

3.1. Documentación durante la inspección

El inspector debe guardar las notas de la inspección mientras está en curso. Estas notas respaldarán la exactitud del informe de inspección una vez concluida esta. Tales notas deben incluir información suministrada verbalmente y obtenida mediante el examen de los registros de estudio durante la inspección. El inspector registrará el nombre o nombres y el cargo del individuo o los individuos que proporcionen los registros del estudio y detalles clave sobre la realización del estudio. Las notas deben documentar qué expedientes de los sujetos y registros del estudio se examinaron durante la auditoría. El inicio y la conclusión de las entrevistas se documentarán minuciosamente en las notas del inspector, quien comprobará y documentará los resultados adversos durante la inspección. Los resultados se documentarán obteniendo copias de los registros del estudio pertinentes, según sea necesario. No obstante, el inspector evitará obtener expedientes médicos sumamente delicados, con información que revele la identidad de los pacientes, a menos que sea totalmente necesario. El inspector respetará las leyes nacionales aplicables en lo que se refiere al mantenimiento de la confidencialidad de los registros.

3.2. Notificación después de la inspección

Una vez concluida la inspección, el inspector preparará cuanto antes un informe narrativo de la inspección en el que se detallen los resultados de la misma. El informe de inspección describirá por completo la naturaleza y el alcance de la inspección. En el informe se explicará la razón de la inspección, por ejemplo, si fue sistemática o si se realizó con una finalidad especial. También describirá el alcance de la inspección, por ejemplo, si se limitó a una revisión sucinta de los registros para tratar una cuestión específica o si fue una inspección exhaustiva de

la realización del estudio. Al describir el alcance de la inspección, el informe indicará qué registros se consideraron y el número de documentos o historias clínicas que se contemplaron en relación con el número de sujetos del estudio. El informe incluirá también el nombre del fármaco del ensayo, el patrocinador del estudio, el título y número del protocolo, las fechas del estudio y el número de sujetos. Mencionará por nombre a los individuos que desempeñaron funciones importantes en el estudio, así como a los que proporcionaron información durante la inspección.

La parte más importante del informe es la descripción de los resultados de la inspección. El inspector describirá detalladamente cada uno de los resultados significativos. Esta descripción será específica y cuantificará lo que se observó en función del número total de los registros examinados. Las observaciones de la inspección serán objetivas y el informe incluirá, como pruebas, copias de los registros obtenidos para documentar los resultados objetables. Todas las pruebas deben tener todas las páginas numeradas y en el informe se hará alusión específica a ellas.

El informe incluirá un comentario de la entrevista final con el investigador clínico, en la que se comentarán los resultados de la inspección. Se registrará la respuesta del investigador clínico a las observaciones.

ANEXO 5

DOCUMENTOS ESENCIALES PARA ESTUDIOS CLÍNICOS

Introducción

Documentos esenciales son aquellos documentos que individual o colectivamente permiten evaluar el manejo de una prueba y la calidad de los datos producidos. Estos documentos sirven para demostrar el cumplimiento del investigador, patrocinador y monitor con los estándares de BPC y con todos los requerimientos reglamentarios pertinentes.

Los documentos esenciales también sirven para una variedad de otros propósitos importantes. La presentación de documentos esenciales en los lugares del investigador/institución y patrocinador oportunamente facilita sustancialmente el manejo exitoso de una prueba por parte del investigador, patrocinador y monitor. Estos documentos son generalmente auditados por la función independiente de auditoría del patrocinador e inspeccionados por la autoridad reglamentaria (s) como parte del proceso para confirmar la validez de la prueba y la integridad de los datos obtenidos.

A continuación se presenta la lista mínima de documentos esenciales que se ha preparado. Los diferentes documentos están agrupados en tres secciones de acuerdo al estado de la prueba durante la cual serán generados (1) antes del inicio de las pruebas de la fase clínica, (2) durante el manejo clínico de la prueba, y (3) después de cumplimiento o culminación de la prueba. Se proporciona una descripción sobre el propósito de cada documento, y si éstos deben guardarse en los archivos de la institución del investigador o en los archivos del patrocinador, o en ambos lugares. Es aceptable combinar algunos de los documentos, siempre y cuando se puedan identificar los elementos individuales. Los archivos principales de prueba deben establecerse al principio de la prueba, tanto en la institución del investigador como en la oficina del patrocinador. El cierre final de la prueba se podrá efectuar solamente una vez que el monitor revise ambos archivos institución/investigador y patrocinador y confirme que todos los documentos necesarios se encuentran en los archivos pertinentes. Cualquier o todos los documentos descritos en esta guía pueden estar sujetos a y deben estar disponibles para auditoría del patrocinador e inspección de la(s) autoridad(es) reglamentarias.

1- Antes de iniciar la Fase Clínica del Estudio

Durante esta fase de planeamiento se deberán generar los siguientes documentos, los cuales deberán estar en el archivo antes de que se inicie formalmente el estudio.

Nombre del Documento	Propósito	Localizado en archivo del Investigador/ Institución	Localizado en archivo del patrocinador
Folleto del Investigador	Documentar que se le ha proporcionado al investigador la información científica relevante y actual sobre el producto de investigación	X	X
Protocolo firmado y Enmiendas, si las hubiera y Muestra del Formulario de Reporte de Casos (FRC)	Documentar el acuerdo entre el investigador y el patrocinador con el protocolo/enmienda(s) y FRC	X	X
- Información proporcionada a las personas en investigación: - Formulario de Consentimiento Informado (Incluyendo todas las traducciones aplicables) Cualquier otra información escrita - Anuncios para la incorporación de personas (si se utiliza)	- Documentar el consentimiento informado - Documentar que las personas recibirán información apropiada por escrito (forma y contenido), para apoyar su capacidad, para dar su consentimiento informado - Documentar que las medidas para la incorporación son apropiadas y no son coercivas	X X X	X X
Aspectos financieros del estudio	Documentar el acuerdo financiero para el estudio entre el investigador/institución y el patrocinador	X	X
Seguro (cuando sea requerido)	Documentar que habrá una compensación para el/los sujeto(s) en caso de daño relacionado con el estudio	X	X
Acuerdo firmado entre las partes involucradas: - Investigador/institución y patrocinador - Investigador/institución y Organización de investigación por Contrato (OIC) - Patrocinador y Organización de Investigación por Contrato (OIC) si se requiere	Documentar acuerdos	X X X	X X (cuando se requiera) X

Nombre del Documento	Propósito	Localizado en archivo del Investigador/ Institución	Localizado en archivo del patrocinador
- Investigador/institución y autoridades (si se requiere)			X
<p>Aprobación/Opinión favorable documentada y fechada de los siguientes documentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Protocolo y cualquier enmienda - FRC (sí aplica) - Formulario(s) de Consentimiento Informado (sí aplica) - Cualquier otra información escrita a ser provista a la(s) persona(s) Anuncios para la incorporación de personas (sí se usan) Compensación a la(s) persona(s) - Cualquier otro documento que haya sido aprobado o recibido opinión favorable 	<p>Documentar que el estudio ha sido sometido a revisión del CEI/CRI y que fue aprobado/recibió opinión favorable</p> <p>Identificar el número de versión y la fecha del(los) documento(s)</p>	X	X
Composición del Comité de Ética Independiente (CEI) /Comité de Revisión Institucional (CRI)	Documentar que el CEI/CRI está constituido de acuerdo a BPC	X	X (cuando se requiera)
Autorización/Aprobación/ Notificación del protocolo a la(s) Autoridad(es) Regulatoria(s) (cuando se requiera)	Documentar que se ha obtenido la autorización/aprobación/ notificación apropiada por parte de la(s) autoridad(es) regulatoria(s) antes de iniciar el estudio en cumplimiento con el(los) requerimiento(s) regulatorio(s) aplicable(s)	X (cuando se requiera)	X (cuando se requiera)
Currículo vitae y otros documentos relevantes que evidencian las aptitudes del(los) investigador(es) y subinvestigador(es)	Documentar las calificaciones y elegibilidad para conducir un estudio y/o supervisar la atención de las personas	X	X
Valores normales/rangos para procedimientos médicos /de laboratorio/técnicas y/o de pruebas incluidas en el protocolo	Documentar valores y/o rangos normales de las pruebas	X	X

<ul style="list-style-type: none"> - Procedimientos médicos - Procedimientos de Laboratorio - Procedimientos técnicos - Certificación o - Acreditación o -Control de calidad establecido y/o evaluación de calidad externa u -Otra validación (si se requiere) 	<p>Documentar lo apropiado de la(s) instalación(es) para realizar la(s) prueba(s) requerida(s) y sustentar la confiabilidad de los resultados</p>	<p>X (cuando se requiera)</p>	<p>X</p>
<p>Muestra de la(s) etiqueta(s) adherida(s) al (a los) envase(s) del producto de investigación</p>	<p>Documentar el cumplimiento con las regulaciones aplicables de etiquetado y que las instrucciones proporcionadas a las personas son apropiadas</p>		<p>X</p>
<p>Instrucciones para el manejo del (los) producto(s) en investigación y los materiales relacionados con el estudio (si no están incluidas en el protocolo o en el folleto del investigador)</p>	<p>Documentar las instrucciones necesarias para asegurar un almacenamiento, empaque, entrega y disposición adecuados de los productos en investigación y de los materiales relacionados con el estudio</p>	<p>X</p>	<p>X</p>
<p>Registros de envío del (de los) producto(s) en investigación y materiales relacionados con el estudio</p>	<p>Documentar las fechas de envío, número de lote y método de embarque del producto(s) en investigación y los materiales relacionados con el estudio. Permite el seguimiento del lote del producto, revisión de las condiciones de embarque y contabilidad</p>	<p>X</p>	<p>X</p>
<p>Certificado(s) de análisis del (de los) producto(s) de investigación</p>	<p>Documentar la identidad, pureza y potencia del (de los) producto(s) en investigación que se usará(n) en el estudio</p>		<p>X</p>
<p>Procedimientos de decodificación para los estudios ciegos</p>	<p>Documentar cómo, en caso de una emergencia, se puede revelar la identidad del producto de investigación ciego sin romper el estudio a ciegas del tratamiento de las personas que continúan en el estudio</p>	<p>X</p>	<p>X (tercera parte si aplicable)</p>
<p>Lista maestra de asignación aleatoria</p>	<p>Documentar el método de asignación aleatoria de la población del estudio</p>		<p>X (tercera parte si aplicable)</p>

Informe de Monitoreo Pre- Estudio	Documentar que el sitio es adecuado para el estudio		X
Informe de Monitoreo de Inicio del Estudio	Documentar que los procedimientos del estudio han sido revisados con el investigador y con el equipo de investigación	X	X

2- Durante la Conducción Clínica del Estudio

Además de que los documentos indicados anteriormente se encuentren en el archivo, los siguientes deberán agregarse a los expedientes durante el estudio como evidencia de que toda la información nueva relevante se documenta conforme se va obteniendo

Nombre del Documento	Propósito	Localizado en Archivo del Investigador/ Institución	Localizado en Archivo del Patrocinador
Actualización del Folleto del Investigador	Documentar que el investigador es notificado de manera oportuna sobre la información relevante, tan pronto como esta esté disponible.	X	X
Cualquier revisión a: -protocolo/enmienda(s) y el FRC -Formulario de Consentimiento Informado Escrito -Cualquier otra información escrita proporcionada a los sujetos - Anuncio para la incorporación de personas (sí se usa)	Documentar las revisiones de estos documentos relacionados con el estudio, que se realicen durante el desarrollo del mismo	X	X
Aprobación/Opinión Favorable del Comité de Ética/Consejo de Revisión Institucional de: -Enmiendas al protocolo -Revisión(es) de Formulario de Consentimiento Informado Escrito(s) -Cualquier otra información a ser provista a la(s) personas(s) -Avisos de incorporación de personas (sí se usa) -Cualquier otro documento que haya sido aprobado/recibido opinión favorable	Documentar que la(s) enmienda(s) y/o revisión(es) ha(n) sido revisada(s) por el Comité de Ética Independiente/Consejo de Revisión Institucional dando su aprobación/opinión favorable. Identificar el número de versión y la fecha del(los) documento(s)	X	X

Nombre del Documento	Propósito	Localizado en Archivo del Investigador/ Institución	Localizado en Archivo del Patrocinador
-Revisión continua del estudio (cuando se requiera)			
Autorización/aprobación/ notificación cuando se requiera de: -Enmienda(s) al protocolo y otros documentos	Documentar el cumplimiento con los requerimientos regulatorios aplicables	X (cuando se requiera)	X
Currículo vitae de nuevo(s) investigador(es) y/o sub-investigador(es)		X	X
Actualización de los valores/rangos normales para procedimientos técnicos/pruebas médicas/de laboratorio, incluidas en el protocolo	Documentar valores normales y/o rangos que han sido revisados durante el estudio	X	X
Actualización de los procedimientos técnicos/pruebas médicas/de laboratorio - Certificación o - Acreditación o -Control de calidad establecido y/o evaluación de calidad externa u - Otra validación (si se requiere)	Documentar que las pruebas continúan siendo adecuadas durante el período del estudio	X (cuando se requiera)	X
Documentación del envío del (de los) producto(s) en investigación y de los materiales relacionados con el estudio		X	X
Certificado(s) de análisis de nuevos lotes del producto(s) de investigación			X
Informe de visitas de Monitoreo	Documentar las visitas al lugar del estudio y los hallazgos por parte del monitor		X
Comunicaciones relevantes que no sean de las visitas al sitio del estudio -Cartas -Notas de Juntas -Notas de llamadas telefónicas	Documentar cualquier acuerdo o discusión significativo relacionado con la administración del estudio, violaciones al protocolo, conducción del estudio, reporte de eventos adversos	X	X

Nombre del Documento	Propósito	Localizado en Archivo del Investigador/ Institución	Localizado en Archivo del Patrocinador
Formularios de Consentimiento Informado firmados	Documentar que el consentimiento se ha obtenido de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas y el protocolo y que ha sido fechado antes de la participación de cada persona en el estudio. Documentar también el permiso de acceso directo	X	
Documentos Fuentes	Documentar la existencia del sujeto y comprobar la integridad de los datos recolectados en el estudio. Incluir los documentos originales relacionados con el estudio, con el tratamiento médico y con los antecedentes del sujeto	X	
Formularios casos (FRC) firmados, fechados y llenados	Documentar que el investigador o miembro autorizado del grupo del investigador confirma las observaciones registradas	X (copia)	X (original)
Documentación de las correcciones del FRC	Documentar los cambios o añadiduras o correcciones hechas al FRC después de haber registrado los datos iniciales	X (copia)	X (original)
Notificación del investigador al patrocinador sobre los eventos adversos serios e informes relacionados	Notificación del investigador al patrocinador sobre eventos adversos serios e informes relacionados	X	X
Notificación del patrocinador y/o investigador, cuando sea el caso, a la(s) autoridad(es) regulatoria(s) y al Comité de Ética Independiente/Comité de Revisión Institucional sobre reacciones adversas medicamentosas serias inesperadas y sobre otra información de seguridad	Notificación del patrocinador y/o investigador, cuando sea el caso, a la(s) autoridad(es) regulatoria(s) y al Comité de Ética Independiente/Comité de Revisión Institucional sobre reacciones adversas medicamentosas serias inesperadas y sobre otra información de seguridad	X (cuando se requiera)	X
Notificación del patrocinador a los investigadores sobre información de seguridad	Notificación del patrocinador a los investigadores sobre información de seguridad	X	X
Informes parciales o anuales al CEI/CRI y a la(s) autoridad(es)	Informes parciales o anuales proporcionados al CEI/CRI y a la(s) autoridad(es)	X	X (cuando se requiera)

Nombre del Documento	Propósito	Localizado en Archivo del Investigador/ Institución	Localizado en Archivo del Patrocinador
Lista de selección de personas	Documentar la identificación de las personas que fueron incluidas en la selección pre-tratamiento	X	X (cuando se requiera)
Lista de códigos de identificación de personas	Documentar que el investigador/institución mantiene una lista confidencial de nombres de todas las personas asignadas a los números del estudio al ser incluidos al mismo. Permite al investigador/institución revelar la identidad de una persona	X	
Lista de inclusión de personas	Documentar la inclusión cronológica de las personas por número	X	
Contabilidad del(los) Producto(s) de investigación en el lugar donde se realiza el estudio	Documentar que el (los) producto(s) en investigación ha(n) sido utilizado(s) de acuerdo al protocolo	X	X
Hoja de Firmas	Documentar firmas e iniciales de todas las personas autorizadas para registrar datos y/o correcciones en los FRCs	X	X
Registro de líquidos corporales/muestras de tejido (si las hubiera) retenidos	Documentar la localización e identificación de las muestras retenidas en caso que sea necesario repetir las pruebas	X	X

3-Después de completar o terminar el estudio

Después de completar o terminar el estudio, todos los documentos identificados en las secciones anteriores deberán estar en el expediente junto con los siguientes.

Nombre del Documento	Propósito	Localizado en archivo del Investigador/ Institución	Localizado en el archivo del patrocinador
Contabilidad del(los) Producto(s) de investigación en el lugar donde se realiza el estudio	Documentar que el (los) producto(s) en investigación se ha(n) utilizado de acuerdo con el protocolo Documentar la contabilidad final del (de los) producto(s) en investigación recibido(s) en el sitio del estudio, entregado(s) a las personas, regresado(s) por las personas y regresado(s) al patrocinador	X	X

Nombre del Documento	Propósito	Localizado en archivo del Investigador/ Institución	Localizado en el archivo del patrocinador
Documentación de destrucción del producto(s) investigacional	Documentar la destrucción de los productos de investigación no utilizados por el patrocinador o en el sitio del estudio	X (si se destruyen en el sitio del estudio)	X
Lista completa de códigos de identificación de las personas	Permitir la identificación de las personas incluidas en el estudio en caso que se requiera dar seguimiento. La lista deberá conservarse de manera confidencial y durante el tiempo acordado	X	
Certificado de Auditoria (si se requiere)	Documentar que se realizó una auditoria (si se requiere)		X
Informe Final de Monitoreo de cierre del estudio	Documentar que todas las actividades requeridas para el cierre del estudio se han completado y que las copias de los documentos esenciales se encuentran en los archivos apropiados		X
Asignación de tratamiento y documentación de decodificación	Regreso al patrocinador para documentar cualquier decodificación que pudiera haber ocurrido		X
Informe final del investigador al CEI/CRI cuando se requiera y cuando aplique a la(s) Autoridad(es) Regulatoria(s)	Documentar la terminación del estudio	X	
Informe del Estudio Clínico	Documentar los resultados e interpretación del estudio	X (si es aplicable)	X