

AMBITO REGULADOR

ORGANO DE DIVULGACION OFICIAL
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
MINISTERIO DE SALUD PUBLICA DE CUBA

EDICIÓN ORDINARIA, LA HABANA, 22/06/03 AÑO IV NÚMERO 00-18
SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmecmed.sld.cu ISSN 1684-1832

.RESOLUCION MINISTERIAL No.165/2000

POR CUANTO: Según Acuerdo No. 2840 del Comité Ejecutivo del Consejo de Ministros del 28 de noviembre de 1994 y a tenor de lo dispuesto en el Decreto Ley 147 se adoptaron los objetivos, funciones y atribuciones específicas del Ministerio de Salud Pública y entre los que se encuentra el de regular y controlar la aprobación, ejecución y evaluación de las investigaciones biomédicas o de cualquier tipo que se realicen directamente en seres humanos.

POR CUANTO: El Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), como Autoridad Nacional Reguladora en materia de Medicamentos y Diagnosticadores es la encargada de la autorización y control en la realización de Ensayos Clínicos según las Buenas Prácticas Clínicas y los Principios Éticos correspondientes.

POR CUANTO: La Resolución Ministerial No. 48 del 13 de marzo de 1992 aprobó y puso en vigor las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) con el objetivo de garantizar la calidad en la realización de los Ensayos Clínicos que se realicen en nuestro país.

POR CUANTO: Tomando en consideración el desarrollo que han experimentado los estudios clínicos relacionados con el proceso de investigación y desarrollo de la Industria Farmacéutica y Biotecnológica, resulta necesario actualizar las Directrices sobre las Buenas Prácticas Clínicas en correspondencia con los lineamientos y recomendaciones internacionales actuales.

POR CUANTO: En uso de las facultades que me están conferidas como Ministro de Salud Pública.

RESUELVO:

PRIMERO: Actualizar las Directrices sobre las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) mediante la puesta en vigor de su Tercera Edición, según las cuales los ensayos clínicos serán diseñados, realizados y conducidos para proteger los derechos y la integridad de los sujetos de modo que aseguren que los datos son confiables.

SEGUNDO: Establecer en esta Edición de las Directrices sobre BPC las responsabilidades de las diferentes partes implicadas en cada una de las fases de planificación y ejecución de un ensayo clínico con el objetivo de garantizar

la organización, dirección, recogida de datos, documentación y verificación de los ensayos clínicos que se realicen en nuestro país.

Dése cuenta a cuantos órganos, organismos, dirigentes y funcionarios corresponda conocer de la misma y archívese el original en la Dirección Jurídica del Organismo.

DADA en el Ministerio de Salud Pública, en La Habana, a los 4 días del Mes de octubre del 2000

Dr. Carlos Dotres Martínez
MINISTRO DE SALUD PUBLICA

DIRECTRICES SOBRE BUENAS PRACTICASCLINICAS EN CUBA

1. GLOSARIO

1.1 ACCESO DIRECTO

Permiso para examinar, analizar, verificar y reproducir cualquier registro de informe que sea importante para la evaluación de un ensayo clínico. Cualquiera de las partes interesadas (por ejemplo: autoridades reguladoras nacionales y extranjeras, monitores y auditores) con acceso directo, debe tomar todas las precauciones razonables dentro de los límites de los requisitos reguladores vigentes con el fin de mantener la confidencialidad de las identidades de los sujetos y de la información que sea propiedad del promotor.

1.2 ACONTECIMIENTO O EVENTO ADVERSO

Cualquier acontecimiento médico desfavorable que se presenta en un paciente o sujeto de investigación clínica al que se administra un producto farmacéutico, y que no tiene necesariamente una relación causal con este tratamiento. Un acontecimiento o evento adverso puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable e inesperado (incluyendo un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un producto en investigación, esté o no relacionado con este producto.

1.3 ACONTECIMIENTO ADVERSO GRAVE O REACCIÓN ADVERSA GRAVE AL PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN

Cualquier acontecimiento médico desfavorable que a cualquier dosis:

- Produce la muerte del paciente,
- Amenaza la vida del paciente,
- Requiere hospitalización o prolonga una hospitalización existente,
- Produce una incapacidad /invalidez significativa o persistente,
- Produce un defecto de nacimiento o una anomalía congénita.

1.4 ALEATORIZACIÓN

Proceso de asignación de los sujetos a un tratamiento o grupo control utilizando para determinar las asignaciones, un elemento de sorteo a fin de reducir el sesgo.

1.5 APROBACIÓN DE LOS COMITÉ DE ETICA Y REVISIÓN (CER) Y LOS COMITÉ DE ETICA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA (CEIC)

Decisión afirmativa de los Comités de Ética y Revisión (CER) en los ensayos clínicos multicéntricos y los monocéntricos que lo requiera y los Comités de Ética de la Investigación Científica (CEIC) en los monocéntricos, respecto a que el ensayo clínico ha sido revisado y puede ser realizado en una institución(es) dentro de las normas establecidas por las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los requisitos reguladores vigentes.

1.6 ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

Todas aquellas acciones planificadas y sistemáticas que se establecen a fin de asegurar que el ensayo sea realizado y los datos sean generados, documentados (registrados) y comunicados de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los requisitos reguladores vigentes.

1.7 AUDITORÍA

Examen independiente y sistemático de las actividades y documentos relacionados con el ensayo para determinar si dichas actividades evaluadas fueron realizadas y si los datos fueron registrados, analizados y correctamente comunicados, de acuerdo con el protocolo, los procedimientos normalizados de trabajo del promotor (PNOs), las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los requisitos reguladores vigentes.

1.8 AUTORIDAD REGULADORA

Institución encargada de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos en el país así como regular y comprobar lo referente al control externo de la calidad, a los efectos de la realización de los estudios toxicológicos, de farmacología animal y humana y de los ensayos clínicos terapéuticos, diagnósticos y profilácticos. Es el órgano que tiene el poder de regular los aspectos relacionados con el control de la calidad de los productos farmacéuticos. En Cuba, es el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) la autoridad nacional designada por el Ministerio de Salud Pública para cumplir estas funciones. En ocasiones pueden ser denominadas

también Autoridades Competentes en materia de Medicamentos.

1.9 BIENESTAR (DE LOS SUJETOS EN UN ENSAYO)

Integridad mental y física de los sujetos participantes en un ensayo clínico.

1.10 BUENA PRÁCTICA CLÍNICA (BPC)

Guía para el diseño, dirección, realización, cumplimiento, monitorización, auditoría, registro, análisis e información de ensayos clínicos que asegura que los datos y resultados obtenidos son correctos y creíbles y que se protegen los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del ensayo.

1.11 CERTIFICADO DE AUDITORÍA

Declaración de confirmación, por parte del auditor, de que ha sido realizada una auditoría.

1.12 CIEGO / ENMASCARAMIENTO

Procedimiento en el cual una o más partes del ensayo desconocen el/los tratamiento(s) asignado(s). Habitualmente, simple ciego significa que el/los sujeto(s) desconoce(n) el tratamiento asignado y doble ciego que el/los sujeto(s), investigador(es), monitor y en algunos casos el/los analista(s) de los datos desconocen el/los tratamiento(s) asignado(s).

1.13 CÓDIGO DE IDENTIFICACIÓN DEL SUJETO

Identificador único asignado por el investigador a cada sujeto del ensayo para proteger su identidad y que es usado en lugar del nombre, cuando el investigador informa de acontecimientos adversos y/u otros datos relacionados con el ensayo.

1.14 COMITÉ COORDINADOR

Comité organizado por un promotor u organización de investigación por contrato (OIC) para coordinar la realización de un ensayo multicéntrico.

1.15 COMITÉ DE ETICA Y REVISIÓN (CER)

Cuerpo independiente (un consejo de revisión, regional, nacional o supranacional), constituido por profesionales científicos/médicos y miembros no científicos/no médicos, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los seres humanos implicados en un ensayo, así como dar una garantía pública de esta protección, entre otras cosas, revisando y aprobando (concediendo una opinión favorable) el protocolo del ensayo, la idoneidad del investigador, las instalaciones y el material y métodos a ser usados en la obtención y documentación del consentimiento informado de los sujetos participantes en el ensayo.

1.16 Comité de Ética de la Investigación Científica (CEIC)

Cuerpo independiente constituido por miembros médicos, científicos y no científicos, cuya responsabilidad es garantizar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los seres humanos implicados en un ensayo, así como velar por la validez científica y la justificación ética y social del mismo. Esta actividad se realiza, mediante, entre otras cosas, la revisión, aprobación y continua supervisión del protocolo de un ensayo y de sus enmiendas, así como del

material y métodos a ser usados en la obtención del consentimiento informado de los sujetos participantes en el ensayo.

1.17 COMITÉ INDEPENDIENTE DE MONITORIZACIÓN DE DATOS (CIMD) (CONSEJO DE MONITORIZACIÓN DE DATOS Y SEGURIDAD, COMITÉ DE MONITORIZACIÓN, COMITÉ DE MONITORIZACIÓN DE DATOS).

Grupo de Especialistas que puede ser establecido por el promotor para valorar a intervalos el progreso de un ensayo clínico, los datos de seguridad y las variables críticas de eficacia, así como para recomendar al promotor cuando continuar, modificar o detener un ensayo.

1.18 CONFIDENCIALIDAD

Prevención de la revelación, a individuos no autorizados, de la información generada en un ensayo, propiedad del promotor o de la identidad de un sujeto.

1.19 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Proceso por el cual un sujeto confirma voluntariamente su disposición a participar en un ensayo determinado, después de haber sido informado y haber comprendido, todos los aspectos del ensayo que son relevantes para la decisión del sujeto. El consentimiento estará documentado por medio de un formulario de consentimiento escrito firmado y fechado.

1.20 CONTENIDO A AUDITAR

Documentación que permite la reconstrucción del desarrollo de los acontecimientos.

1.21 CONTRATO

Acuerdo escrito, fechado y firmado, entre dos o más partes implicadas, que establece cualquier disposición sobre la delegación y distribución de las tareas y obligaciones y en caso de ser apropiado, de las cuestiones financieras. El protocolo puede servir como base del contrato.

1.22 CONTROL DE CALIDAD.

Técnicas y actividades operacionales realizadas dentro del sistema de aseguramiento de calidad con el fin de verificar que se hayan cumplido los requisitos de calidad de las actividades relacionadas con el ensayo.

1.23 CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD).

Documento impreso, óptico o automatizado, diseñado para recoger y transmitir al promotor toda la información requerida en el protocolo de cada sujeto del ensayo clínico.

1.24 CUMPLIMIENTO (EN RELACIÓN CON LOS ENSAYOS).

Observancia de todos los requisitos relacionados con el ensayo, de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y de los requisitos reguladores vigentes.

1.25 DATOS ORIGINALES

Toda la información contenida en registros originales, y copias certificadas de los registros originales, referente a los hallazgos clínicos, observaciones y otras actividades de un ensayo clínico, necesarias para la reconstrucción y evaluación del ensayo. Los datos originales están contenidos en los documentos originales (registros originales o copias certificadas).

1.26 DOCUMENTACIÓN

Todos los registros en cualquier forma (incluyendo, aunque no solamente, registros escritos, automatizados, magnéticos y ópticos, imágenes, rayos x y electrocardiogramas) que describan o registren los métodos resultados de un ensayo, los factores que le afectan y las acciones realizadas.

1.27 DOCUMENTOS ESENCIALES

Documentos que individual y colectivamente, permiten evaluar la realización de un estudio y la calidad de los datos producidos (ver 8).

1.28 DOCUMENTOS ORIGINALES

Documentos datos y registros hospitalarios, cartas clínicas y de oficina, notas de laboratorio, memorándums, listas de evaluación diarias de los sujetos, registros de dispensación de fármacos, datos registrados por instrumentos automatizados, copias o transcripciones certificadas después de su verificación como copias correctas, microfichas, negativos fotográficos, microfilms y medios magnéticos, rayos x, historias clínicas y registros guardados en la farmacia, laboratorios o departamentos médico-técnicos implicados en un ensayo clínico.

1.29 ENMIENDA AL PROTOCOLO

Descripción escrita de modificación o aclaración formal de un protocolo.

1.30 ENSAYO MULTICÉNTRICO

Ensayo Clínico realizado con un protocolo único, en mas de una Institución y por lo tanto llevado a cabo por mas de un investigador.

1.31 ENSAYO NO TERAPÉUTICO

Estudio en el cual no se prevé un beneficio clínico directo para el sujeto.

1.32 ESTUDIO / ENSAYO CLÍNICO

Cualquier investigación en sujetos humanos dirigida a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos u otros efectos farmacodinámicos de un producto(s) en investigación y/o a estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción del producto en investigación y/o a identificar cualquier reacción adversa al producto(s) en investigación con el objeto de determinar su seguridad y/o eficacia. Los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos.

Ensayo Clínico Fase I: Estudios que incluyen la administración inicial de una nueva droga en investigación a los seres humanos. Se identifican plenamente como estudios de farmacología humana, aunque pueden ser realizados en otros momentos de la secuencia de investigación clínica del producto. Entre los aspectos que se involucran en el desarrollo de estos estudios se encuentran: estimación de la seguridad y tolerabilidad; determinación de parámetros farmacocinéticos; valoración de parámetros farmacodinámicos (efectos farmacológicos) y tempranas evidencias de actividad terapéutica. Pueden ser llevados a cabo en voluntarios sanos o pacientes.

Ensayo Clínico Fase II: Su objetivo primario es explorar el efecto terapéutico del producto en investigación en pacientes. Tienen diseños muy variados que generalmente son aleatorizados y controlados. Objetivos importantes lo constituyen la determinación de las dosis y régimen posológico para la Fase III y la evaluación de la eficacia y seguridad para una indicación terapéutica específica. Se incorporan en esta fase los estudios para evaluar el uso de medicación concomitante, efecto en poblaciones especiales y otros. Se llevan a cabo en pacientes con criterios de selección bien definidos y bajo un estricto monitoreo.

Ensayo Clínico Fase III: Su objetivo principal es confirmar la eficacia terapéutica del producto en investigación en pacientes. Diseñados para confirmar las evidencias de seguridad y eficacia acumuladas en la Fase II, para la indicación propuesta y la población receptora. Se trata de estudios bien controlados con la intención de proveer la información adecuada para obtener el Registro para la comercialización. Pueden utilizarse para evaluar relación dosis respuesta, explorar el uso del producto en extensas poblaciones, en diferentes estadios de la enfermedad, o en combinación con otras drogas, y para la administración por largos períodos, entre otros.

Ensayo Clínico de Fase IV: Describe el estudio del medicamento en una población muy numerosa, generalmente la que recibe el medicamento cuando el mismo ha sido autorizado para uso clínico. Esta fase es también denominada “fase de vigilancia del medicamento postcomercialización” o simplemente “fase de mercadeo controlado”.

1.33 ESTUDIO NO CLÍNICO

Estudios biomédicos no realizados en seres humanos.

1.34 Estudio Multicéntrico

Estudio que se efectúa en varios centros de investigación y que emplea un mismo protocolo. Los estudios multicéntricos permiten obtener acceso a un mayor número de pacientes y, por consiguiente, ofrecen la ventaja de poder efectuarse más rápidamente. Sin embargo, el tamaño de la muestra (número de sujetos) requerida para garantizar una misma potencia de la prueba es mayor que cuando el estudio se realiza en un solo lugar puesto que en un estudio multicéntrico existen fuentes adicionales de variación (las posibilidades de sesgo son mayores debido, por ejemplo, a posibles diferencias en las siguientes áreas: población de pacientes que se evalúa en cada centro, formación de investigadores y su cultura médica, valores reconocidos como normales en cada centro para las pruebas de laboratorio, etc..

1.35 Estudio Piloto

En la evaluación clínica de los medicamentos, es aquel estudio que se efectúa para evaluar la factibilidad de ampliar un protocolo para incluir un grupo más numerosos de pacientes. Un estudio piloto también se efectúa para establecer la magnitud de los efectos farmacológicos que existen entre dos tratamientos diferentes y así poder calcular el tamaño de la muestra o número de pacientes que proporcionen una adecuada potencia de la prueba en un estudio ampliado.

1.36 HISTORIA CLÍNICA ORIGINAL

(Ver Documentos Originales)

1.37 INFORME DE AUDITORÍA

Evaluación de los resultados de la auditoría, escrita por el auditor del promotor.

1.38 INFORME DE MONITORIZACIÓN

Informe escrito por el monitor, para el promotor, después de cada visita y/u otra comunicación relacionada con el ensayo, de acuerdo con los procedimientos (PNTs) del promotor.

1.39 INFORME FINAL DEL ESTUDIO/ ENSAYO CLÍNICO

Descripción escrita del estudio/ensayo que evalúe cualquier agente terapéutico, profiláctico o diagnóstico realizado en seres humanos, en el cual todas las descripciones estadísticas y clínicas, presentaciones y análisis, está plenamente integrados en un solo informe.

1.40 INFORME INTERMEDIO DEL ESTUDIO / ENSAYO CLÍNICO

Informe de los resultados intermedios y su evaluación basado en los análisis realizados durante el curso de un ensayo.

1.41 INSPECCIÓN

Es el acto mediante el cual la autoridad reguladora realiza una revisión oficial de los documentos, instalaciones, registros y de cualquier otro expediente relacionado con el ensayo clínico y que pueden estar localizados en el sitio donde se realiza el ensayo, en las sedes del promotor o de la organización de investigación por contrato (OIC), así como, en otros lugares considerados apropiados por dicha autoridad.

1.42 INSTITUCIÓN (MÉDICA)

Cualquier entidad médica u odontológica donde se realicen ensayos clínicos.

1.43 INVESTIGADOR

Persona responsable de la realización de un ensayo clínico en el lugar del ensayo. Si el ensayo lo realiza un equipo de personas, el investigador es el responsable del equipo y puede ser denominado investigador principal.

1.44 INVESTIGADOR COORDINADOR

Investigador responsable de la coordinación de los investigadores en los diferentes centros participantes en un ensayo multicéntrico.

1.45 INVESTIGADOR / INSTITUCIÓN

Expresión que implica las responsabilidades que asume el investigador y/o la institución, según se requiera por los requerimientos reguladores aplicables.

1.46 INVESTIGADOR / PROMOTOR

Individuo que inicia y realiza, sólo o con otros, un ensayo clínico y bajo cuya dirección inmediata se administra y dispensa el producto en investigación que es usado por un sujeto. El término incluye solo individuos (no incluye una organización o una agencia). Las obligaciones de un investigador – promotor incluyen las obligaciones de un promotor y las de un investigador.

1.47 MANUAL DEL INVESTIGADOR

Recopilación de los datos clínicos y no clínicos sobre el producto en investigación que son relevantes para el mismo en los seres humanos.

1.48 MONITORIZACIÓN

Acto de vigilancia del progreso de un ensayo clínico y de aseguramiento que el mismo es realizado, registrado e informado de acuerdo con el protocolo, los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNTs), las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los requisitos reguladores vigentes.

1.49 OPINIÓN (EN RELACIÓN CON EL CER/CEIC)

El juicio y/o consejo proporcionado por el Comité de Ética y Revisión y el Comité de Ética de la Investigación Científica.

1.50 ORGANIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN POR CONTRATO (OIC)

Persona u organización (comercial, académica u otras) contratada por el promotor para realizar una o más de las funciones y obligaciones del promotor relacionadas con el ensayo.

1.51 PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN (PNOS) O DE TRABAJO (PNTS)

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

1.52 PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN

Forma farmacéutica de un ingrediente activo, dispositivo, biomaterial, diagnosticador o equipo médico, incluyendo un producto registrado, cuando es utilizado o presentado (formulado, envasado o empaquetado) en una forma farmacéutica diferente a la registrada, una nueva vía de administración o cuando es utilizado para una indicación no aprobada, o cuando es utilizado para obtener información adicional acerca de una indicación aprobada.

1.53 PRODUCTO DE REFERENCIA

Producto en investigación o comercializado o placebo, usado como control en un ensayo clínico.

1.54 PROMOTOR

Individuo, compañía, institución u organización que tiene la responsabilidad del inicio, dirección y/o financiación de un ensayo clínico.

1.55 PROTOCOLO

Documento que describe el objetivo(s), diseño, metodología, consideraciones éticas, estadísticas y organización de un ensayo. El protocolo habitualmente proporciona también los antecedentes y la justificación del ensayo, aunque ambos pueden quedar explícitos por otros documentos a los que haga referencia el protocolo. El término protocolo incluye también las modificaciones que se realizan durante la ejecución del mismo.

1.56 REACCIÓN ADVERSA AL PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN (RAP)

Todas las respuestas nocivas e involuntarias a un producto en investigación, a cualquier dosis, se considerarán reacciones adversas al producto en investigación, durante la experimentación clínica, previa a la aprobación de un nuevo

producto o nueva aplicación del mismo, particularmente cuando las dosis terapéuticas no estén establecidas.

La reacción adversa al fármaco se considerará cuando entre un producto y el evento adverso existe una posibilidad razonable de relación causal, o que no se pueda descartar una relación entre ambos.

Respecto a productos comercializados: una respuesta a un medicamento que es nocivo e involuntario y que se produce a dosis normalmente usadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o terapia de enfermedades para la modificación de la función fisiológica.

1.57 REACCIÓN AL PRODUCTO ADVERSA E INESPERADA

Reacción adversa de una naturaleza o gravedad inconsistente con la información disponible sobre el producto (Manual del investigador para la investigación de un producto no aprobado o prospecto /ficha técnica de las características de un producto aprobado).

1.58 REPRESENTANTE LEGAL

Individuo o cuerpo jurídico u otro autorizado legalmente a consentir, en nombre de un sujeto para la participación del mismo en un ensayo clínico.

1.59 REQUISITOS REGULADORES VIGENTES

Cualquier ley, regulación o requerimiento relacionado con la planificación y realización de los ensayos clínicos de productos en investigación, emitidas por el CECMED.

1.60 SITIO DEL ENSAYO

Lugar donde se realizan las actividades relacionadas con el ensayo.

1.61 SUJETO / SUJETO DEL ENSAYO

Individuo que participa en un ensayo clínico, tanto si recibe el producto de investigación como si está en el grupo control.

1.62 SUJETOS VULNERABLES

Sujetos cuya predisposición para ser voluntarios en un ensayo clínico, puede ser indudablemente influenciada por la expectación, justificada o no, de los beneficios asociados con la participación o de una respuesta vengativa por parte de miembros superiores de una jerarquía, en el caso de rechazo a la participación o limitado para dar su consentimiento con conocimiento. Ej.: Un grupo con una estructura jerárquica, tales como estudiantes de medicina, farmacia, estomatología o enfermería; personal subordinado de un laboratorio u hospital; empleados de una industria farmacéutica; miembros de las fuerzas armadas y personas detenidas. Son sujetos vulnerables los pacientes con enfermedades incurables, personas en asilos, ancianos, mendigos, pacientes en situaciones de emergencia, grupos étnicos minoritarios, vagabundos, refugiados, menores y los incapaces de dar su consentimiento.

1.63 TESTIGO IMPARCIAL.

Persona con independencia del ensayo clínico y que no puede ser influenciada por el personal implicado en el mismo, que se ocupa del proceso de consentimiento informado si el sujeto o los representantes legales del sujeto no están en posibilidad de leer y que lee el formulario de

consentimiento informado y cualquier otra información escrita dirigida al sujeto.

2 PRINCIPIOS DE LA BPC

2.1 Los ensayos clínicos deben ser realizados de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, los cuales son consistentes con las Buenas Prácticas Clínicas y los requisitos reguladores vigentes.

2.2 Antes de iniciar un ensayo, deben considerarse las inconveniencias y riesgos previsibles con relación al beneficio previsto para el sujeto en el ensayo, ya sea de forma individual, como en la sociedad.

2.3 Los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos del ensayo son las consideraciones más importantes y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

2.4 La información clínica y no clínica disponible sobre un producto en investigación debe ser adecuada y suficiente para respaldar el ensayo clínico propuesto.

2.5 Los ensayos clínicos deben ser científicamente razonables y estar descritos en un protocolo claro y detallado.

Un ensayo debe ser realizado de acuerdo con el protocolo que haya recibido una opinión favorable /aprobación previa de un Comité de Ética de Investigación Científica (CEIC)/Comité de Ética y Revisión (CER).

2.6 El cuidado médico que reciben los sujetos y las decisiones médicas que afectan a los mismos debe ser siempre responsabilidad de un médico/estomatólogo debidamente calificado.

2.7 Cada individuo implicado en la realización de un ensayo debe estar calificado, por educación, formación y experiencia para realizar su labor.

2.8 Previamente a la participación de cada sujeto en el ensayo clínico, se debe obtener un consentimiento informado, que será dado libremente por cada individuo.

2.9 Toda la información del ensayo clínico debe ser registrada, manejada y almacenada de forma que permita su comunicación, verificación e interpretación exactas.

2.10 Debe protegerse la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos, respetando la privacidad y las normas de confidencialidad de acuerdo con los requisitos reguladores vigentes.

2.11 Los productos en investigación deben ser fabricados, manejados y almacenados de acuerdo con las Buenas Prácticas de Producción (BPP) vigentes y se deben utilizar de acuerdo con el protocolo aprobado.

2.12 Se deberán llevar a cabo los sistemas y procedimientos que aseguren la calidad de cada aspecto del ensayo.

3 COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACION CIENTÍFICA/COMITÉ DE ÉTICA Y REVISIÓN (CEIC/CER)

3.1.1 RESPONSABILIDADES

Un CEIC/CER debe salvaguardar los derechos, seguridad y bienestar de todos los sujetos de un ensayo clínico. Se debe prestar especial atención a los ensayos que puedan incluir sujetos vulnerables.

3.1.2 El CEIC/CER debe solicitar y obtener los siguientes documentos: protocolo(s) del ensayo/enmienda(s), formulario(s) de consentimiento informado escritos y actualizaciones del formulario de consentimiento que el investigador proponga para su uso en el ensayo, procedimientos de reclutamiento de sujetos (p. ej. Anuncios), información escrita para ser entregada a los sujetos, Manual del investigador (MI), información disponible sobre seguridad, información sobre los derechos a indemnizaciones disponibles para los sujetos, curriculum vitae actualizado del investigador y/o cualquier otra documentación de sus calificaciones u otro documento que el CEIC/CER pueda necesitar para cumplir con sus responsabilidades.

3.1.3 El CEIC/CER debe revisar una proposición de ensayo clínico en un tiempo razonable y debe documentar sus puntos de vista en un escrito, identificado claramente en el ensayo y haciendo constar los documentos revisados y las fechas de:

- Opinión favorable/aprobación,
- Modificaciones requeridas previamente a dar su opinión favorable/aprobación,
- Opinión negativa / denegación, y
- Retirada/suspensión de una opinión favorable/aprobación previa.

3.1.4 El CEIC/CER debe considerar las calificaciones de un investigador para realizar el ensayo propuesto, mediante su curriculum vitae actualizado y/o cualquier otra documentación relevante que precise.

3.1.5 El CEIC/CER debe realizar una revisión continua de cada ensayo iniciado a intervalos adecuados al grado de riesgo que exista para los seres humanos y, al menos una vez al año.

3.1.6 El CEIC/CER puede requerir más información para los sujetos que la señalada en el párrafo 4.8.10 cuando a juicio del CEIC/CER, la información adicional pueda aumentar de un modo significativo a la protección de los derechos, seguridad y/o bienestar de los sujetos.

3.1.7 Cuando se deba hacer un ensayo no terapéutico con el consentimiento del representante legal del sujeto (ver 4.8.12, 4.8.14), el CEIC/CER debe determinar que el protocolo propuesto y/u otros documentos que contemplen adecuadamente las consideraciones éticas relevantes y que las mismas estén de acuerdo con los requisitos reguladores vigentes para tales ensayos.

3.1.8 Cuando el protocolo indique que no es posible obtener el consentimiento previo de su representante legal (ver 4.8.15), el CEIC/CER debe determinar que el protocolo

propuesto y/u otros documentos contengan las consideraciones éticas relevantes y que las mismas estén de acuerdo con los requisitos reguladores vigentes para tales ensayos (en situaciones de urgencia).

3.1.9 El CEIC/CER debe revisar la forma de atención/compensación a los sujetos para asegurar que no se presenten problemas de coacción o excesiva influencia sobre los sujetos del ensayo. La atención/compensación a un sujeto deben ser adecuada y no depender totalmente de que el sujeto complete el ensayo.

3.1.10 El CEIC/CER debe asegurarse de que la información respecto a la atención de los sujetos, consta en el formulario de consentimiento informado y en cualquier otra información escrita entregada a los sujetos.

3.1.11 En el caso de ensayo Fase I con sujetos voluntarios sanos el CEIC/CER debe asegurarse de que los mismos estén adecuadamente protegidos desde el punto de vista laboral y de salud.

3.2 COMPOSICIÓN, FUNCIONES Y OPERACIONES.

3.2.1 El CEIC/CER debe estar formado por un número de miembros que colectivamente tengan la calificación y experiencia necesarias para revisar y evaluar los aspectos científicos, médicos y éticos del ensayo propuesto. Sólo deben votar/dar su opinión aquellos miembros del CEIC/CER que participen en la revisión y discusión del protocolo. Se recomienda que el CEIC/CER conste de:

3.2.2 El CEIC/CER debe realizar sus funciones de acuerdo con los Procedimientos Normalizados de Operaciones (PNO, PNT) escritos, debe tener registros de sus actividades y las actas de sus reuniones y debe cumplir con las BPC y con los requisitos reguladores vigentes.

3.2.3 Un CEIC/CER debe tomar sus decisiones en reuniones planificadas en las cuales al menos haya quórum y así deben estipularlo los Procedimientos Normalizados de Operaciones (PNO, PNT).

3.2.4 El investigador puede dar información sobre cualquier aspecto del ensayo, pero no debe participar en las deliberaciones del CEIC/CER o en el voto/opinión del mismo.

3.2.5 Un CEIC/CER puede invitar a expertos en áreas especiales, que no sean miembros del Comité, para que le asesore.

3.3 PROCEDIMIENTOS

El CEIC/CER debe establecer, documentar por escrito y seguir sus procedimientos, los cuales deben contemplar:

3.3.1 Su composición (nombres y calificaciones de los miembros) y la autoridad bajo la cual es establecido.

3.3.2 La programación, notificación a sus miembros y realización de sus reuniones.

3.3.3 Realización de la revisión inicial y del seguimiento de los ensayos.

3.3.4 La frecuencia adecuada de las revisiones de seguimiento

3.3.5 Proporcionar, de acuerdo con los requisitos reguladores vigentes, la rápida revisión y la opinión favorable/aprobación de cualquier cambio menor en ensayos iniciados que hayan recibido ya la opinión favorable/aprobación del CEIC/CER

3.3.6 Especificar que no se debe incluir ningún sujeto en un ensayo antes de que el CEIC/CER dé su opinión favorable / aprobación del ensayo.

3.3.7 Especificar que no se debe iniciar ninguna desviación o cambio del protocolo sin la opinión favorable/aprobación escrita y previa del CEIC/CER para la enmienda apropiada, salvo cuando sea necesario para eliminar riesgos inmediatos a los sujetos o cuando el/los cambio(s) implique(n) sólo aspectos logísticos o administrativos del ensayo (ej. Cambio del monitor(es), números de teléfono (ver 4.5.2).

3.3.8 Especificar que el investigador debe informar rápidamente al CEIC/CER:

- Desviaciones o cambios del protocolo a fin de evitar riesgos inmediatos a los sujetos (ver 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4)
- Cambios que incrementen el riesgo para los sujetos y/o afecten significativamente al desarrollo del ensayo (ver 4.10.2).
- Todas las reacciones adversas al fármaco que sean graves e inesperadas
- Nueva información que pueda afectar negativamente a la seguridad de los sujetos o al desarrollo del ensayo

3.3.9 Asegurar que el CEIC/CER informe rápidamente y por escrito al investigador/institución en cuanto a:

- Sus decisiones / opiniones relacionadas con el ensayo
- Las razones de sus decisiones / opiniones
- Procedimientos para apelar sus decisiones / opiniones

3.4 DOCUMENTOS

El CEIC/CER debe guardar todos los documentos relevantes (como procedimientos escritos, lista de miembros, lista de ocupaciones/afiliaciones de los miembros, documentos enviados, actas de reuniones y correspondencia) durante un período no menor de 3 años, después de la finalización de un ensayo, teniéndolos disponibles ante la petición de las autoridades reguladoras.

Los investigadores, promotores o autoridades reguladoras pueden solicitar al CEIC/CER sus procedimientos escritos y la lista de miembros.

4 INVESTIGADOR

4.1 CALIFICACIONES DEL INVESTIGADOR Y ACUERDOS

4.1.1 El investigador debe estar calificado por sus estudios, formación y experiencia para asumir la responsabilidad del correcto desarrollo del ensayo, debe reunir todas las calificaciones especificadas por los requisitos reguladores vigentes y debe facilitar al promotor un curriculum vitae actualizado y/u otra documentación relevante que le soliciten el CEIC/CER y/o las autoridades reguladoras.

4.1.2 El investigador debe estar ampliamente familiarizado con el uso correcto del producto en investigación, tal como esté descrito en el protocolo, en el Manual del Investigador, en la información del producto y en otras fuentes de información entregadas por el promotor.

4.1.3 El investigador debe conocer y cumplir las BPC y los requisitos reguladores vigentes.

4.1.4 El investigador/institución debe permitir la monitorización y auditoría por parte del promotor, así como, la inspección por parte de las autoridades reguladoras.

4.1.5 El investigador debe tener una lista de las personas debidamente calificadas en las que pudiera delegar alguno de sus deberes relacionados con el ensayo.

4.2 RECURSOS APROPIADOS

4.2.1 El investigador debe ser capaz de demostrar (por ejemplo: basándose en datos retrospectivos) un potencial para el reclutamiento del número requerido de sujetos adecuados durante el periodo previsto de selección.

4.2.2 El investigador debe tener suficiente tiempo para realizar adecuadamente el ensayo y completarlo en el periodo establecido.

4.2.3 El investigador debe tener disponible el número adecuado de personal calificado, así como las facilidades necesarias para realizar el ensayo correctamente, con seguridad y en la duración prevista.

4.2.4 El investigador debe asegurarse de que todo el personal que participa en el ensayo está informada adecuadamente y conoce el contenido del protocolo, el producto en investigación y los deberes y funciones relacionadas con el ensayo.

ASISTENCIA MÉDICA DE LOS SUJETOS DEL ENSAYO.

4.3.1 Un médico / estomatólogo calificado que sea investigador de un ensayo, debe ser el responsable de todas las decisiones médicas relacionadas con éste.

4.3.2 El investigador/institución debe asegurarse de que, durante y después de la participación de un sujeto en un ensayo, se le dé una asistencia médica adecuada ante cualquier evento adverso, incluyendo anomalías de los valores de laboratorio clínicamente significativas, relacionadas con el ensayo. El investigador/institución debe informar al sujeto cuando éste necesite asistencia médica

para las enfermedades intercurrentes que aparezcan durante el estudio.

4.3.3 Se recomienda que el investigador informe al médico de familia del sujeto, acerca de su participación en el ensayo, si éste accede.

4.3.4 Aunque un sujeto no está obligado a dar razones para abandonar prematuramente un ensayo, el investigador debe hacer un esfuerzo razonable para averiguar las razones, siempre respetando completamente los derechos del sujeto.

4.4 COMUNICACIÓN CON EL CEIC/CER

4.4.1 Antes de iniciar un ensayo, el investigador/institución debe tener escritos y fechados la opinión favorable/aprobación del CEIC/CER para el protocolo del ensayo, el formulario de consentimiento informado (y sus actualizaciones, cuando proceda), los procedimientos de reclutamiento de sujetos (ej. Anuncios) y cualquier otra información escrita que sea suministrada a los sujetos.

4.4.2 Como parte de la solicitud escrita del investigador/institución al CEIC/CER, el investigador debe suministrar al CEIC/CER una copia actualizada del manual del investigador. Si éste se modifica durante el ensayo, el investigador/institución debe entregar una copia del actualizado al CEIC/CER

4.4.3 Durante el ensayo el investigador/institución debe facilitar al CEIC/CER todos los documentos sujetos a revisión.

COMUNICACIÓN CON EL CEIC/CER

4.4.1 Antes de iniciar un ensayo, el investigador/institución debe tener escritos y fechados la opinión favorable/aprobación del CEIC/CER para el protocolo del ensayo, el formulario de consentimiento informado (y sus actualizaciones, cuando proceda), los procedimientos de reclutamiento de sujetos (ej. Anuncios) y cualquier otra información escrita que sea suministrada a los sujetos.

4.4.2 Como parte de la solicitud escrita del investigador/institución al CEIC/CER, el investigador debe suministrar al CEIC/CER una copia actualizada del Manual del Investigador. Si éste se modifica durante el ensayo, el investigador/institución debe entregar una copia del actualizado al CEIC/CER

4.4.3 Durante el ensayo el investigador/institución debe facilitar al CEIC/CER todos los documentos sujetos a revisión.

- Un número de miembros, no inferior a 5 ni superior a 11,
- Al menos un miembro cuya área primaria de interés sea un área no científica,
- Al menos un miembro independiente del lugar/institución donde se realice el ensayo

Sólo aquellos miembros del CEIC/CER que son independientes del investigador y del promotor del ensayo deben votar/dar su opinión sobre asuntos relacionados con el ensayo.

Se debe tener una lista de los miembros del CEIC/CER y de sus calificaciones.

4.5 CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO

4.5.1 El investigador/institución debe realizar el ensayo cumpliendo el protocolo acordado con el promotor, con las autoridades reguladoras (para ensayo Piloto y ensayos Fase I, II, III) y según lo establecido en la opinión favorable / aprobación del CEIC/CER. El investigador/institución y el promotor deben firmar el protocolo, o un contrato alternativo, para confirmar el acuerdo.

4.5.2 El investigador no debe realizar enmienda alguna o cambio en el protocolo sin el conocimiento del promotor y sin la revisión y opinión favorable/ aprobación documentada del CEIC/CER, excepto cuando sea necesario evitar riesgos inmediatos a los sujetos del ensayo o cuando el cambio implique sólo a aspectos logísticos o administrativos del ensayo (por ejemplo: cambio de algún monitor, cambio de número de teléfono o dirección)

4.5.3 El investigador o persona designada por él, debe documentar y explicar cualquier desviación del protocolo aprobado.

4.5.4 El investigador puede realizar un cambio o desviación del protocolo sin la opinión favorable/aprobación previa del CEIC/CER a fin de evitar un riesgo inmediato a los sujetos del ensayo. Tan pronto como sean posible, el cambio o desviación realizados, las razones para ello y, si es apropiado, las enmiendas al protocolo propuestas deben ser enviadas a:

- El CEIC/CER para que lo revise y de su opinión favorable/aprobación,
- El promotor para su conocimiento y solicitud de modificación, si es necesario,
- La Autoridad Nacional Reguladora, para la aprobación de la modificación, cuando proceda.

4.6 PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN

4.6.1 La responsabilidad del producto en investigación en el sitio del ensayo recae sobre el investigador/institución.

4.6.2 En la medida de lo requerido, el investigador /institución debe asignar alguna o todas las responsabilidades sobre el producto en investigación, en el sitio del ensayo, a un farmacéutico u otro individuo apropiado que esté bajo su supervisión.

4.6.3 El investigador/institución y/o el farmacéutico u otro individuo apropiado, designado, debe registrar el envío del producto al sitio del ensayo, el inventario en el sitio del ensayo, el uso realizado por cada sujeto y la devolución al promotor o disposición alternativa de los productos no utilizados. Estos registros deben incluir fecha, cantidades, números del código asignado al producto en investigación y a los sujetos del ensayo. Los investigadores deben tener registros que documenten adecuadamente que a los sujetos se le suministraron las dosis especificadas por el protocolo y

que estén conciliados todos los productos recibidos del promotor.

4.6.4 El producto debe ser almacenado según especifique el promotor (ver 6.13.2 y 6.14.3) y de acuerdo con los requisitos reguladores sobre el manejo de los medicamentos vigentes.

4.6.5 El investigador debe asegurarse de que el producto en investigación sea utilizado sólo de acuerdo con el protocolo aprobado.

4.6.5 El investigador o una persona designada por el investigador/institución, debe explicar el uso correcto del producto en investigación a cada sujeto y debe comprobar, a intervalos apropiados durante el ensayo, que cada sujeto está siguiendo las instrucciones correctamente.

4.7 PROCEDIMIENTOS DE ALEATORIZACIÓN Y APERTURA DE CÓDIGOS.

El investigador debe seguir los procedimientos de aleatorización del ensayo y debe asegurarse, si hay códigos, de que éstos se abren sólo de acuerdo al protocolo. Si el ensayo es a ciegas, el investigador debe documentar rápidamente y explicar al promotor cualquier apertura prematura del código de un producto en investigación (p. ej. apertura accidental, apertura debida a un evento adverso grave).

4.8 CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS SUJETOS DEL ENSAYO.

4.8.1 En la obtención y documentación del consentimiento informado, el investigador debe cumplir con los requisitos reguladores vigentes y debe adherirse a las BPC y a los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki. Previamente al inicio del ensayo, el investigador debe tener la opinión favorable/aprobación del formulario de consentimiento informado y de cualquier otra información escrita que sea facilitada a los sujetos.

4.8.2 El formulario de consentimiento informado y cualquier otra información escrita que sea facilitada a los sujetos deben ser revisados cuando se disponga de nueva información que pueda ser relevante para el consentimiento del sujeto. Cualquier formulario de consentimiento informado escrito e información escrita deben recibir la opinión favorable/aprobación del CEIC/CER previamente a su utilización. Se debe informar al sujeto o al representante legal del sujeto cuando se disponga de nueva información que pueda afectar su deseo de seguir participando en el ensayo. La comunicación de esta información debe estar documentada.

4.8.3 Ni el investigador ni el personal del ensayo deben coaccionar o influenciar al sujeto para participar o continuar la participación en un ensayo.

4.8.4 La información oral y escrita concerniente al ensayo, incluyendo el formulario de consentimiento informado, no debe contener un lenguaje que cause al sujeto o a su representante legal, la renuncia a cualquier derecho legal, o que parezca liberar al investigador, a la institución, al promotor o a sus agentes de sus obligaciones por negligencia.

4.8.5 El investigador o persona designada por el investigador debe informar exhaustivamente al sujeto o, si el sujeto es incapaz de proporcionar el consentimiento informado, a su representante legal, de todos los aspectos pertinentes del ensayo, incluyendo la información escrita que recibió la opinión favorable/aprobación del CEIC/CER.

4.8.6 El lenguaje usado en la información escrita u oral sobre el ensayo y el formulario de consentimiento informado, no debe ser técnico, sino práctico y debe ser comprensible para el sujeto o su representante legal y el testigo imparcial, cuando sea pertinente.

4.8.7 Antes de obtener el consentimiento informado, el investigador o la persona designada debe dar al sujeto o su representante legal, el tiempo suficiente y la oportunidad de preguntar acerca de los detalles del ensayo para decidir si participa o no en él. Todas las cuestiones acerca del ensayo deben ser respondidas de forma satisfactoria para el sujeto o su representante legal.

4.8.8 Previamente a la participación del sujeto en el ensayo, el formulario del consentimiento informado debe ser firmado y fechado personalmente por el sujeto o su representante legal y por la persona que llevó la discusión del consentimiento informado.

4.8.9 Si el sujeto o su representante legal son incapaces de leer, un testigo imparcial debe estar presente durante toda la discusión del consentimiento informado. Después de que el formulario de consentimiento informado escrito y cualquier otra información escrita sea suministrada, leída y explicada al sujeto o su representante legal, que el sujeto o su representante legal dé su consentimiento oral, para participar en el ensayo y (si es capaz de hacerlo), haya firmado y fechado personalmente dicho formulario; el testigo también debe firmarlo y fecharlo personalmente. Firmando el formulario de consentimiento, el testigo atestigua que la información dada en el formulario de consentimiento informado, así como cualquier otra información, fue adecuadamente explicada y aparentemente entendida por el sujeto o su representante legal y que el consentimiento informado fue dado libremente.

4.8.10 La discusión del consentimiento informado, el formulario de consentimiento informado y cualquier otra información escrita facilitada a los sujetos deben incluir las explicaciones siguientes:

- Que el ensayo presupone investigación.
- El propósito del ensayo.
- Él (los) tratamiento(s) del ensayo y la probabilidad de asignación aleatoria para cada tratamiento.
- Los procedimientos a seguir en el ensayo, incluyendo todos los métodos invasivos.
- Las responsabilidades de los sujetos.
- Aquellos aspectos del ensayo que son experimentales.
- Los riesgos o inconveniencias razonablemente previsibles para el sujeto, y cuando sea pertinente para el embrión, feto o niño.
- Los beneficios razonablemente esperados. Cuando no se pretende ningún beneficio clínico para el

sujeto, el sujeto debe estar informado de ello.

- Los procedimientos alternativos o tratamientos que puedan existir para el sujeto y sus riesgos y beneficios potenciales importantes.
- La indemnización y/o tratamiento disponible para el sujeto en caso de daños relacionados con el ensayo.
- La atención, al sujeto participante en el ensayo.
- Que la participación del sujeto en el ensayo es voluntaria y que el sujeto puede rechazar su participación o abandonar un ensayo sin penalización o pérdidas de beneficios a los que hubiera tenido acceso de otro modo.
- Que el monitor(es), auditor(es), el CEIC/CER y las autoridades reguladoras tendrán garantizado el libre acceso a la historia clínica original del sujeto, para la verificación de los procedimientos y/o datos del ensayo clínico sin violar la confidencialidad del sujeto, dentro de lo permitido por las leyes y regulaciones vigentes, y que, firmando el formulario de consentimiento informado, el sujeto o representante legalmente aceptable del sujeto está autorizando tal acceso.
- Que los documentos que identifiquen al sujeto serán confidenciales y, dentro de lo permitido por las leyes y regulaciones vigentes, no estarán a disposición pública. Si se publican los resultados del ensayo, la identidad del sujeto será confidencial.
- Que el sujeto o su representante legal será informado en todo momento si se dispone de nueva información que pueda ser relevante para la decisión del sujeto de continuar participando en el ensayo.
- La persona o personas con quien contactar para obtener información adicional acerca del ensayo y de los derechos e los sujetos del ensayo y con quien contactar en casos de perjuicios relacionados con el ensayo.
- Las circunstancias previsibles y/o las razones bajo las cuales puede finalizar la participación del sujeto en el ensayo.
- La duración prevista de la participación del sujeto en el ensayo.
- El número aproximado de sujetos implicados en el ensayo.

4.8.11 Previamente a la participación en el ensayo, el sujeto o su representante legal debe recibir una copia del formulario de consentimiento informado, fechado y firmado y cualquier otra información escrita facilitada a los sujetos. Durante la participación del sujeto en el ensayo, debe recibir una copia de las actualizaciones del formulario de consentimiento informado, fechado y firmado, así como una copia de las enmiendas a la información escrita facilitada a los sujetos.

4.8.12 Cuando en un ensayo clínico (terapéutico o no) se puedan incluir sujetos sólo con el consentimiento del representante legal (Ej. menores o pacientes con demencia severa), el sujeto debe ser informado sobre el ensayo clínico de forma compatible con su entendimiento y, si es capaz, el sujeto debe firmar y fechar personalmente el formulario de consentimiento informado.

4.8.13 Excepto para lo descrito en el apartado 4.8.14, un ensayo no terapéutico debe ser realizado en sujetos que den personalmente su consentimiento y que firmen y fechen el formulario de consentimiento informado.

4.8.14 Los ensayos no terapéuticos pueden ser realizados en sujetos con el consentimiento de un representante legal en las siguientes condiciones:

- Los objetivos del ensayo no pueden ser alcanzado por medio de un ensayo en el que los sujetos puedan dar su consentimiento informado oralmente.
- Los riesgos previsibles para los sujetos son bajos.
- El impacto negativo sobre el bienestar del sujeto está minimizado y es bajo.
- El ensayo no está prohibido por la Ley.
- Se solicita expresamente la aprobación del CEIC/CER para la inclusión de estos sujetos y la opinión favorable/aprobación cubre este aspecto.

Tales ensayos, salvo excepciones justificadas, deben ser realizados en pacientes que tengan una enfermedad o condición en la que esté indicado el producto en investigación. Los sujetos participantes en estos ensayos deben ser monitorizados estrechamente y ser retirados si se agostan excesivamente.

4.8.15 En situaciones de emergencia, cuando no es posible obtener el consentimiento previo del sujeto, debe obtenerse el consentimiento del representante legal, si está presente. Cuando no es posible obtener el consentimiento previo del sujeto o su representante legal no está disponible, la inclusión del sujeto debe cumplir los requisitos descritos en el protocolo y/o en otra parte, con la opinión favorable/aprobación del CEIC/CER, para proteger los derechos, seguridad y bienestar del sujeto y asegurar el cumplimiento de los requisitos reguladores vigentes. El sujeto o el representante legal deben ser informados acerca del ensayo lo mas pronto posible y se les debe pedir el consentimiento para continuar u otro consentimiento apropiado (ver 4.8.10)

4.9 REGISTROS E INFORMES

4.9.1 El investigador debe asegurarse de la exactitud, integridad, legibilidad y plazo de entrega de los datos transmitidos al promotor a través de CRD y de todos los informes requeridos.

4.9.2 Los datos incluidos en el CRD, derivados de otros documentos originales, deben ser consistentes con dichos documentos y si existen discrepancias deben ser explicadas.

4.9.3 Cualquier cambio, o corrección, en el CRD debe ser fechado, firmado con las iniciales y explicado (si es necesario) y no debe ocultar la entrada original. Esto se aplica tanto a cambios, o correcciones, escritos como automatizados (ver 6.18.4 (n)). Los promotores deben facilitar una guía a los investigadores y/o los representantes designados por los investigadores sobre como hacer tales correcciones. Los promotores deben tener procedimientos escritos que aseguren que los cambios o correcciones en el CRD están documentados, son necesarios y están aprobados

por el investigador. El investigador debe guardar un registro de los cambios y correcciones.

4.9.4 El investigador/institución debe guardar los documentos del ensayo tal como está especificado en el apartado Documentos Esenciales para la realización de un Ensayo Clínico (ver 8) y como establezcan los requisitos reguladores vigentes. El investigador / institución debe tomar medidas para prevenir la destrucción accidental o prematura de esos documentos.

4.9.5 Los documentos esenciales deben guardarse por el período de tiempo que establezcan los requisitos reguladores vigentes o se acuerde con el promotor. Es responsabilidad del promotor comunicar al investigador/institución a partir de cuando no son necesarios estos documentos.

4.9.6 Los aspectos financieros del ensayo deben documentarse mediante contrato entre el promotor y el investigador/institución.

4.9.6 Ante la petición del monitor, auditor, CEIC/CER o autoridad reguladora, el investigador / institución debe tener disponibles todos los registros relacionados con el ensayo.

4.10 INFORMES DE SEGUIMIENTO

4.10.1 El investigador debe enviar resúmenes escritos del estado del ensayo al CEIC/CER anualmente, o más frecuentemente si es requerido.

4.10.2 El investigador debe proporcionar puntualmente informes escritos al promotor CEIC/CER (ver 3.3.8) y cuando sea pertinente, a la institución sobre los cambios que afecten significativamente al desarrollo del ensayo y/o incremente el riesgo para los sujetos.

4.11 INFORMES DE SEGURIDAD

4.11.1 Se debe informar por escrito y de forma detallada al promotor de todos los eventos adversos graves, exceptuando aquellos que se especifiquen en el protocolo u otro documento (ej. Manual del Investigador). Estos informes deben identificar a los sujetos mediante códigos asignados en el ensayo y no mediante los nombres de los sujetos, números de identificación personal y/o direcciones. El investigador debe cumplir también con los requisitos reguladores vigentes relacionados con la notificación de reacciones adversas inesperadas de los productos en investigación, a las autoridades reguladoras y al CEIC/CER.

4.11.2 Los acontecimientos adversos y/o anomalías de laboratorios identificados en el protocolo como críticas para las evaluaciones de seguridad deben ser comunicados al promotor de acuerdo con las normas establecidas y en los periodos de tiempo especificados por el promotor.

4.11.3 Cuando se trate de informes sobre muertes, el investigador debe suministrar al promotor y al CEIC/CER cualquier información adicional que corresponda (ej. Informes de autopsias, certificados de defunción, etc.)

4.12 DETENCIÓN, FINALIZACIÓN PREMATURA O SUSPENSIÓN DE UN ENSAYO.

Si el ensayo finaliza prematuramente o se suspende por cualquier razón, el investigador/institución debe informar rápidamente a los sujetos involucrados en el ensayo y proporcionándoles una terapia y seguimiento apropiados. Debe informar siempre a las autoridades reguladoras.

4.12.1 Si el investigador detiene o suspende un ensayo sin previo acuerdo con el promotor, éste debe informar a la institución, y el investigador/institución deben informar rápidamente al promotor y al CEIC/CER, con una explicación escrita y detallada de la finalización o suspensión.

4.12.2 Si el promotor finaliza o suspende un ensayo (ver 6.5.9), el investigador debe informar rápidamente a la institución y el investigador/institución debe informar al CEIC/CER, remitiéndole una explicación escrita detallada de la finalización o suspensión.

4.12.3 Si el CEIC/CER retira la aprobación de un ensayo (ver 3.1.2. y 3.3.9), el investigador debe informar a la institución y el investigador/institución debe notificarlo rápidamente al promotor y facilitarle una explicación escrita detallada.

4.12 INFORME FINAL DEL INVESTIGADOR

Al finalizar un ensayo, el investigador, debe informar a la institución. El investigador/institución debe proporcionar al CEIC/CER un resumen del resultado del ensayo y al promotor y las autoridades reguladoras los informes necesarios.

5 INSTITUCION

5.1 CALIFICACIONES DEL INVESTIGADOR Y ACUERDOS

5.1.1 La institución debe garantizar que el investigador seleccionado esté calificado por sus estudios, formación y experiencia para asumir la responsabilidad del correcto desarrollo del ensayo, debe reunir todas las calificaciones especificadas por los requisitos reguladores vigentes y debe facilitar al promotor un curriculum vitae actualizado y/u otra documentación relevante que le soliciten el CEIC/CER y/o las autoridades reguladoras.

5.1.2 La institución debe conocer y hacer cumplir las BPC y los requisitos reguladores vigentes, así como permitir la monitorización y auditoria por parte del promotor, y la inspección por parte de las autoridades reguladoras.

5.2 RECURSOS APROPIADOS

La institución debe apoyar al investigador para que este pueda demostrar (ej. Basándose en datos retrospectivos) un potencial para el reclutamiento del número requerido de sujetos adecuados durante el periodo de previsto de selección.

5.2.2 La institución debe garantizar que el investigador disponga de suficiente tiempo para realizar adecuadamente el ensayo y completarlo en el periodo establecido.

5.2.3 La institución debe asegurar que el investigador tenga disponible un número adecuado de personas calificadas y las facilidades necesarias para realizar el ensayo correctamente, con seguridad y en la duración prevista.

5.2.4 La institución debe garantizar que todo el personal que participe en el ensayo esté informado adecuadamente del contenido del protocolo, del producto en investigación y de los deberes y funciones relacionadas con el ensayo.

5.3 ASISTENCIA MÉDICA DE LOS SUJETOS DEL ENSAYO

5.3.1 La institución debe asegurar que un médico/estomatólogo calificado que sea investigador de un ensayo, debe ser el responsable de todas las decisiones médicas relacionadas con el ensayo.

5.3.2 La institución debe asegurarse de que, durante y después de la participación de un sujeto en un ensayo, se le dé una asistencia médica adecuada ante cualquier acontecimiento adverso, incluyendo anomalías de los valores de laboratorio clínicamente significativas, relacionadas con el ensayo.

5.4 COMUNICACIÓN CON EL CEIC/CER

5.4.1 Antes de iniciar un ensayo, la institución debe tener conocimiento por escrito y fechados de la opinión favorable/aprobación del CEIC/CER para el protocolo del ensayo.

5.4.2 Durante el ensayo la institución debe facilitar al CEIC/CER todos los documentos sujetos a revisión.

5.5 CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO

5.5.1 La institución debe garantizar que se realice el ensayo cumpliendo el protocolo acordado con el promotor, con la aprobación de las autoridades reguladoras y según lo establecido en la opinión favorable/aprobación del CEIC/CER. La institución y el promotor deben firmar el protocolo o un contrato alternativo para confirmar el acuerdo.

5.5.2 La institución se asegurará que el investigador o persona designada por el investigador documente y explique cualquier desviación del protocolo aprobado.

5.6 PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN

5.6.1 La responsabilidad del producto en investigación en el sitio del ensayo recae sobre la institución y el investigador.

5.6.2 La institución, debe garantizar las condiciones para que se almacenen, dispensen y controlen los productos en investigación que se utilizan durante la realización de los ensayos clínicos, según se especifica en el protocolo y en correspondencia con lo regulado por el CECMED.

5.6.3 La institución debe asegurarse de que el producto en investigación sea utilizado sólo de acuerdo con el protocolo aprobado.

5.7 REGISTROS E INFORMES

5.7.1 La institución garantizará que el investigador se asegure de la exactitud, integridad, legibilidad y plazo de entrega de los datos transmitidos al promotor a través de Cuadernos de Recogida de Datos y de todos los informes requeridos. Los datos incluidos en el CRD, derivados de otros documentos originales, deben ser consistentes con dichos documentos y si existen discrepancias deben ser explicadas.

5.7.2 La institución debe garantizar las condiciones para guardar los documentos del ensayo tal como está especificado en el apartado Documentos Esenciales para la realización de un Ensayo Clínico. La institución debe tomar medidas para prevenir la destrucción accidental o prematura de esos documentos.

5.7.3 Los aspectos financieros y condiciones de realización del ensayo deben documentarse mediante contrato entre el promotor y la institución.

5.7.4 Ante la petición del monitor, auditor, CEIC/CER o autoridad reguladora, la institución debe tener disponibles todos los registros relacionados con el ensayo.

5.8 INFORMES DE SEGUIMIENTO, PARCIALES, FINALES Y DE SEGURIDAD

5.8.1 La institución velará porque el investigador proporcione puntualmente informes escritos al promotor, CEIC/CER y cuando sea pertinente, a la institución sobre los cambios que afecten significativamente al desarrollo del ensayo y/o incrementen el riesgo para los sujetos. De igual manera procederá con los informes parciales y finales de los estudios que realicen en la Institución.

5.8.2 La institución se asegurará que se informen al promotor por escrito y de forma detallada de todos los eventos adversos graves, exceptuando aquellos que se especifiquen en el protocolo u otro documento (ej. Manual del Investigador). Deberá además garantizar que el investigador cumpla con los requisitos reguladores vigentes relacionados con la notificación de reacciones adversas e inesperadas a fármacos a las autoridades reguladoras y al CEIC/CER.

5.8.3 Cuando se traten de informes sobre muertes, la institución asegurará que el investigador, suministre al promotor y al CEIC/CER cualquier información adicional (ej. Informes de autopsias y certificados de defunción que requieran).

5.8.4 Al finalizar un ensayo, el investigador, debe informar a la institución, la que velará porque el investigador / institución les proporcione al CEIC/CER un resumen del resultado del ensayo y al promotor y las autoridades reguladoras, los informes necesarios.

5.9 DETENCIÓN, FINALIZACIÓN PREMATURA O SUSPENSIÓN DE UN ENSAYO.

5.9.1 La institución debe tener conocimiento con respecto a la detención o suspensión de un ensayo, sin previo acuerdo con el promotor, a través del investigador, quien debe informar rápidamente al promotor y al CEIC/CER, mediante una explicación escrita y detallada de la acción.

5.9.2 La institución debe tener conocimiento de cuando se finaliza o suspende un ensayo en pleno acuerdo con el promotor, a través del investigador, quien debe informar rápidamente al CEIC/CER, remitiéndole una explicación escrita detallada de la finalización o suspensión.

5.9.3 La institución debe tener conocimiento de cuando el CEIC/CER retira la aprobación de un ensayo a través del investigador y éste debe notificarlo rápidamente al promotor y facilitarle una explicación escrita y detallada.

6. PROMOTOR

6.1 Control y Garantía de calidad

6.1.1 El promotor es el responsable de instaurar y mantener sistemas de aseguramiento y control de calidad, con PNOs escritos a fin de asegurar que los ensayos realizados y los datos sean generados, documentados (registrados) y comunicados de acuerdo con el protocolo, las BPC y los requisitos reguladores vigentes.

6.1.2 Es responsabilidad del promotor establecer un acuerdo entre las partes implicadas que asegure el acceso directo (ver 1.1) a todos los locales, documentos/datos originales e informes relacionados con el ensayo con la finalidad de que el promotor pueda monitorizar y auditar y de que las autoridades reguladores nacionales y extranjeras puedan realizar inspecciones.

6.1.3 Se debe aplicar un control de calidad a cada fase del manejo de datos para asegurar que todos ellos son fiables y que han sido procesados correctamente.

6.1.4 Los acuerdos entre el promotor y la institución/investigador y otras partes implicadas en el ensayo clínico deben constar por escrito, como parte del protocolo o en un contrato aparte.

6.2 ORGANIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN POR CONTRATO (OIC).

6.2.1 Un promotor puede transferir alguna o todas las obligaciones y funciones relacionadas con el ensayo a una OIC, pero la responsabilidad final sobre la integridad y calidad de los datos del ensayo siempre recae en el promotor. La OIC debe implementar el aseguramiento y control de calidad.

6.2.2 Cualquier función y obligación relacionada con el ensayo que sea transferida y asumida por una OIC se especificará por escrito.

6.2.3 Todas las referencias que hace esta guía al promotor, se deben aplicar también a la OIC cuando asuma las funciones y obligaciones de un promotor.

6.3 Pericia Médica

El promotor debe designar personal médico calificado y apropiado que esté rápidamente disponible para aconsejar sobre cuestiones o problemas médicos relacionados con el ensayo. Si es necesario, se pueden incluir para este propósito especialistas externos.

6.4 Diseño del Ensayo

6.4.1 El promotor debe utilizar en la medida de lo posible, individuos calificados (Ej. bioestadísticas, farmacólogos, clínicos, médicos en general, así como, farmacéuticos, bioquímicos, cibernéticos, matemáticos) en todas las fases del desarrollo del ensayo, desde el diseño del protocolo, incluyendo la conformación del cuaderno de recogida de datos, plan de análisis intermedios e informes clínicos finales del ensayo.

6.4.2 Para la elaboración del Protocolo del ensayo clínico, se describen los detalles en el Capítulo 7.

6.5 ENSAYO, MANEJO DE DATOS Y CONSERVACIÓN DE DOCUMENTOS

6.5.1 El promotor debe utilizar individuos debidamente calificados para supervisar el desarrollo global del ensayo, manejar los datos, verificar los mismos, realizar análisis estadísticos y preparar los informes del ensayo.

6.5.2 El promotor puede establecer un comité independiente de monitorización de datos (CIMD) con la finalidad de que analice periódicamente los datos de seguridad y las variables críticas de eficacia y le asesore sobre la conveniencia de continuar modificar o detener el ensayo. El CIMD debe tener procedimientos de trabajo escritos y debe conservar las actas de todas sus reuniones.

6.5.3 Cuando se manejen los datos con sistemas automatizados y/o sistemas automatizados remotos, el promotor deberá:

- Asegurar y documentar que los sistemas automatizados de procesamiento de datos se adaptan a los requisitos establecidos por el promotor en cuanto a la integridad, exactitud, fiabilidad y consistencia (es decir, validación).
- Mantener los PNOs para estos sistemas.
- Asegurarse de que el diseño de estos sistemas permite modificar los datos de tal modo, que estos cambios estén documentados y no haya eliminación completa de datos entrados (esto es mantener auditorias, datos y edición del ensayo).
- Tener un sistema de seguridad que impida el acceso no autorizado a los datos.
- Tener una lista de los individuos que están autorizados a hacer cambios en los datos (ver 4.1.5 y 4.9.3).
- Hacer copias de seguridad de datos.
- Salvaguardar el cegaje, si lo hay (esto es mantener el ciego durante la entrada y proceso de datos).

6.5.4 Si se transforman los datos, durante el procesamiento, éstos deben poderse comparar siempre, así como, las observaciones originales.

6.5.5 El promotor debe utilizar un código de identificación para los sujetos que no sea ambiguo (ver 1.13) y que permita la identificación de todos los datos de cada sujeto.

6.5.6 El promotor u otros propietarios, deben guardar todos los documentos esenciales específicos del promotor pertenecientes al ensayo (ver 9).

6.5.7 El promotor debe guardar todos los documentos esenciales específicos de acuerdo con los requerimientos reguladores vigentes, donde el producto este aprobado y/o donde el promotor pretenda solicitar su aprobación.

6.5.8 Si el promotor interrumpe el desarrollo clínico de un producto en investigación (para alguna o para todas las indicaciones, vías de administración o dosificaciones), debe guardar todos los documentos esenciales específicos del producto, por lo menos 2 años, después de su interrupción formal o de acuerdo con los requisitos reguladores vigentes.

6.5.9 Si el promotor interrumpe el desarrollo clínico de un producto en investigación, debe notificarlo a todos los investigadores, instituciones y a la autoridad reguladora.

6.5.10 Cualquier transferencia de la propiedad de los datos, debe comunicarse a las autoridades apropiadas, tal y como requieren los requisitos reguladores.

6.5.11 Los documentos esenciales específicos del promotor, deben guardarse por el período de tiempo que establezcan los requisitos reguladores vigentes o que defina el promotor, o hasta al menos 2 años después de la interrupción formal del desarrollo clínico de un producto en investigación. El promotor deberá comunicar al investigador/institución por escrito, de la necesidad de guardar los documentos y debe notificarle, a partir de cuando no son necesarios estos documentos.

6.6 Selección del Investigador

6.6.1 El promotor es responsable de la selección del investigador / institución. Cada investigador debe estar calificado por formación y experiencia, así como tener resultados adecuados (ver 4.1 y 4.2) para conducir apropiadamente el ensayo para el cual es seleccionado. Si se necesita un comité coordinador y/o investigadores coordinadores para ensayos multicéntricos, su organización y/o selección son responsabilidad del promotor.

6.6.2 Antes de llegar a un acuerdo con el investigador/institución para realizar un ensayo, el promotor debe facilitarle el protocolo y un Manual del Investigador actualizado y debe darles tiempo suficiente para que revise el protocolo y la información suministrada.

6.6.3 El promotor debe obtener el compromiso del investigador / institución para:

- Realizar el ensayo de acuerdo con las BPC, con los requisitos reguladores vigentes (ver 4.1.3) y con el protocolo facilitado por el promotor y aprobado por el CEIC/CER (ver 4.5.1);
- Cumplir con los procedimientos de registro/informe de datos;
- Permitir la monitorización, auditoria e inspección (ver 4.9.4) y

- Guardar los documentos esenciales relacionados con el ensayo hasta que el promotor informe al investigador/institución de que no se necesitan por mas tiempo (ver 4.9.4 y 5.5.12).

El promotor e investigador/institución deben firmar el protocolo, o un documento alternativo, para confirmar este acuerdo.

6.7 Asignación de las Obligaciones y Funciones

Previamente al inicio de un ensayo, el promotor debe definir, establecer y asignar todas las funciones y obligaciones relacionadas con el ensayo.

6.8 Indemnización a los Sujetos e Investigadores

6.8.1 Si lo establecen los requisitos reguladores vigentes, el promotor debe asegurar o indemnizar (cobertura legal y financiera) al investigador/institución contra reclamaciones surgidas del ensayo, excepto para aquellos daños surgidos por negligencia y/o mala práctica.

6.8.2 Los procedimientos del promotor deben cubrir los costos del tratamiento de los sujetos del ensayo, en caso de producirse daños derivados de éste, de acuerdo con los requisitos reguladores vigentes.

6.8.3 Cuando los sujetos del ensayo reciban indemnización, el método y la forma de compensación deben cumplir los requisitos reguladores vigentes.

6.9 Financiación

Los aspectos financieros del ensayo deben ser documentados en un contrato entre el promotor o su representante (OIC) y el investigador/institución.

6.10 Notificación/Solicitud a las Autoridades Reguladoras

Previo al inicio de un ensayo clínico, el promotor (o el promotor y el investigador), debe presentar a la autoridad reguladora nacional (CECMED), la documentación requerida para la aprobación del estudio, acorde con lo que se establece en los "Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos".

6.11 Confirmación de Revisión por el CEIC / CER

6.11.1 El promotor debe obtener del investigador / institución:

- El nombre y dirección de cada uno de los integrantes del CEIC/CER.
- Una declaración del CEIC/CER que confirme que está organizado y opera de acuerdo con la BPC y las leyes y normas reguladoras vigentes.
- Opinión favorable/aprobación del CEIC/CER documentada y, si lo requiere el promotor, una copia actualizada del protocolo, formulario de consentimiento informado, cualquier otra información escrita que se le facilite a los sujetos, procedimientos de reclutamiento de sujetos y documentos relacionados con la atención a los sujetos y cualquier otro documento que pueda haber solicitado el CEIC/CER.

6.11.2 Si el CEIC/CER condiciona su opinión favorable/aprobación a la realización de cambios en

cualquier aspecto del ensayo, tales como modificación del protocolo, formulario de consentimiento informado o cualquier otra información escrita que se le facilite a los sujetos y/u otros procedimientos, el promotor debe obtener del investigador/institución una copia de las modificaciones hechas y la fecha en que el CEIC/CER dio su opinión favorable/aprobación.

6.11.3 El promotor debe obtener del investigador /institución la documentación y las fechas de las nuevas aprobaciones/ nuevas evaluaciones con opinión favorable del CEIC/CER y de cualquier suspensión o retirada de opinión favorable / aprobación.

6.12 Información sobre el Producto en Investigación

6.12.1 Cuando se planifican los ensayos, el promotor debe asegurar que existen suficientes datos preclínicos sobre eficacia y seguridad y/o que existen ensayos clínicos que apoyan la aplicación en humanos por la vía, a las dosis, para la duración y en la población que van a ser estudiados en el ensayo

6.12.2 El promotor debe actualizar el Manual del Investigador a medida que esté disponible nueva información significativa (ver 8).

6.13 Producción, Empaque, Etiquetado y Codificación del Producto en Investigación

6.13.1 El promotor debe asegurarse de que el producto en investigación (incluyendo el producto de referencia, activo y placebo, si procede) tiene las características apropiadas para la fase de desarrollo del producto, es producido de acuerdo con las Buenas Prácticas de Producción (BPP) vigentes y está codificado y etiquetado de manera que proteja el ciego, si es pertinente. Además, el etiquetado debe cumplir los requisitos reguladores vigentes sobre el manejo de los medicamentos.

6.13.2 El promotor debe indicar, para el producto en investigación, las temperaturas adecuadas de almacenamiento, reconstitución de fluidos y procedimientos e instrumentos para la infusión del producto si los hubiera. Debe informar a todas las partes implicadas (monitores, investigadores, farmacéuticos, jefes de almacén) de estas indicaciones.

6.13.3 El producto en investigación debe estar empaquetado para prevenir la contaminación y el deterioro durante su transporte y almacenamiento según los requisitos reguladores vigentes sobre el manejo de los medicamentos.

6.13.4 En ensayos a ciegas, el sistema de codificación para el producto en investigación debe incluir un mecanismo que permita la identificación rápida del producto en caso de emergencia médica, pero que no permita roturas indetectables del cegaje.

6.13.5 Previo al uso de una nueva formulación en ensayos clínicos, o cuando se realizan cambios en la formulación del producto en investigación o de referencia durante el curso del desarrollo de la evaluación clínica, se debe disponer, de los resultados de cualquier estudio adicional del producto formulado (ej. Estabilidad, tasa de disolución, biodisponibilidad) que sean necesarios para evaluar cambios

podrían alterar significativamente el perfil farmacocinético, seguridad. Cuando ocurre algún cambio en la formulación durante la ejecución de un ensayo clínico deben presentar la autoridad reguladora la solicitud de modificación para su aprobación, como se establece en los requisitos reguladores vigentes.

6.14 Manejo del Producto en Investigación

6.14.1 El promotor es responsable del suministro al investigador/institución del producto en investigación. No debe entregarlo al investigador/institución hasta que obtenga las aprobaciones requeridas (opinión favorable/aprobación del CEIC/CER y aprobación de la autoridad reguladora).

6.14.2 El promotor debe asegurarse de que los procedimientos escritos incluyen las instrucciones que el investigador/institución debe seguir para el manejo y almacenamiento del producto en investigación y de la documentación relacionada. Los procedimientos deben dar las normas para que la recepción sea adecuada y segura, y para el manejo, almacenamiento, dispensación, recuperación del producto no utilizado por los sujetos y devolución al promotor del producto en investigación no utilizado (o disposición alternativa si el promotor lo autoriza y está de acuerdo con los requisitos reguladores vigentes).

6.14.3 El promotor debe:

- Asegurarse de que el investigador recibe a tiempo el producto en investigación.
- Mantener registros de los documentos de envío, recepción, disposición, devolución y destrucción de los productos en investigación (ver 8).
- Mantener un sistema para recuperar productos en investigación y documentar estas recuperaciones (ej. Retirada de productos deficientes, reclamación del producto después de la finalización del ensayo, reclamaciones de productos caducados).

6.14.4 El promotor tomará medidas para asegurar que el producto en investigación sea estable durante el período de uso.

6.14.5 El promotor debe mantener cantidades suficientes del producto en investigación utilizado en los ensayos para reconfirmar especificaciones, si ello es necesario, y mantener registros de las muestras de los lotes, los análisis y las características. En la medida en que la estabilidad lo permita, las muestras deben guardarse bien, hasta que se complete el análisis de los datos del ensayo o bien como indiquen los requisitos reguladores vigentes.

6.15 Acceso a los Documentos.

6.15.1 El promotor debe asegurarse de que en el protocolo o en otro acuerdo escrito quede especificado que el investigador/institución debe facilitar el acceso a los datos/documentos originales para la monitorización del ensayo, auditorías, revisiones del CEIC/CER e inspecciones reguladoras.

6.15.2 El promotor debe verificar que cada sujeto ha consentido por escrito el acceso directo a su historial médico original para la monitorización del ensayo, auditorías, revisiones del CEIC/CER e inspecciones reguladoras.

6.16 Información de Seguridad

6.16.1 El promotor es responsable de la evaluación de la seguridad del producto en investigación.

6.16.2 El promotor debe notificar rápidamente al investigador/institución implicados y a las autoridades reguladoras, los hallazgos que pudieran afectar negativamente a la seguridad de los sujetos, o a la realización del ensayo o bien pudieran alterar la opinión favorable/aprobación del CEIC/CER para continuar el ensayo.

6.17 Informes de Reacciones Adversas al Fármaco.

6.17.1 El promotor debe informar a todos los investigadores/instituciones a los CEICs/CERs, cuando sea necesario y a las autoridades reguladoras, de todas las reacciones adversas al fármaco que sean graves e inesperadas. Tales informes deben cumplir con los requisitos reguladores vigentes.

6.17.2 El promotor debe enviar a las autoridades reguladoras todos los informes periódicos y actualizaciones de seguridad, tal como establezcan los requisitos reguladores vigentes.

6.18 Monitorización

6.18.1 El propósito de la monitorización de un ensayo es verificar que:

- Los derechos y bienestar de los sujetos humanos están protegidos.
- Los datos informados en el ensayo son exactos, completos y verificables a partir de las fuentes originales.
- La conducción del ensayo observa el protocolo aprobado y sus enmiendas, las BPC y los requisitos reguladores vigentes.

6.18.2 Selección y Calificaciones de los Monitores

- Los monitores deben ser nombrados por el promotor
- Los monitores deben estar adecuadamente formados y tener el conocimiento científico y/o clínico necesario para controlar el ensayo adecuadamente. Sus calificaciones deben estar documentadas.
- Los monitores deben estar ampliamente familiarizados con el producto en investigación, el protocolo, el formulario de consentimiento informado y cualquier otra información escrita que sea facilitada a los sujetos, los PNOs del promotor, la BPC y los requisitos reguladores vigentes.

6.18.3 Alcance y Naturaleza de la Monitorización

El promotor debe asegurarse de que los ensayos están adecuadamente monitorizados. El promotor debe determinar el alcance apropiado y la naturaleza de la monitorización. La determinación de ésta, debe basarse en consideraciones tales como el objetivo, propósito, diseño, complejidad, cegaje, tamaño y variables del ensayo. En general, es necesaria la monitorización en el sitio del ensayo antes, durante y después del mismo. Sin embargo, en circunstancias excepcionales, el promotor puede determinar que la monitorización central, en unión con otros procedimientos

(tales como, la formación de los investigadores, reuniones con ellos, una extensiva guía escrita), pueden asegurar un desarrollo adecuado del ensayo de acuerdo las BPC. El muestreo estadístico controlado puede ser un método aceptable para seleccionar los datos que serán verificados.

6.18.4 Responsabilidades del Monitor

El monitor, de acuerdo con los requerimientos del promotor, debe asegurarse de que el ensayo se realiza y se documenta adecuadamente llevando a cabo las siguientes actividades:

- Actuar como la principal vía de comunicación entre el promotor y el investigador.
- Verificar que el investigador tiene las calificaciones y recursos adecuados (ver 4.1, 4.2, 5.6) y que siguen siendo adecuados mientras dura el ensayo. Verificar que las facilidades, incluyendo laboratorios, equipamiento y personal son apropiadas para la realización correcta y segura del ensayo y que siguen siendo así, mientras dura el ensayo.
- Verificar para el producto en investigación:
 - a) Que los tiempos de almacenamiento son aceptables y que los suministros son suficientes durante el ensayo.
 - b) Que el producto en investigación es suministrado sólo a los sujetos seleccionados y a las dosis especificadas en el protocolo.
 - c) Que a los sujetos se les proporcionan las instrucciones necesarias para el uso adecuado, manejo, almacenamiento y devolución del producto en investigación.
 - d) Que la recepción, uso y devolución del producto en investigación en los locales del ensayo están adecuadamente controlados y documentados.
 - e) Que la disposición del producto en investigación no utilizado en los centros del ensayo cumple con los requisitos de las regulaciones vigentes y está de acuerdo con el promotor.
- Verificar que el investigador sigue el protocolo aprobado y todas las enmiendas aprobadas, si las hubiere.
- Verificar que se obtuvo el consentimiento informado escrito de cada sujeto antes de la participación en el ensayo.
- Asegurar que el investigador recibe el Manual del Investigador actualizado, todos los documentos y todo el material necesario para que el ensayo se realice adecuadamente y de acuerdo con los requisitos reguladores vigentes.
- Asegurar que el investigador y su personal están adecuadamente informados del ensayo.
- Verificar que el investigador y su personal realizan las funciones específicas del ensayo de acuerdo con el protocolo y con cualquier otro acuerdo escrito entre el promotor y el investigador/institución y que no tiene delegadas estas funciones en individuos autorizados.
- Verificar que el investigador incluye sólo sujetos que cumplan los criterios de inclusión.
- Informar de la tasa de reclutamiento, cuando proceda.
- Verificar que se guardan los documentos originales y otros registros relacionados con el ensayo, que son fidedignos e íntegros y que están actualizados.
- Verificar que el investigador facilita todos los informes, notificaciones y formularios solicitados y que todos esos documentos son exactos e íntegros, están entregados en el plazo adecuado, son legibles, están fechados e identifican el ensayo.
- Comprobar la fiabilidad e integridad de las anotaciones hechas en el CRD contrastándolas con los documentos originales y con cualquier otro registro relacionado con el ensayo. El monitor debe verificar específicamente que:
 - a) Los datos requeridos por el protocolo son anotados con exactitud en el CRD y son consistentes con lo documentos originales.
 - b) Cualquier modificación en las dosis y/o terapia está documentada adecuadamente para cada uno de los sujetos del ensayo.
 - c) Los acontecimientos adversos, medicaciones concomitantes y enfermedades intercurrentes están anotados, de acuerdo con el protocolo, en el CRD.
 - d) Las visitas, pruebas y exámenes que no se han realizado constan claramente como tales en los CRDs.
 - e) Todos los abandonos y retiradas de los sujetos incluidos en el ensayo constan y son explicados en los CRDs.
- Informar al investigador de cualquier error, omisión o ilegalidad en las anotaciones del CRD. Debe asegurarse de que se han hecho las correcciones apropiadas y que constan la fecha, explicación (si es necesario) e iniciales del investigador o de un miembro del personal del ensayo que esté autorizado por el investigador para cambiar el CRD inicial. Esta autorización debe estar documentada.
- Determinar si todos los eventos adversos se comunican adecuadamente y en los períodos de tiempo requeridos por la BPC, el protocolo, el CEIC/CER, el promotor y los requisitos reguladores vigentes.
- Determinar si el investigador guarda los documentos esenciales (ver 8).
- Comunicar al investigador las desviaciones del protocolo, PNOs, BPC y requisitos reguladores vigentes y emprender las acciones apropiadas para prevenir la reaparición de las desviaciones detectadas.

6.18.6 Procedimientos de Monitorización.

El monitor debe seguir los PNOs establecidos por el promotor, así como aquellos procedimientos especificados por el mismo para la monitorización de un ensayo concreto.

6.18.7 Informe de la Monitorización:

- El monitor debe presentar un informe escrito al promotor después de cada visita al lugar del ensayo o después de cada comunicación relacionada con el ensayo.

- Los informes deben incluir la fecha, el lugar, el nombre del monitor y el nombre del investigador u otro individuo con el que se contacte.
- Los informes deben incluir un resumen de aquello que ha revisado el monitor y de los hallazgos, hechos significativos, desviaciones o deficiencias, conclusiones, acciones emprendidas o a ser emprendidas y/o acciones recomendadas para asegurar el cumplimiento.
- La revisión y seguimiento del informe de monitorización por parte del promotor, debe estar documentada por el representante designado por éste.

6.19 Auditoría.

Cuando el promotor realiza una auditoría, como aseguramiento de calidad, debe considerar:

- a) El propósito, el cual es independiente de una monitorización de rutina y de las funciones de control de calidad, debe evaluar la realización de un ensayo y el cumplimiento del protocolo, PNOs, BPC y requisitos reguladores vigentes.

6.19.1 Selección y Calificación de los Auditores.

- a) Seleccionar individuos que sean independientes de los sistemas/ensayos clínicos.
- b) Asegurarse de que los auditores estén calificados por formación y experiencia, para realizar la auditoría adecuadamente. Sus calificaciones deben estar documentadas.

6.19.2 Procedimientos de Auditoría

- a) Asegurarse de que la auditoría de los ensayos / sistemas clínicos se realiza según sus procedimientos escritos, sobre cómo auditar, dónde auditar, la frecuencia de las auditorías y la forma y contenido de los informes de auditoría.
- b) El plan de auditoría y los procedimientos para auditar un ensayo deben estar guiados por la importancia del ensayo en cuanto a datos a presentar a las autoridades reguladoras, el número de sujetos del ensayo, el tipo y la complejidad del ensayo, el nivel de riesgos para los sujetos del ensayo y cualquier problema que se identifique.
- c) Las observaciones y hallazgos del auditor deben documentarse.
- d) Las autoridades reguladoras pueden solicitar el acceso a un informe de auditoría caso cuando exista evidencia de un serio incumplimiento de las BPC o exista una demanda legal.
- e) Cuando sea requerido por la norma o ley pertinente, el promotor debe facilitar un certificado de auditoría.

6.20 Incumplimiento

6.20.1 El incumplimiento del protocolo, los PNOs, las BPC y/o los requisitos reguladores vigentes por parte de un investigador/institución o por los miembros del personal del

promotor debe conducir a una intervención, rápida, por parte del promotor, para asegurar el cumplimiento.

6.20.2 Si la monitorización y/o la auditoría identifican un incumplimiento serio y/o persistente por parte de un investigador/institución, el promotor debe retirar al investigador/institución del ensayo. Cuando se retira al investigador/institución debido a incumplimiento, el promotor debe notificarlo rápidamente a las autoridades reguladoras.

6.21 Finalización Prematura o Suspensión de un Ensayo.

Si el ensayo finaliza prematuramente o se suspende, el promotor debe informar rápidamente al investigador/institución y a las autoridades reguladoras de la finalización o suspensión y de la razón para ello. El promotor o investigador/institución debe informar rápidamente al CEIC/CER y facilitarle la razón de la finalización o suspensión, tal y como especifiquen los requisitos reguladores vigentes.

6.22 Ensayo Clínico/Informes del Estudio.

Tanto si se completa el ensayo como si finaliza prematuramente, el promotor debe asegurarse que los informes del ensayo clínico se prepararan y se facilitan a las autoridades reguladoras tal y como especifican los requisitos reguladores vigentes.

6.23 Ensayos Multicéntricos

Para los ensayos multicéntricos, el promotor debe asegurarse de que:

- a) Todos los investigadores realizan el ensayo con estricto cumplimiento del protocolo acordado con el promotor y, con las autoridades reguladoras, así como con la opinión favorable/aprobación del CEIC/CER.
- b) Los CRDs están diseñados para recoger los datos requeridos en todos los sitios clínicos del ensayo multicéntrico. Para aquellos investigadores que recogen datos adicionales, se deben facilitar CRDs complementarios diseñados para esto.
- c) Las responsabilidades de los investigadores coordinadores y de los otros investigadores participantes se documenten antes del inicio del ensayo.
- d) Todos los investigadores deben recibir instrucciones sobre cómo seguir el protocolo, cómo evaluar los hallazgos clínicos y de laboratorio de manera uniforme y cómo completar los CRDs.
- e) Se facilita la comunicación entre investigadores.

7 PROTOCOLO DEL ENSAYO CLINICO Y ENMIENDAS AL PROTOCOLO

El protocolo de un ensayo debe incluir, en forma general los siguientes puntos. Sin embargo, se puede facilitar información específica del sitio del ensayo en páginas separadas del protocolo o en un contrato separado y parte de información enumerada a continuación puede estar

contenida en otros documentos a los que haga referencia el protocolo, tales como el Manual del Investigador.

7.1 Información General

7.1.1 Título del protocolo, número de identificación del protocolo y fecha. Cualquier enmienda debe llevar también el número de enmienda y la fecha.

7.1.2 Nombre y Dirección del promotor y monitor (si es diferente del promotor)

7.1.3 Nombre y título de la persona autorizada por el promotor para firmar el protocolo y las enmiendas al protocolo

7.1.4 Nombre y título del investigador responsable de la realización del ensayo y la dirección y número de teléfono del lugar del ensayo.

7.1.5 Nombre, título, dirección y número de teléfono del médico/ estomatólogo calificado responsable de las decisiones médicas relacionadas con el lugar del ensayo (si no coincide con el investigador).

7.1.6 Nombre y dirección del laboratorio clínico y otros departamentos médicos y/o técnicos y/o instituciones implicadas en el ensayo.

7.2 Antecedentes

7.2.1 Nombre y descripción del producto en investigación.

7.2.2 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.

7.2.3 Resumen de los riesgos y beneficios potenciales y conocidos, si los hay, para sujetos humanos.

7.2.4 Descripción y justificación de la vía de administración, dosificación y períodos de tratamiento.

7.2.5 Notificación de que el ensayo será realizado de acuerdo con el protocolo, la BPC y los requisitos reguladores vigentes.

7.2.6 Descripción de la población a ser estudiada.

7.2.7 Referencias de la literatura y datos que sean relevantes para el ensayo y que facilitan antecedentes sobre el mismo.

7.3 Objetivos del Ensayo y Propósito

Una descripción detallada de los objetivos y del propósito del ensayo. Planteamiento de la hipótesis de trabajo, cuando proceda

7.4 Diseño del Ensayo

La integridad científica del ensayo y la credibilidad de los datos obtenidos en el mismo depende sustancialmente del diseño del ensayo y debe incluir:

7.4.1 Descripción de las variables primarias y secundarias, si las hubiera, que se medirán durante el ensayo.

7.4.2 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 fases.

7.4.3 Una descripción de las medidas tomadas para minimizar/evitar el sesgo, tales como la aleatorización y el enmascaramiento.

7.4.4 Una descripción del tratamiento a utilizar en el ensayo y de la dosificación del producto en investigación y de referencia. También incluye la descripción de la forma farmacéutica, empaquetado y etiquetado del producto en investigación y de referencia.

7.4.5 Descripción de la secuencia y duración de todos los períodos del ensayo, incluyendo el seguimiento, si lo hubiere.

7.4.6 Una descripción de las reglas u criterios para detener alguna parte del ensayo, el ensayo completo o retirar a un sujeto del ensayo.

7.4.7 Procedimientos para el recuento del producto en investigación, incluyendo el placebo y el producto de referencia, si lo hubiere.

7.4.8 La identificación de cualquier dato que deba ser recogido directamente en los CRDs y debe ser considerado dato original (cuando no exista registro escrito o automatizado previo de los datos).

7.5 Selección y Retirada de los Sujetos

7.5.1 Criterios Diagnósticos

7.5.2 Criterios de inclusión de los sujetos

7.5.3 Criterios de exclusión de los sujetos

7.5.4 Criterios y procedimientos de retirada de los sujetos (esto es, finalizar el tratamiento con un producto en investigación) especificando:

- Cuándo y cómo se retiraran los sujetos del ensayo
- Tipo de datos que se recogerán de estos sujetos y el calendario de recogida
- Si y cómo son reemplazados los sujetos
- Seguimiento para los sujetos que abandonan el ensayo.

7.6 Tratamiento de los sujetos

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

7.6.2 La medicación o tratamiento permitidos y no permitidos antes y/o durante el ensayo.

7.6.3 Procedimientos para monitorizar el cumplimiento por parte del sujeto.

7.7 Evaluación de Eficacia

7.7.1 Especificación de los parámetros de eficacia

7.7.2 Métodos y calendario para evaluar, recoger y analizar parámetros de eficacia

7.8 Evaluación de la Seguridad

7.8.1 Especificación de los parámetros de seguridad

7.8.2 Métodos y calendario para evaluar, recoger y analizar parámetros de seguridad

7.8.3 Procedimientos para registrar y comunicar acontecimientos adversos y enfermedades intercurrentes y para facilitar informes sobre los mismos.

7.8.4 Tipo y duración del seguimiento de los sujetos después de los acontecimientos adversos.

7.9 Estadística

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

7.9.2 Número previsto de sujetos que se incluirán. En ensayos multicéntricos, debe especificarse el número previsto de sujetos a incluir en cada lugar en que se realice el ensayo. Razones para la elección del tamaño de la muestra, incluyendo reflexiones (o cálculos) sobre el impacto del ensayo y la justificación clínica.

7.9.3 Nivel de significación que se va a usar.

7.9.4 Criterios para la finalización del ensayo.

7.9.5 Procedimientos para explicar los datos perdidos, inusuales y falsos.

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

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

7.10 Acceso Directo a los Datos/Documentos Originales

El promotor debe especificar en el protocolo o en otro contrato escrito que el investigador/institución permitirá las monitorizaciones, auditorías, revisiones del CEIC/CER e inspecciones reguladoras relacionadas con el ensayo, facilitando el acceso directo a los documentos/datos originales.

7.11 Control y Aseguramiento de la calidad

Se establecerán las instrucciones, consideraciones prácticas y frecuencia para la ejecución del Programa de monitoreo y de auditorías a los sitios de la investigación, así como los

principales aspectos a controlar en las visitas de Chequeo y Control de Calidad de la ejecución del ensayo.

7.12 Ética

Serán enunciadas las consideraciones éticas del ensayo por medio de:

- 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 a 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.
- Justificación del diseño del ensayo con 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.
- Revisiones y aprobaciones del protocolo del ensayo por parte del Comité de Revisión y Ética y/o Comité de Ética en la Investigación Científica y Autoridad Reguladora de Medicamentos (CECMED).
- Preparación del personal y actitud a seguir ante las emergencias médicas, posibilidad de contacto continuo de los sujetos con el investigador, su equipo o los monitores.
- Responsabilidades éticas de todos los participantes en la investigación. En caso de que el ensayo se realice en niños, ancianos, embarazadas o sectores desprotegidos, se puntualizarán las consideraciones éticas al respecto y la justificación del ensayo para esos casos.
- Se señalará que el ensayo clínico será conducido de acuerdo con todo lo establecido en la última revisión de la Declaración de Helsinki (Somerset West, República de Sudáfrica, Octubre de 1996).
- Información 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).
- Se especificará que se informará a los sujetos sobre la confidencialidad de la información y datos de su identidad y ésta información sólo podrá ser revisada por el personal autorizado durante las visitas de chequeo y de control de la calidad o en caso de reacción adversa grave inesperada.

7.13 Manejo de Datos y custodia de Registro

7.13.1 Se especificarán los procedimientos para el manejo automatizado de la información registrada en los Cuadernos de Recogida de Datos (entrada doble de datos, procedimientos para la comparación y la limpieza de las Bases de Datos, sistemas a utilizar).

7.13.2 Se proporcionarán instrucciones para el archivo de toda la documentación del ensayo: archivo de la documentación e información registrada en el sitio de la investigación, archivo de la información registrada y toda la documentación (incluyendo la automatizada) en el Centro Promotor y/o OIC; así como las condiciones para el almacenamiento y el acceso a los mismos.

7.14 Recursos Materiales y Financiación

7.14.1 Se relacionarán todos los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo la investigación, indicándose particularmente aquellos que son indispensables y que no se encuentran habitualmente disponibles en las unidades hospitalarias.

7.14.2 La financiación debe contemplarse en un contrato aparte.

7.15 Política de Publicaciones

7.15.1 Debe describirse la política de publicaciones al concluir el estudio, si no se contempla en un contrato aparte.

8 MANUAL DEL INVESTIGADOR

8.1 Introducción

El Manual del Investigador (MI) es una recopilación de los datos clínicos y no clínicos sobre los productos en investigación que son relevantes para el estudio del producto en sujetos humanos. Su propósito es suministrar a los investigadores y a otros individuos implicados en el ensayo la información que facilite la comprensión y/o la base de muchos de los puntos clave establecidos en el protocolo, además de su cumplimiento, tales como dosis, intervalos entre dosis, métodos de administración y procedimientos de monitorización y seguridad.

El MI también facilita un mayor soporte para el manejo clínico de los sujetos del estudio durante el curso de un ensayo clínico. La información debe presentarse de forma concisa, simple, objetiva, equilibrada y no promocional, de modo que permita al clínico o potencial investigador comprenderla y hacer su propia y no sesgada evaluación de la relación riesgo-beneficio existente en el ensayo propuesto. Por esta razón, generalmente, en la edición del MI debe participar un médico calificado, aunque los contenidos del MI deben ser aprobados por las disciplinas que generaron los datos descritos.

Esta guía indica la información mínima que debe incluirse en un MI y las orientaciones sobre su formato. Es previsible que varíe el tipo de información disponible y su extensión, con el nivel de desarrollo del producto en investigación. Puede no ser necesario un MI extenso si el producto en investigación está comercializado y su farmacología es ampliamente comprendida por los médicos. Cuando lo permitan las autoridades reguladoras, un manual con la información básica del producto, un prospecto o un etiquetado pueden ser una alternativa apropiada, ya que incluyen una información detallada, actualizada y comprensible de todos los aspectos de un producto en investigación que pueden ser de importancia para el investigador. Si un producto comercializado se está estudiando para un nuevo uso (o sea, una nueva indicación), se debe preparar un MI específico para este nuevo uso. El MI debe ser revisado, al menos, anualmente y cuando sea necesario según los procedimientos escritos del promotor. Puede ser conveniente una revisión más frecuente dependiendo de la fase de desarrollo y de la generación de nueva información relevante. Sin embargo, de acuerdo con la Buena Práctica Clínica, la nueva información relevante puede ser tan importante que deba comunicarse a los investigadores y posiblemente al CEIC/CER y/o autoridades reguladoras antes de ser incluida en el MI revisado.

Generalmente, el promotor es el responsable de suministrar un MI actualizado a los investigadores y los investigadores son responsables de suministrar el MI actualizado al CEIC/CER responsable. En el caso de un ensayo en que el promotor sea el investigador, él mismo deberá determinar si el fabricante dispone de un manual. Si el producto en investigación es suministrado por el promotor-investigador, entonces él debe facilitar la información necesaria al personal del ensayo. En los casos en que no sea práctico preparar un MI formal, el promotor-investigador debe incluir en el protocolo del ensayo, como sustituto, una sección que informe ampliamente sobre los antecedentes del producto y que contengan la información mínima actualizada descrita en esta guía.

8.2 Consideraciones generales.

El MI debe incluir:

8.2.1 Página del Título

Esta debe contener el nombre del promotor, la identidad de cada producto en investigación (esto es, número de investigación, nombre químico o genérico aprobado, y nombre comercial si está legalmente permitido y lo desea el promotor) y la fecha de la edición. Se sugiere también que conste el número de edición que reemplaza. Se da un ejemplo en el Apéndice 1.

8.2.2 Declaración de Confidencialidad

El promotor puede incluir una declaración de confidencialidad, indicando al investigador/receptor que debe tratar el MI como un documento confidencial para la exclusiva información y uso por parte del equipo investigador y del CEIC/CER.

8.3 Contenido del Manual del Investigador

El MI debería contener las siguientes secciones, cada una con referencias a la literatura cuando sea adecuado.

8.3.1 Tabla de contenidos

Se recogen los principales tópicos a describir

8.3.2 Resumen

Debe constar un breve resumen (que no exceda de 2 páginas, preferiblemente) destacando la información física, química, farmacéutica, farmacológica, toxicológica, metabólica y clínica significativa y disponible que sea relevante para la fase de desarrollo clínico del producto en investigación.

8.3.3 Introducción

Debe existir una breve introducción que contenga el nombre químico del producto en investigación (así como el genérico y comercial cuando el producto esté aprobado), todos los componentes activos, la clase farmacológica del producto en investigación y la posición que se espera que ocupe en esta clase (p. ej. Ventajas), la razón para realizar investigación con el producto y sus presuntas indicaciones profilácticas, terapéuticas y diagnósticas. Finalmente, la introducción debe indicar el método general a seguir en la evaluación del producto en investigación.

8.3.4 Propiedades Físicas, Químicas y Farmacéuticas y Formulación.

Se debe facilitar una descripción de las sustancias que contengan el producto en investigación (incluyendo su fórmula química y/o estructura) y un breve resumen de las propiedades físicas, químicas y farmacéuticas relevantes.

Con la finalidad de que se puedan tomar unas medidas de seguridad adecuadas durante el curso del ensayo, se debe facilitar una descripción de la formulación que se usará, incluyendo los excipientes, y debe justificar si es clínicamente relevante. También se deben dar instrucciones sobre el almacenamiento y manejo de las formas farmacéuticas.

Se deben mencionar cualquier similitud estructural con otros compuestos conocidos.

8.3.5 Estudios no clínicos.

Introducción

Se deben facilitar, en forma de resumen, los resultados de todos los estudios relevantes sobre farmacología no clínica, toxicología, farmacocinética y metabolismo del producto en investigación. Este resumen debe contener la metodología utilizada, los resultados, la relevancia de los hallazgos para la terapéutica investigada y los posibles efectos adversos o indispensables en humanos.

La información facilitada puede incluir los siguientes puntos, si se conocen o se dispone de ellos:

- Especies estudiadas
- Número y sexo de animales de cada grupo
- Dosificación (p ej. Miligramos/kilogramos (mg/Kg))
- Intervalo entre dosis
- Vía de administración
- Duración de la dosificación
- Información sobre la distribución sistemática
- Duración del seguimiento posterior a la exposición
- Resultados, incluyendo los siguientes aspectos:
 - a) Naturaleza y frecuencia de los efectos farmacológicos o tóxicos
 - b) Severidad o intensidad de los efectos farmacológicos o tóxicos
 - c) Tiempo transcurrido hasta el inicio de los efectos
 - d) Reversibilidad de los efectos
 - e) Duración de los efectos
 - f) Respuesta a la dosis

En la medida de lo posible, se deben utilizar listados / tablas para que la presentación sea lo más clara posible.

Las siguientes secciones deben discutir los hallazgos más importantes de estos estudios, incluyendo la dosis a la que aparecen los efectos observados, la relevancia para los humanos y cualquier aspecto que deba ser estudiado en humanos. Si es pertinente, se deben comparar los hallazgos en la misma especie animal sobre dosis efectiva y no tóxica (esto es, se debe discutir el índice terapéutico). Se debe evaluar la relevancia de esta información para determinar la dosis propuesta en humanos.

Cuando sea posible, las comparaciones deben hacerse en términos de niveles sangre/tejido más que sobre la base de una relación mg/kg.

a) Farmacología no clínica

Se debe incluir un resumen de los aspectos farmacológicos del producto en investigación y, cuando sea apropiado, de sus metabolitos significativos estudiados en animales. Este resumen debe incorporar estudios que evalúen la actividad terapéutica potencial (ej. Modelos de eficacia, unión a receptores y especificidad) así como aquellos que evalúen la seguridad (ej. Estudios especiales que evalúen las acciones farmacológicas que difieren de los efectos terapéuticos deseados).

b) Farmacocinética y Metabolismo del Producto en Animales.

Se debe proporcionar un resumen de la farmacocinética, transformación y disposición del producto en investigación en todas las especies estudiadas. La discusión de los hallazgos debe dirigirse a la absorción y a la biodisponibilidad local y sistemática del producto y sus metabolitos, así como a su relación con los hallazgos farmacológicos en la especie animal.

c) Toxicología

Se debe exponer un resumen de los efectos toxicológicos hallados en estudios relevantes realizados en diferentes especies animales bajo los siguientes encabezados, cuando sea pertinente.

- Dosis única
- Dosis repetida
- Carcinogenicidad
- Estudios especiales (por ejemplo: Irritabilidad y sensibilización)
- Toxicidad reproductiva
- Genotoxicidad (mutagenicidad)

8.3.6 Efectos en Humanos

Introducción

Se debe facilitar una amplia información sobre los efectos conocidos que tenga el producto en investigación en humanos, incluyendo información sobre farmacocinética, metabolismo, farmacodinámica, respuesta a la dosis, seguridad, eficacia y otras actividades farmacológicas. Cuando sea posible, se debe facilitar un resumen de cada ensayo clínico completado. También, se debe dar información sobre los resultados observados al usar el producto en investigación en circunstancias ajenas a los ensayos clínicos, tal como puede ser la experiencia obtenida durante la comercialización.

- Farmacocinética y Metabolismo del Producto en Humanos
- Seguridad y Eficacia
- Experiencia de Comercialización

8.3.7 Resumen de Datos y Guía para el investigador

Esta sección, cuando sea posible, deberá proporcionar una discusión global de los datos clínicos y no clínicos y deberá resumir la información de varias fuentes sobre diferentes aspectos del o de los productos en investigación. De esta forma, el investigador puede ser provisto de la interpretación más informativa de los datos disponibles y de una evaluación de las implicaciones de la información para futuros estudios clínicos.

El objetivo global de esta sección es proporcionar al investigador un claro entendimiento de los posibles riesgos y reacciones adversas así como de las pruebas, observaciones y precauciones específicas que pudieran necesitarse en un estudio clínico. Este entendimiento deberá basarse en la información física, química, farmacéutica, farmacológica, toxicológica y clínica disponible sobre el o los productos de investigación. También se le deberán dar lineamientos para el reconocimiento y tratamiento de una posible sobredosis y reacciones adversas basados en la experiencia previa en humanos y en la farmacología del producto en investigación.

8.3.8 MANUAL DEL INVESTIGADOR

- Número de Edición:
- Fecha de Edición:
- Reemplaza a la Edición Previa Número:
- Fecha de salida:

9. DOCUMENTOS ESENCIALES PARA LA CONDUCCION DE UN ESTUDIO CLINICO

Los documentos esenciales pueden ser de tres tipos:

- Antes de que se inicie el estudio
- Durante la conducción clínicas del estudio
- Después de completar o terminar el estudio

Los expedientes maestros del estudio deberán establecerse al inicio del mismo y el cierre del estudio puede realizarse ha revisado y confirmado que todos los documentos necesarios están en los archivos apropiados.

ANEXO 1

CÓDIGO DE NUREMBERG TRIBUNAL INTERNACIONAL DE NUREMBERG, 1947

Experimentos médicos permitidos.

Son afortunadas las pruebas que demuestran que algunos tipos de experimentos médicos en seres humanos, cuando se mantienen dentro de los límites bien definidos, satisfacen generalmente- la ética de la profesión médica. Los protagonistas de la práctica de experimentos en humanos justifican sus puntos de vista basándose en que tales experimentos dan resultados provechosos para la sociedad, que no pueden ser procurados mediante otros métodos de estudio. Todos están de acuerdo, sin embargo, en que deben conservarse ciertos principios básicos para poder satisfacer conceptos morales, éticos y legales:

1. El consentimiento voluntario del sujeto humano es absolutamente esencial. Esto quiere decir que la persona implicada debe tener capacidad legal para dar su consentimiento; que debe estar en una situación tal que pueda ejercer su libertad de escoger, sin la intervención de cualquier elemento de fuerza, fraude, engaño, coacción o algún otro factor coercitivo o coactivo; y que debe tener el suficiente conocimiento y comprensión del asunto en sus distintos aspectos para poder tomar una decisión consciente. Esto último requiere que antes de aceptar una decisión afirmativa del sujeto que va a ser sometido al experimento hay que explicarle la naturaleza, duración y propósito del mismo, el método y las formas mediante las cuales se

llevará a cabo, todos los inconvenientes y riesgos que pueden presentarse, y los efectos sobre su salud o persona que puedan derivarse de su participación en el experimento.

El deber y la responsabilidad de determinar la calidad del consentimiento recaen en la persona que inicia, dirige o implica a otro en el experimento. Es un deber personal y una responsabilidad que no pueden ser delegada con impunidad a otra persona.

2. El experimento debe realizarse con la finalidad de obtener resultados fructíferos para el bien de la sociedad que no sean asequible mediante otros métodos o medios de estudio, y no debe ser de naturaleza aleatoria o innecesaria.
3. El experimento debe diseñarse y basarse en los resultados obtenidos mediante la experimentación previa con animales y el pleno conocimiento de la historia natural de la enfermedad o del problema en estudio, de modo que los resultados anticipados justifiquen la realización del experimento.
4. El experimento debe ser conducido de manera tal que evite todo sufrimiento o daño innecesario físico o mental.
5. No debe realizarse experimento alguno cuando hay una razón *a priori* para suponer que puede ocurrir la muerte o una lesión irreparable, excepto, quizás, en los experimentos en los que los médicos investigadores son también sujetos de experimentación.
6. El riesgo tomado no debe excederse nunca el determinado por la importancia humanitaria del problema que ha de resolver el experimento.
7. Se deben tomar las precauciones adecuadas y disponer de remotas de lesión, incapacidad o muerte.
8. El experimento debe ser conducido únicamente por personas científicamente calificadas. En todas las fases del experimento se requiere la máxima precaución y capacidad técnica de los que lo dirigen o toman parte en el mismo.
9. Durante el curso del experimento el sujeto humano debe tener la libertad de poder finalizarlo si llega a un estado físico o mental en el que la continuación del experimento le parece imposible.
10. En cualquier momento durante el curso del experimento el científico que lo realiza debe estar preparado para interrumpirlo si tiene razones para creer- en el ejercicio de su buena fe, habilidad técnica y juicio cuidadoso- que la continuación del experimento puede provocar lesión, incapacidad o muerte al sujeto en experimentación.

(Traducción adaptada de Mainetti, J.A Ética médica. La Plata, Argentina, Quirón, 1989. cotejado con el originales en inglés publicado en Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10, Vol.2. Washington, DC, US Government printing Office, 1949,pp 181-182.)

ANEXO 2
DECLARACIÓN DE HELSINKI
RECOMENDACIONES PARA GUIAR A LOS
MÉDICOS EN LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN
SERES HUMANOS.

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964) revisada por la 29ª Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35ª Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ª Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, 1989)

INTRODUCCIÓN

La misión del médico es velar por la salud de la humanidad. Sus conocimientos y su conciencia deben dedicarse a la realización de esta misión.

La declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial señalada el deber del médico con las palabras “velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente”, y en el Código Internacional de Ética Médica se declara que:

“El médico debe actuar solamente en interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la fortaleza mental y física de aquel”.

El propósito de la investigación biomédica en seres humanos debe ser mejorar los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y preventivos y la comprensión de la etiología y la patogenia de las enfermedades.

En la práctica actual de la medicina, la mayor parte de los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y preventivos involucran riesgos: esto se aplica especialmente a la investigación biomédica.

El progreso de la medicina se basa sobre investigaciones que, en último término, deben incluir la experimentación en seres humanos.

En el campo de la investigación biomédica debe hacerse una distinción fundamental entre la investigación médica cuyo fin es esencialmente diagnóstico o terapéutico para un paciente, y la investigación médica cuyo objetivo esencial es puramente científico y que no tiene valor diagnóstico o terapéutico directo para la persona sujeta a la investigación.

Durante la investigación debe darse especial atención a factores que puedan afectar el ambiente. Debe respetarse el bienestar de los animales utilizados en la experimentación.

Como ampliar los conocimientos científicos y aliviar el sufrimiento de la humanidad es esencial que los resultados de los experimentos de laboratorios se apliquen a sujetos humanos, la Asociación Médica Mundial ha redactado las siguientes recomendaciones como guía para los médicos dedicados a la investigación biomédica en seres humanos. Estas recomendaciones se reconsiderarán en el futuro. Debe subrayarse que las normas aquí descritas son solo una guía para los médicos de todo el mundo. Los médicos no están exentos de las responsabilidades penales, civiles y ética bajo la ley de sus propios países.

I. Principios Básicos

1. La investigación biomédica en seres humanos debe concordar con los principios científicos generalmente aceptados y debe basarse en experimentos de Laboratorio y en animales, bien realizados, así como en un conocimiento profundo de la literatura científica pertinente.
2. El diseño y la ejecución de cada procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental que se remitirá para consideración, comentarios y asesoramientos a un comité independiente del investigador y de la entidad patrocinadora, con la condición de que dicho comité se ajuste a las leyes y reglamentos del país en el que se lleve a cabo el experimento.
3. La investigación biomédica en seres humanos debe ser realizada solo por personas científicamente calificadas bajo la supervisión de un profesional médico clínicamente competente. La responsabilidad respecto al sujeto humano debe siempre recaer sobre una persona médicamente calificada, nunca sobre el individuo sujeto a la investigación, aunque haya otorgado su conocimiento.
4. La investigación biomédica en seres humanos no puede realizarse legítimamente a menos que la importancia de su objetivo esté en proporción con el riesgo que corre el sujeto de experimentación.
5. Cada proyecto de investigación biomédica en seres humanos debe ser precedido por una valoración cuidadosa de los riesgos predecibles para el individuo frente a los posibles beneficios para él o para otros. La preocupación por el interés del individuo debe prevalecer siempre sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
6. Siempre debe respetarse el derecho a la integridad del ser humano sujeto a la investigación y deben adoptarse toda clase de precauciones para guardar la intimidad del individuo y reducir al mínimo el efecto de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.
7. Los médicos deben abstenerse de realizar proyectos de investigación en seres humanos cuando los riesgos inherentes a la investigación sean imprevisibles. Igualmente deberán interrumpir cualquier experimento cuando se compruebe que los riesgos son mayores que los posibles beneficios.
8. Al publicar los resultados de su investigación, el médico tiene la obligación de respetar su exactitud. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para publicación.

Cualquier investigación en seres humanos debe ser precedida por información adecuada a cada participante potencial de los objetivos, métodos, posibles beneficios, riesgos previsibles e incomodidades que el experimento puede implicar. Cada una de estas personas debe ser informada de

que tiene libertad para no participar en el experimento y para anular en cualquier momento su consentimiento. Solo entonces deberá ser solicitado por el médico el consentimiento voluntario y consciente del individuo, preferiblemente escrito

9. Al obtener el consentimiento informado del individuo para el proyecto de investigación, el médico debe ser especialmente cauto respecto a que esa persona se halle en una situación de dependencia hacia él o dé el consentimiento bajo coacción. En tal caso deberá obtener el consentimiento otro médico que no este implicado en la investigación y que sea completamente ajeno a la relación oficial.
10. El consentimiento informado debe darlo el autor legal en caso de incapacidad jurídica, o un pariente responsable en caso de incapacidad física o mental o cuando el individuo sea menor de edad, según las disposiciones legales nacionales en cada caso. Cuando el menor de edad pueda en efecto dar su consentimiento, habrá que obtener este además del consentimiento del tutor legal.
11. El protocolo de la investigación debe contener siempre una mención de las consideraciones éticas dadas al caso y debe indicar que se ha cumplido con los principios enunciados en esta Declaración.

II. Investigación médica asociada a la atención profesional (investigación clínica)

1. Durante el tratamiento de un paciente, el médico debe tener libertad para utilizar un nuevo método diagnóstico o terapéutico si en su opinión de esperanzas de salvar la vida, restablecer la salud o mitigar el sufrimiento.
2. Los posibles beneficios, riesgos e incomodidades de un nuevo método deben ser evaluados en relación con las ventajas de los mejores métodos diagnósticos o terapéuticos disponibles.
3. En cualquier investigación médica, cada paciente-incluidos los del grupo testigo, si lo hay- debe contar con los mejores métodos diagnósticos y terapéuticos disponibles.
4. La negativa de un paciente a participar en una investigación no debe interferir jamás en la relación médico- paciente.
5. Si el médico considera esencial no obtener el consentimiento informado deberá expresar las razones específicas para este propósito en el protocolo que se transmitirá al comité independiente (1,2).
6. El médico puede combinar la investigación médica con la atención profesional a fin de alcanzar nuevos conocimientos médicos, pero solo en la medida que la investigación se justifique por su posible valor diagnóstico o terapéutico para el paciente.

III. Investigación biomédica no terapéutica en seres humanos (investigación biomédica no clínica)

1. En la aplicación puramente científica de la investigación médica en seres humanos, el deber del médico es seguir siendo el protector de la vida y la salud de individuo sujeto a la investigación biomédica.
2. Los individuos deben ser voluntarios en buena salud o pacientes cuyas enfermedades no se relacionen con el diseño experimental.
3. El investigador o el equipo de investigadores debe interrumpir la investigación si piensa que, de continuarla, pueda ser perjudicial para el individuo.
4. En la investigación en seres humanos, los intereses de la ciencia y de la sociedad no pueden anteponerse al bienestar del individuo.

(Traducción de la redacción del Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana a partir del original en inglés)