



GUÍA PARA LAS BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

Guías Tripartitas Harmonizadas
Conferencia Internacional de Harmonización
CPMP/ICH/135/95
ICH Tópico E 6

Fecha para inicio de operación

17 Enero 1997

TABLA DE CONTENIDO

Tabla de contenido.....	1
Introducción.....	2
1. Glosario.....	2
2. Principios de GCP/ICH.....	10
3. Comité Institucional de Revisión / Comité Independiente de Ética (IRB/IEC)	12
4. Investigador.....	15
5. Patrocinador.....	26
6. Protocolo de Estudio Clínico y Enmiendas al Protocolo.....	40
7. Folleto del Investigador	45
8. Documentos Esenciales Para la Conducción de un Estudio Clínico	52

**Traducción: Dra. Merced Velázquez
Dra. Elsa Arias**

Unidad de Investigación en Salud de Chihuahua, SC

INTRODUCCIÓN

Las Buenas Prácticas Clínicas (GCP) son un estándar internacional de calidad ética y científica para el diseño, conducción, registro y reporte de ensayos que involucran la participación de sujetos humanos. El apego a este estándar asegura al público que los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos de estudio están protegidos, de acuerdo con los principios que tienen su origen en la Declaración de Helsinki y que los datos del ensayo clínico son creíbles.

El objetivo de estas GCP de la Conferencia Internacional de Harmonización (ICH) es proporcionar un estándar unificado para la Unión Europea (EU), Japón y Estados Unidos para facilitar la aceptación mutua de datos clínicos por las autoridades regulatorias en estas jurisdicciones.

La guía se desarrolló de acuerdo a las buenas prácticas clínicas actuales de la EU, Japón y los Estados Unidos, así como aquellas de Australia, Canadá, los países Nórdicos y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Las guías deben seguirse cuando se generan datos de ensayos clínicos que se intentan someter a las autoridades regulatorias.

Los principios establecidos en estas guías también pueden ser aplicados a otras investigaciones clínicas que pueden tener impacto en la seguridad y bienestar de sujetos humanos.

1. GLOSARIO

1.1 Reacción Adversa a Droga (ADR)

En la experiencia clínica previa a la aprobación con un nuevo producto medicinal o sus nuevos usos, particularmente cuando la dosis terapéutica no puede ser establecida: todas las respuestas nocivas y no intencionadas a un producto medicinal relacionadas a cualquier dosis deben ser consideradas reacciones adversas a la droga. La frase respuesta a un producto medicinal significa que la relación causal entre un producto medicinal y un evento adverso es al menos una posibilidad razonable, Ej., que la relación no puede ser excluida.

Respecto a los productos medicinales vendidos: una respuesta nociva e inesperada a una droga y que ocurre a dosis normalmente utilizadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades o para modificación de funciones fisiológicas.

1.2 Evento Adverso (AE)

Cualquier ocurrencia médica desfavorable en un paciente o sujeto de investigación clínica al que se le administró un producto farmacéutico y la cual no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Un AE puede por tanto ser cualquier signo desfavorable o inesperado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un producto medicinal (de investigación), esté o no relacionado al mismo.

1.3 Enmiendas (al protocolo)

Véase Enmiendas al Protocolo.

1.4 Requerimientos Regulatorios Aplicables

Cualquier ley y regulación orientada a la conducción de ensayos clínicos de productos de investigación.

1.5 Aprobación (en relación a Comités Institucionales de Revisión)

La decisión afirmativa del Comité Institucional de Revisión (IRB) de que el ensayo clínico ha sido revisado y puede ser realizado en la institución / sitio con las restricciones del IRB, la institución, las GCP y los requerimientos regulatorios aplicables.

1.6 Auditoría

Una revisión sistemática e independiente de las actividades y documentos relacionados al estudio para determinar si las actividades fueron conducidas y los datos fueron registrados, analizados y reportados exactamente de acuerdo al protocolo, a los procedimientos estándar de operación del patrocinador (SOPs), a las GCP y a los requerimientos regulatorios aplicables.

1.7 Certificación de Auditoría

Una declaración de confirmación por el auditor de que la auditoría se ha realizado.

1.8 Reporte de Auditoría

Una evaluación escrita por el auditor del patrocinador, de los resultados de la auditoría.

1.9 Auditoría de Rastreo

Documentación que permite la reconstrucción del curso de los eventos.

1.10 Cegado /Enmascaramiento

Procedimiento en el que una o más partes del estudio ignora el o los tratamientos asignados. Cegado simple se refiere al desconocimiento del sujeto y doble ciego se refiere a que ni el sujeto, ni los investigadores, monitores y en algunos casos analistas de datos desconocen el tratamiento asignado.

1.11 Formato de Reporte de Caso (CRF)

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

1.12 Estudio o Ensayo Clínico

Cualquier investigación en sujetos humanos, orientada a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o fármaco-dinámicos de un producto de investigación; y/o a identificar cualquier reacción adversa a un producto de investigación, y/o estudiar su absorción, distribución, metabolismo y excreción con el objeto de comprobar su seguridad y/o eficacia. Los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos.

1.13 Reporte de Estudio o Ensayo Clínico

Descripción escrita de un estudio/ensayo de cualquier agente terapéutico, profiláctico o diagnóstico conducido en sujetos humanos, en el cual la descripción clínica y estadística, presentaciones y análisis están totalmente integrados en un reporte único.

1.14 Comparador (Producto)

Un producto de investigación o mercado (Ej., control activo), o placebo, utilizado como referencia en un estudio clínico.

1.15 Apego (en relación a estudios)

La adherencia a todos los requerimientos relacionados con el estudio, los requisitos de las GCP y los requerimientos regulatorios aplicables.

1.16 Confidencialidad

Prevención de revelación, a otros que no sean los individuos autorizados, de información propiedad del patrocinador o de la identidad de un sujeto.

1.17 Contrato

Un convenio escrito, fechado y firmado entre dos o más partes involucradas que establece cualquier acuerdo sobre la delegación y distribución de deberes y obligaciones y, si aplica, de asuntos financieros. El protocolo puede servir como base de un contrato.

1.18 Comité Coordinador

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

1.19 Investigador Coordinador

Un investigador al que se asigna la responsabilidad de coordinar a los investigadores de diferentes centros que participan en un estudio multicéntrico.

1.20 Organización de Investigación por Contrato (CRO)

Una persona u organización (comercial, académica u otra) contratada por el patrocinador para realizar una o más tareas y funciones relacionadas con el estudio del patrocinador.

1.21 Acceso Directo

Permiso para examinar, analizar, verificar y reproducir cualquier registro y reporte que sea importante para evaluar un ensayo clínico. Cualquier parte (Ej., autoridades regulatorias nacionales o extranjeras, monitores del patrocinador y auditores) con acceso directo debe tomar todas las precauciones razonables dentro de las restricciones de los requerimientos regulatorios aplicables, para mantener la confidencialidad de la identidad de los sujetos y la información propiedad del patrocinador.

1.22 Documentación

Todos los registros, en cualquier formato (incluyendo, pero no limitados a registros escritos, electrónicos, magnéticos y ópticos y estudios de tomografía, rayos X y electrocardiogramas) que describan o registren los métodos, conducción y/o resultados de un estudio, los factores que lo afectan y las acciones tomadas.

1.23 Documentos Esenciales

Documentos que individual o colectivamente permiten evaluar la conducción de un estudio y la calidad de los datos producidos (ver 8. Documentos Esenciales para la Conducción de un Estudio Clínico).

1.24 Buenas Prácticas Clínicas (GCP)

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

1.25 Comité Independiente de Monitoreo de Datos (IDMC) (Comité de Monitoreo de Datos y Seguridad, Comité de Monitoreo, Comité de Monitoreo de Datos)

Un comité independiente de monitoreo de datos que puede ser establecido por el patrocinador para evaluar a intervalos el progreso de un ensayo clínico, la seguridad de los datos y los parámetros primarios de medición final de eficacia, para recomendar al patrocinador si continúa, modifica o detiene un estudio.

1.26 Testigo Imparcial

Una persona que es independiente del estudio, que no puede ser influenciada en forma desleal por personas involucradas con este, que atiende el proceso de consentimiento informado si el sujeto o su representante legalmente aceptable no pueden leer, y el cual lee el formato de consentimiento informado y cualquier otra información escrita que se proporciona al sujeto.

1.27 Comité Independiente de Ética (IEC)

Un organismo independiente (consejo de revisión o comité institucional, regional, nacional o supranacional), constituido por profesionales

médicos/científicos y miembros no médicos/no científicos, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos humanos involucrados en un estudio y proporcionar la garantía pública de esa protección, mediante, entre otras cosas, la revisión y aprobación / otorgamiento de opiniones favorables acerca del protocolo del ensayo, la elección de los investigadores, facilidades, métodos y material a ser utilizados para obtener y documentar el consentimiento informado de los sujetos del estudio.

El estado legal, la composición, función, operaciones y requerimientos regulatorios concernientes al IEC pueden diferir entre países, pero se debe permitir que el IEC actúe de acuerdo con las GCP como se describe en estas guías.

1.28 Consentimiento Informado

Un proceso mediante el cual el sujeto confirma su voluntad para participar en un estudio particular, después de haber sido informado de todos los aspectos del estudio que son relevantes para su decisión. El Consentimiento Informado es documentado por escrito, firmado y fechado en el formato correspondiente.

1.29 Inspección

El acto por medio del cual una autoridad regulatoria efectúa una revisión oficial de documentos, servicios, registros y cualquier otro recurso que la autoridad considere relacionado con el estudio y que deben estar resguardados en el sitio del estudio, con el patrocinador y/o la Organización de Investigación por Contrato (CRO), o en otros establecimientos considerados apropiados por las autoridades regulatorias.

1.30 Institución (médica)

Cualquier entidad, agencia o establecimiento médico o dental público o privado en donde se desarrollan estudios clínicos.

1.31 Comité Institucional de Investigación (IRB)

Organismo independiente constituido por miembros médicos, científicos y no científicos, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos humanos involucrados en un estudio, mediante la revisión, aprobación y supervisión continua del protocolo clínico y las enmiendas, los métodos y material utilizado para obtener y documentar el consentimiento informado de los sujetos del estudio, entre otras cosas.

1.32 Reporte Intermedio de Ensayo o Estudio Clínico

Un reporte de resultados intermedios y su evaluación, basados en el análisis realizado durante el curso del estudio.

1.33 Producto de Investigación

Forma farmacéutica de un ingrediente activo o placebo que será probado o usado como referencia en un estudio clínico, incluyendo un producto con autorización de venta cuando se utiliza o ensambla (formulado o empacado) de una manera diferente de la aprobada, o cuando se utiliza para una indicación no aprobada, o cuando se usa para obtener más información acerca de un uso autorizado.

1.34 Investigador

Persona responsable para la conducción de un estudio clínico en un sitio. Si un ensayo es conducido por un grupo de individuos en un sitio, el investigador es el líder responsable del equipo y puede llamarse Investigador Principal. Ver también Subinvestigador.

1.35 Investigador / Institución

Expresión que significa “el investigador y/o la institución, donde sea necesario por los requerimientos regulatorios aplicables”.

1.36 Folleto del Investigador

Recopilación de los datos clínicos y no clínicos del producto de investigación que es relevante para el estudio del producto en sujetos humanos (ver 7. Folleto del Investigador).

1.37 Representante Legal Autorizado

Individuo u otro cuerpo jurídico autorizado por la ley aplicable para consentir, a nombre del sujeto prospecto, la participación del individuo en el estudio clínico.

1.38 Monitoreo

Acto de supervisar el progreso de un ensayo clínico y de asegurar que es conducido, registrado y reportado de acuerdo con el protocolo, SOP's, las GCP y los requerimientos regulatorios aplicables.

1.39 Reporte de Monitoreo

Reporte por escrito del monitor al patrocinador después de cada visita al sitio y/o cualquier otra comunicación relacionada con el estudio de acuerdo a los SOP's del patrocinador.

1.40 Estudio Multicéntrico

Ensayo clínico conducido de acuerdo a un único protocolo pero en más de un sitio y, por tanto, desarrollado por más de un investigador.

1.41 Estudio No Clínico

Estudios biomédicos no realizados en sujetos humanos.

1.42 Opinión (en relación a un IEC)

El juicio y/o consejo dado por un IEC.

1.43 Registro Médico Original

Ver Documentos Fuente.

1.44 Protocolo

Documento que describe el objetivo, diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización de un estudio. El protocolo usualmente también contiene los antecedentes y fundamentos para el estudio, pero estos deben ser proporcionados en otros documentos referidos en el protocolo. En las Guías de GCP/ICH el término protocolo, se refiere al protocolo y sus enmiendas.

1.45 Enmiendas al Protocolo

Descripción escrita de un cambio o aclaración formal de un protocolo.

1.46 Garantía de Calidad (QA)

Todas aquellas acciones planeadas y sistemáticas que se establecen para asegurar que el ensayo se realiza y que los datos son generados, documentados (registrados) y reportados en cumplimiento con las GCP y los requerimientos regulatorios aplicables.

1.47 Control de Calidad (QC)

Técnicas y actividades operativas comprometidas con el sistema de aseguramiento de calidad para verificar que se satisfacen los requerimientos de calidad de las actividades relacionadas con el estudio.

1.48 Aleatorización

Proceso de asignar al sujeto de estudio a los grupos de tratamiento o control, usando un elemento de probabilidad para determinar la asignación y con ello reducir el sesgo.

1.49 Autoridades Regulatorias

Organismos que tienen el poder de regular. En las Guías CGP/ICH, la expresión Autoridades Regulatorias incluye las autoridades que revisan los datos clínicos sometidos y aquellas que realizan inspecciones (ver 1.29). Estos organismos son algunas veces referidos como autoridades competentes.

1.50 Evento Adverso Serio (SAE) o Reacción Adversa Seria a la Droga (SADR)

Cualquier acontecimiento médico desafortunado que a cualquier dosis:

- Resulte en la muerte,
- Ponga en peligro la vida,
- Requiera o prolongue la hospitalización,

- Resulte en discapacidad/incapacidad persistente o significativa,
- Resulte en una anomalía congénita/defecto de nacimiento

(Ver las Guías de la ICH para Manejo de Datos y Seguridad Clínica: Definiciones y Estándares para Reporte Expedito).

1.51 Datos Fuente

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

1.52 Documentos Fuente (SD)

Documentos originales, datos y registros (Ej., registros de hospital, expediente de clínica o consultorio, reportes de laboratorio, memorandos, diarios del sujeto o listas de evaluación, registros de distribución de farmacia, datos registrados desde instrumentos automatizados, copias o transcripciones certificadas después de verificar que son copias exactas, microfichas, negativos fotográficos, microfilmes o medios magnéticos, rayos X, archivos del sujeto y registros guardados en la farmacia, en laboratorio y departamentos técnico-médicos involucrados en el ensayo clínico).

1.53 Patrocinador

Individuo, compañía, institución u organización que asume la responsabilidad para el inicio, manejo y/o financiamiento de un estudio clínico.

1.54 Investigador – Patrocinador

Individuo que inicia y conduce, sólo o con otros, un estudio clínico y bajo cuya dirección inmediata se administra, dispensa o el sujeto usa el producto de investigación. El término no incluye ninguna persona más que un individuo (Ej., no incluye una corporación o agencia). Las obligaciones de un investigador-patrocinador incluyen ambas, tanto las del patrocinador como las del Investigador.

1.55 Procedimientos Estándar de Operación (SOP's)

Instrucciones detalladas escritas que permiten uniformar la realización de una función específica.

1.56 Subinvestigador

Cualquier individuo miembro del equipo de estudio clínico, designado y supervisado por el investigador en un sitio de estudio, para realizar procedimientos críticos y/o tomar decisiones importantes relacionadas con el estudio (Ej., colegas, residentes, personal de investigación). Ver también Investigador.

1.57 Sujeto / Sujeto de Estudio

Individuo que participa en estudio clínico, ya sea como receptor del producto de investigación o como control.

1.58 Código de Identificación del Sujeto

Identificador único asignado por el investigador a cada sujeto de estudio para proteger su identidad y utilizarlo en lugar del nombre de la persona en los reportes de eventos adversos y/o otros datos relacionados con el ensayo.

1.59 Sitio de Estudio

Localización(es) donde se desarrollan actividades relacionadas con el estudio.

1.60 Reacción Adversa Inesperada a Droga

Reacción adversa cuya naturaleza o severidad no es consistente con la información aplicable al producto (Ej., Folleto del Investigador para un producto de investigación no aprobado o inserto empacado/resumen de las características del producto para uno aprobado) (ver las Guías de la ICH para Manejo de Datos y Seguridad Clínica: Definiciones y Estándares para Reporte Expedito).

1.61 Sujetos Vulnerables

Individuos cuya aceptación para ser voluntarios en un estudio clínico puede estar indebidamente influenciada por la expectativa, justificada o no, del beneficio asociado con la participación, o la represalia de miembros de jerarquía superior en caso de rehusarse a participar. Ejemplos son los miembros de grupos con estructura jerárquica como estudiantes de medicina, farmacia, odontología y enfermería, subordinados de hospital, personal de laboratorio y empleados de la industria farmacéutica, miembros de las fuerzas armadas y personas detenidas. Otros sujetos vulnerables incluyen pacientes con enfermedades incurables, personas en guarderías, desempleados o personas arruinadas, pacientes en situaciones de urgencia, grupos étnicos minoritarios, personas sin hogar, nómadas, refugiados, menores o aquellos incapaces de otorgar su consentimiento.

1.62 Bienestar (de los sujetos de estudio)

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

2. PRINCIPIOS DE GCP/ICH

2.1 Los estudios clínicos deben ser realizados de acuerdo con los principios éticos originados en la Declaración de Helsinki y que son consistentes con las GCP y los requerimientos regulatorios aplicables.

2.2 Antes de iniciar un estudio, se deben evaluar los riesgos e inconvenientes previsibles contra los beneficios esperados para el individuo sujeto de estudio y la sociedad. Un estudio debe iniciar y continuar sólo si los beneficios esperados justifican los riesgos.

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

2.4 La disponibilidad de información clínica y no clínica de un producto de investigación deber ser la adecuada para respaldar el estudio clínico propuesto.

2.5 Los estudios clínicos deben ser científicamente bien fundamentados y descritos en un protocolo detallado y claro.

2.6 Un estudio debe desarrollarse en apego al protocolo que ha recibido previamente la aprobación u opinión favorable del IRB/IEC.

2.7 Los cuidados y las decisiones médicas tomadas a favor de los sujetos, deben ser siempre responsabilidad de un médico calificado o, cuando es apropiado, de un odontólogo calificado.

2.8 Cada individuo involucrado en el desarrollo de un estudio debe estar calificado por educación, entrenamiento y experiencia para realizar su(s) tarea(s) respectivas.

2.9 El consentimiento informado otorgado libremente debe ser obtenido de cada sujeto antes de su participación en el estudio clínico.

2.10 Toda la información del estudio clínico debe ser registrada, manejada y almacenada de forma tal que permita su reporte, interpretación y verificación precisos.

2.11 Debe protegerse la confidencialidad de los registros que pueden identificar a los sujetos, respetando las reglas de privacidad y confidencialidad de acuerdo con los requerimientos regulatorios aplicables.

2.12 El producto de investigación debe ser fabricado, manejado y almacenado de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP). Debe ser usado de acuerdo al protocolo aprobado.

2.13 Deben implementarse sistemas con procedimientos que aseguren la calidad de todos los aspectos del estudio.

3. COMITÉ INSTITUCIONAL DE REVISIÓN / COMITÉ INDEPENDIENTE DE ÉTICA (IRB/IEC)

3.1 Responsabilidades

3.1.1 Un IRB/IEC debe salvaguardar los derechos, seguridad y bienestar de todos los sujetos del estudio. Se debe prestar especial atención a los estudios que pueden incluir sujetos vulnerables.

3.1.2 El IRB/IEC debe tener los siguientes documentos:

Protocolo y sus(s) enmienda(s), formato(s) escritos de consentimiento informado y actualizaciones de consentimiento que el investigador propone usar en el estudio, procedimientos de reclutamiento de sujetos (Ej., anuncios), información escrita que será proporcionada a los sujetos, el folleto del investigador (IB), información de seguridad disponible, información acerca de pagos y compensaciones disponibles para los sujetos, currículum vitae actualizado del investigador y/u otra documentación que avale las calificaciones y cualquier otro documento que el IRB/IEC pueda necesitar para cumplir sus responsabilidades.

El IRB/IEC debe revisar en un tiempo razonable el estudio clínico propuesto y documentar su revisión por escrito, identificando claramente el estudio, los documentos revisados y las fechas de los siguientes:

- aprobación / opinión favorable,
- modificaciones requeridas antes de la aprobación / opinión favorable,
- no aprobación / opinión negativa; y
- terminación / suspensión de cualquier previa aprobación / opinión favorable.

3.1.3 El IRB/IEC debe considerar las calificaciones del investigador para el estudio propuesto, documentadas por un currículum vitae actualizado y/o por otra documentación relevante que el IRB/IEC requiera.

3.1.4 El IRB/IEC debe conducir revisiones continuas de cada estudio en desarrollo a intervalos apropiados de acuerdo al grado de riesgo de los sujetos humanos, pero al menos una vez por año.

3.1.5 El IRB/IEC puede requerir que se entregue a los sujetos más información que la mencionada en el párrafo 4.8.10 cuando, a juicio del IRB/IEC, la información adicional sea significativa para la protección de los derechos, seguridad y/o bienestar de los individuos.

3.1.6 Cuando un estudio no terapéutico se desarrolla con el consentimiento del representante legal del sujeto (ver 4.8.12, 4.8.14), el IRB/IEC debe determinar que el protocolo propuesto y/u otra documentación concerniente a los aspectos éticos relevantes, estén

asentados y cumplan con los requerimientos regulatorios para tales estudios.

3.1.7 Cuando el protocolo indica que el consentimiento previo del sujeto de estudio o su representante legal no es posible (ver 4.8.15), el IRB/IEC debe determinar que el protocolo propuesto y/u otros documentos presenten adecuadamente los aspectos éticos relevantes y reúnan los requerimientos regulatorios aplicables para tales estudios (Ej., situaciones de urgencia).

3.1.8 El IRB/IEC debe revisar tanto la cantidad como el método de pago a los sujetos, para asegurar que no existen problemas de coerción o influencia indebida sobre los sujetos de estudio. Los pagos a los individuos deben ser prorrateados y no entregarse íntegramente al sujeto al concluir el estudio.

3.1.9 El IRB/IEC debe asegurar que la información respecto al pago de los sujetos, incluyendo los métodos, cantidades y programa de pagos queden establecidos en el consentimiento informado y en cualquier información escrita que se proporcione a los sujetos. La forma de pago será prorrateada y debe ser especificada.

3.2 Composición, Funciones y Operación

3.2.1 El IRB/IEC debe consistir de un número razonable de miembros, quienes colectivamente tengan las calificaciones y experiencia para revisar y evaluar los aspectos científicos, médicos y éticos del estudio propuesto. Se recomienda que el IRB/IEC deba incluir:

- a) Al menos cinco miembros.
- b) Al menos un miembro cuya área primaria de interés sea una no científica.
- c) Al menos un miembro que sea independiente a la institución/sitio del estudio.

Sólo aquellos miembros del IRB/IEC que son independientes del investigador y el patrocinador del estudio pueden votar/dar su opinión en relación al estudio.

3.2.2 El IRB/IEC debe realizar sus funciones de acuerdo a procedimientos operativos escritos; debe mantener registros escritos de sus actividades y minuta de sus reuniones y debe cumplir con las GCP y con los requerimientos regulatorios aplicables.

3.2.3 El IRB/IEC debe tomar sus decisiones en reuniones programadas en las que esté presente al menos el quórum estipulado en los procedimientos de operación escritos.

3.2.4 Sólo los miembros que participan en la revisión y discusión del IRB/IEC deben votar o verter su opinión y/o consejo.

3.2.5 El investigador debe dar información de cualquier aspecto del estudio, pero no debe participar en las deliberaciones del IRB/IEC o en la votación/opinión del mismo.

3.2.6 Para su apoyo, el IRB/IEC puede invitar a personas no miembros con experiencia en áreas de especial interés.

3.3 Procedimientos

El IRB/IEC debe establecer, documentar por escrito y apegarse a sus procedimientos, los cuales deben incluir:

3.3.1 Determinar su composición (nombres y calificaciones de los miembros) y la autoridad bajo la cual se establecen.

3.3.2 Programar, notificar a sus miembros y conducir sus reuniones.

3.3.3 Conducir la revisión inicial y continua de los estudios.

3.3.4 Determinar la frecuencia de las revisiones continuas, cuando se requieran.

3.3.5 Proporcionar, de acuerdo a los requerimientos regulatorios aplicables, revisiones rápidas y aprobaciones/opiniones favorables de cambios menores de estudios en desarrollo que tienen la aprobación/opinión favorable del IRB/IEC.

3.3.6 Especificar que ningún sujeto debe ser admitido al estudio antes de que el IRB/IEC emita por escrito su aprobación/opinión favorable del estudio.

3.3.7 Especificar que no debe iniciar ninguna desviación a, o cambios al, protocolo sin la aprobación/opinión favorable por escrito del IRB/IEC a la enmienda apropiada, excepto cuando sea necesario para eliminar riesgos inmediatos a los sujetos o cuando los cambios involucran solamente aspectos logísticos o administrativos del estudio (Ej., cambio de monitor, números telefónicos) (ver 4.5.2).

3.3.8 Especificar que el investigador debe reportar rápidamente al IRB/IEC:

- a) Desviaciones o cambios al protocolo para eliminar riesgos inmediatos a los sujetos del estudio (ver 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4).
- b) Cambios que incrementan el riesgo a los sujetos y/o que afectan significativamente la conducción del estudio (ver 4.10.2).
- c) Todas las reacciones adversas a drogas (ADRs) que sean tanto serias como inesperadas.
- d) Información nueva que pueda afectar adversamente la seguridad de los sujetos o el desarrollo del estudio.

3.3.9 Asegurar que el IRB/IEC notifique rápidamente por escrito al investigador/institución lo concerniente a:

- a) Sus decisiones/opiniones relacionadas al estudio.
- b) Las razones para sus decisiones/opiniones.
- c) Los procedimientos para apelar a su decisiones/opiniones.

3.4 Registros

El IRB/IEC debe retener todos los registros relevantes (Ej., procedimientos escritos, listas de miembros, lista de ocupaciones/afiliaciones de los miembros, documentos sometidos, minuta de las reuniones y correspondencia) por un período de al menos 3 años después de concluido el estudio y tenerlos disponibles cuando los requieran las autoridades regulatorias.

El IRB/IEC puede ser requerido por los investigadores, el patrocinador o las autoridades regulatorias para que proporcione sus procedimientos escritos y su lista de miembros.

4. INVESTIGADOR

4.1 Calificaciones y Acuerdos del Investigador

4.1.1 El investigador debe estar calificado por educación, entrenamiento y experiencia para asumir la responsabilidad de la conducción adecuada del estudio; debe reunir todas las calificaciones especificadas por los requerimientos regulatorios aplicables y debe proporcionar evidencia de tales calificaciones a través de un currículum vitae actualizado y/u otra documentación relevante requerida por el patrocinador, por el IRB/IEC y/o las autoridades regulatorias.

4.1.2 El investigador debe estar completamente familiarizado con el uso adecuado del producto(s) de investigación, como se describe en el protocolo, en el Folleto del Investigador actualizado, en la información del producto y en otras fuentes de información proporcionadas por el patrocinador.

4.1.3 El investigador debe estar consciente de y debe cumplir con las GCP y los requerimientos regulatorios aplicables.

4.1.4 El investigador/institución debe permitir el monitoreo y la auditoría del patrocinador y la inspección de las autoridades regulatorias apropiadas.

4.1.5 El investigador debe mantener una lista de las personas adecuadamente calificadas a las cuales el investigador ha delegado actividades significativas relacionadas con el estudio.

4.2 Recursos Adecuados

4.2.1 El investigador debe ser capaz de demostrar (Ej., basado en datos retrospectivos) un potencial para reclutar el número requerido de sujetos elegibles dentro del período de reclutamiento acordado.

4.2.2 El investigador debe tener tiempo suficiente para conducir adecuadamente y completar el estudio dentro del periodo de tiempo acordado.

4.2.3 El investigador debe tener disponible un número adecuado de personal calificado e instalaciones adecuadas para la duración prevista del estudio, a fin de conducir el ensayo de una manera adecuada y segura.

4.2.4 El investigador debe asegurarse de que todas las personas que apoyen en el estudio están adecuadamente informadas del protocolo, el producto de investigación y sus actividades y funciones relacionadas al estudio.

4.3 Cuidados Médicos de los Sujetos del Estudio

4.3.1 Un médico calificado (o dentista, cuando aplica), que es un investigador o subinvestigador en un estudio, deber ser responsable de todas las decisiones médicas (o dentales) relacionadas al estudio.

4.3.2 Durante y después de la participación del sujeto en un estudio, el investigador/institución debe asegurar que se proporcione el cuidado médico adecuado al sujeto para cualquier evento adverso, incluyendo valores de laboratorio clínicamente significativos. El investigador/institución

debe informar al sujeto cuando se necesite atención médica para enfermedades intercurrentes de las cuales el investigador se haga consciente.

4.3.3 Se recomienda que el investigador informe al médico tratante del sujeto sobre la participación del sujeto en el estudio, si el sujeto tiene un médico tratante y está de acuerdo en que se le informe.

4.3.4 Aunque un sujeto no está obligado a dar sus razones para retirarse prematuramente de un estudio, el investigador debe hacer un esfuerzo razonable para verificar las razones, mientras se respeten por completo los derechos del sujeto.

4.4 Comunicación con el IRB/IEC

4.4.1 Antes de iniciar un estudio, el investigador/institución deben tener una aprobación/opinión favorable del IRB/IEC para el protocolo del estudio, el formato de consentimiento informado escrito, actualizaciones del formato de consentimiento, procedimientos de reclutamiento de sujetos (Ej., anuncios) y cualquier otra información escrita que será proporcionada a los sujetos.

4.4.2 Como parte de la solicitud por escrito del investigador/institución al IRB/IEC, el investigador/institución debe proporcionar al IRB/IEC una copia actualizada del Folleto del Investigador. Si el Folleto del Investigador es actualizado el investigador/institución deben proporcionar al IRB/IEC una copia del Folleto del Investigador actual.

4.4.3 Durante el estudio, el investigador/institución debe proporcionar al IRB/IEC todos los documentos sujetos a revisión.

4.5 Cumplimiento con el Protocolo

4.5.1 El investigador/institución debe conducir el estudio cumpliendo con el protocolo acordado con el patrocinador y, si se requiere, por las autoridades regulatorias y al cual se le dio la aprobación/opinión favorable del IRB/IEC. El investigador/institución y el patrocinador deben firmar el protocolo o un contrato alternativo, para confirmar el acuerdo.

4.5.2 El investigador no debe implementar ninguna desviación o cambios al protocolo sin acuerdo del patrocinador y previa revisión y aprobación/opinión favorable del IRB/IEC de una enmienda, excepto cuando sea necesario eliminar un riesgo(s) inmediato para los sujetos de estudio, o cuando el cambio(s) involucra únicamente aspectos logísticos o

administrativos del estudio (Ej., cambio de monitor(es), cambio de números telefónicos).

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

4.5.4 El investigador puede implementar una desviación o un cambio al protocolo para eliminar un riesgo(s) inmediato al sujeto de estudio sin la previa aprobación/opinión favorable del IRB/IEC. Tan pronto como sea posible, deberán someterse la desviación o cambio implementado, las razones para ello, y si es apropiado, la enmienda propuesta al protocolo:

- a) al IRB/IEC para revisión y aprobación /opinión favorable,
- b) al patrocinador para acuerdo y, si se requiere,
- c) a las autoridades regulatorias.

4.6 Producto de Investigación

4.6.1 La responsabilidad de la contabilidad del producto de investigación en el sitio del estudio, recae en el investigador/institución.

4.6.2 Donde se autorice/solicite, el investigador/institución puede/debe asignar alguna o todas sus obligaciones de contabilidad del producto de investigación en el sitio, a un farmacéuta apropiado u otro individuo apropiado que estará bajo la supervisión del investigador/institución.

4.6.3 El investigador/institución y/o el farmacéuta u otro individuo adecuado que sea designado por el investigador/institución, debe mantener registro de las entregas del producto al sitio de estudio, el inventario en el sitio, el uso por cada sujeto, y la devolución al patrocinador o disposición alternativa del producto no utilizado. Estos registros deben incluir fechas, cantidades, lote/número de serie, fechas de expiración (si aplica), y el número de código único asignado al producto de investigación y a los sujetos del estudio. Los investigadores deben mantener registros que documenten adecuadamente que se entregó a los sujetos las dosis especificadas por el protocolo y reconciliar todo el producto de investigación recibido del patrocinador.

4.6.4 El producto de investigación debe almacenarse como se especifica por el patrocinador (ver 5.13.2 y 5.14.3) y de acuerdo con los requerimientos regulatorios aplicables.

4.6.5 El investigador debe asegurar que el producto de investigación se utilice únicamente de acuerdo con el protocolo aprobado.

4.6.6 El investigador o una persona designada por el investigador/institución, debe explicar el uso correcto del producto de investigación a cada sujeto y debe verificar, a intervalos apropiados del estudio, que cada sujeto está siguiendo las instrucciones apropiadamente.

4.7 Procedimientos de Aleatorización / Rompimiento del cegado

El investigador debe seguir los procedimientos de aleatorización del estudio, si existen, y debe asegurar que el código se rompa sólo de acuerdo con el protocolo. Si el estudio es cegado, el investigador debe documentar y explicar rápidamente al patrocinador cualquier rompimiento prematuro del cegado del producto de investigación (Ej., rompimiento accidental, rompimiento debido a evento adverso serio).

4.8 Consentimiento Informado de los Sujetos de Estudio

4.8.1 Al obtener y documentar el consentimiento informado, el investigador debe cumplir con los requerimientos regulatorios aplicables y debe adherirse a las GCP y a los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki. Antes del inicio del estudio, el investigador debe tener por escrito la aprobación/opinión favorable del IRB/IEC, del formato de consentimiento informado escrito y de cualquier otra información escrita que será proporcionada al sujeto.

4.8.2 El formato de consentimiento informado escrito y cualquier otra información escrita que será proporcionada a los sujetos debe ser revisada siempre que haya nueva información importante disponible que pueda ser relevante para el consentimiento de los sujetos. Cualquier formato de consentimiento informado escrito revisado, así como la información por escrito, debe recibir la aprobación/opinión favorable del IRB/IEC antes de su uso. El sujeto o su representante legal deben ser informados de oportunamente si existe nueva información disponible que pueda ser relevante para la voluntad del sujeto de continuar su participación en el estudio. La comunicación de esta información debe ser documentada.

4.8.3 Ni el investigador ni otro miembro del equipo de estudio, debe ejercer coerción o influencia excesiva al sujeto para participar o para continuar participando en un estudio.

4.8.4 Ninguna información oral o escrita concerniente al estudio, incluyendo el formato de consentimiento informado, debe contener lenguaje que cause que el sujeto o su representante legal renuncie o parezca renunciar a cualquier derecho legal, o que libere o parezca liberar al investigador, la institución, el patrocinador o sus agentes de responsabilidad por negligencia.

4.8.5 El investigador o una persona designada por el investigador debe informar ampliamente al sujeto, o, si el sujeto es incapaz de proporcionar el consentimiento informado, a su representante legal, de todos los aspectos pertinentes del estudio, incluyendo la información escrita aprobada/opinión favorable del IRB/IEC.

4.8.6 El lenguaje utilizado en la información oral o escrita acerca del estudio, incluyendo el formato de consentimiento informado, debe ser tan no técnico como práctico y debe ser comprensible para el sujeto o su representante legal y el testigo imparcial, cuando sea aplicable.

4.8.7 Antes de que se pueda obtener el consentimiento informado, el investigador o una persona designada por él, debe dar al sujeto o a su representante legal tiempo amplio y oportunidad para preguntar sobre detalles del estudio y para decidir si participa o no en el mismo. Todas las preguntas sobre el protocolo deben ser respondidas a satisfacción del sujeto o su representante legal.

4.8.8 Antes de la participación de un sujeto en el estudio, se debe firmar el formato escrito de consentimiento informado y fecharlo personalmente por el sujeto o su representante legal y por la persona que dirige la discusión del consentimiento informado.

4.8.9 Si un sujeto o su representante legal es incapaz de leer, debe estar presente un testigo imparcial durante toda la discusión del consentimiento informado. Después el formato de consentimiento informado escrito y cualquier otra información escrita que será proporcionada al sujeto, es leído y explicado al sujeto o su representante legal y después de que éstos han consentido oralmente la participación del sujeto en el estudio y, si son capaces de hacerlo, han firmado y fechado personalmente el formato de consentimiento informado, el testigo debe firmar y fechar personalmente el formato de consentimiento informado.

Al firmar el formato de consentimiento, el testigo certifica que la información del formato de consentimiento y cualquier otra información escrita fue cuidadosamente explicada a, y aparentemente comprendida por el sujeto o su representante legal, y que el consentimiento informado se otorgó libremente por el sujeto o su representante legal.

4.8.10 Ambos, la discusión y el formato escrito del consentimiento informado y cualquier otra información escrita que serán proporcionados al sujeto deben incluir explicaciones de:

- a) Que el estudio implica investigación.
- b) El propósito del estudio.
- c) El tratamiento del estudio y la probabilidad de asignación aleatoria a cada tratamiento.
- d) Los procedimientos que llevará el estudio, incluyendo todos los procedimientos invasivos.
- e) Las responsabilidades del sujeto.
- f) Los aspectos del estudio que son experimentales.
- g) Los riesgos o inconvenientes razonablemente previstos para el sujeto y, cuando aplica, para el embrión, feto o lactante.
- h) Los beneficios razonablemente esperados. Cuando no se esperen beneficios clínicos para el sujeto, el sujeto debe estar consciente de ello.
- i) Los procedimientos alternativos o cursos de tratamiento que pueden estar disponibles para el sujeto y sus riesgos y beneficios potenciales importantes.
- j) La compensación y/o tratamiento disponible para el sujeto en caso de daño relacionado al estudio.
- k) El pago prorrateado previsto, si existe, para el sujeto por participar en el estudio.
- l) Los gastos anticipados, si existen, para el sujeto por participar en el estudio.
- m) Que la participación del sujeto en el estudio es voluntaria y que el sujeto puede rehusarse a participar o abandonar el estudio en cualquier momento, sin penalización o pérdida de los beneficios a que tiene derecho.
- n) Que el monitor, el auditor, el IRB/IEC y las autoridades regulatorias, tendrán garantizado el acceso directo a los registros médicos originales del sujeto, para verificar los procedimientos del ensayo y/o datos, sin violar la confidencialidad del sujeto, en el grado permitido por las leyes y regulaciones aplicables y que, por firmar un consentimiento informado escrito, el sujeto o su representante legal, autorizan tal acceso.
- o) Que los registros que identifican al sujeto se mantendrán confidenciales y, en el grado que lo permitan las leyes y/o regulaciones aplicables, no estarán disponibles públicamente. Si se

publican los resultados del estudio, la identidad de los sujetos seguirá siendo confidencial.

- p) Que el sujeto o su representante legal será informado de manera oportuna si se dispone de nueva información que pueda ser relevante para su disponibilidad del sujeto para continuar en el estudio.
- q) La(s) persona(s) de contacto para mayor información acerca del estudio y los derechos de los sujetos de investigación, y a quien contactar en caso daños relacionados al estudio.
- r) Las circunstancias y/o razones previstas bajo las cuales puede terminar la participación de los sujetos en el estudio.
- s) La duración esperada de la participación de los sujetos en el estudio.
- t) El número aproximado de sujetos involucrados en el estudio.

4.8.11 Antes de participar en el estudio, el sujeto o su representante legal deben recibir una copia del formato de consentimiento informado escrito firmada y fechada, y cualquier otra información escrita proporcionada a los sujetos. Durante la participación de un sujeto, él o su representante legal debe recibir una copia firmada y fechada de los formatos de consentimiento informado actualizados y de cualquier enmienda a la información escrita que se proporciona a los sujetos.

4.8.12 Cuando un estudio clínico (terapéutico o no terapéutico) incluye sujetos que sólo pueden ser enrolados con el consentimiento de su representante legal (Ej., menores de edad o pacientes con demencia severa), el sujeto debe ser informado del estudio en el grado en que pueda comprenderlo y, si es capaz, debe firmar y fechar personalmente el consentimiento informado escrito.

4.8.13 Excepto como se describe en 4.8.14, un ensayo no terapéutico (Ej., un estudio en el cual no se espera un beneficio clínico directo para el sujeto), debe ser conducido en sujetos que otorgan personalmente su consentimiento y que firman y fechan el formato de consentimiento informado escrito.

4.8.14 Los estudios no terapéuticos pueden desarrollarse en sujetos con el consentimiento de un representante legal siempre que se cumplan los siguientes requisitos:

- a) Los objetivos del estudio no pueden lograrse por medio de un estudio en sujetos que pueden otorgar personalmente su consentimiento informado.
- b) Los riesgos previstos para el sujeto son bajos.
- c) El impacto negativo en el bienestar del sujeto es mínimo y bajo.
- d) El estudio no está prohibido por ley.

- e) La aprobación/opinión favorable del IRB/IEC se solicita expresamente para la inclusión de tales sujetos, y la aprobación/opinión favorable escrita cubre este aspecto.

Tales estudios, a menos que una excepción lo justifique, deben desarrollarse en pacientes que tienen una enfermedad o condición para la cual se propone el producto de investigación. Los sujetos en estos estudios deben monitorearse estrechamente en particular y retirarse si parecen excesivamente angustiados.

4.8.15 En situaciones de emergencia, cuando no es posible el consentimiento previo del sujeto, debe obtenerse el consentimiento del representante legal, si está presente. Cuando no es posible el consentimiento previo del sujeto y su representante legal no esté disponible, el enrolamiento del individuo tiene que sujetarse a lo descrito en el protocolo y/o en otra parte, con una aprobación/opinión favorable del IRB/IEC documentada, para proteger los derechos, seguridad y bienestar de la persona y asegurar el apego a los requerimientos regulatorios. El sujeto o su representante legal debe ser informado acerca del estudio tan pronto como sea posible y se le debe solicitar su consentimiento para continuar y otros consentimientos que sean adecuados (ver 4.8.10).

4.9 Registros y Reportes

4.9.1 El investigador debe asegurar la precisión, totalidad, legibilidad y oportunidad de los datos reportados al patrocinador en los CRF y en todos los reportes que se requieran.

4.9.2 Los datos reportados en los CRF, que se derivan los de documentos fuente, deben ser consistentes con los documentos fuente o debe explicarse la discrepancia.

4.9.3 Cualquier cambio o corrección en un CRF debe ser fechada, firmada con iniciales y explicada (si es necesario) y no se debe ocultar el dato original (Ej., se debe soportar una auditoria al estudio); esto aplica tanto a cambios o correcciones escritos como electrónicos (ver 5.18.4 (n)). Los patrocinadores deben proporcionar guías al investigador y/o sus representantes designados para hacer tales correcciones. Los patrocinadores deben tener procedimientos escritos para asegurar que los cambios o correcciones en los CRF efectuados por él o su representante, estén documentados, sean necesarios y estén respaldados por el investigador. El investigador debe retener los registros de los cambios y correcciones.

4.9.4 El investigador/institución debe mantener los documentos del estudio como se especifica en Documentos Esenciales para el Desarrollo de un Ensayo Clínico (ver 8.) y como se exija por los requerimientos regulatorios

aplicables. El investigador/institución debe tomar medidas para prevenir la destrucción accidental o prematura de estos documentos.

4.9.5 Los documentos esenciales deben retenerse hasta al menos 2 años después de la última aprobación de petición de comercialización en una región de la ICH y hasta que no existan pendientes o solicitudes de comercialización de una región de la ICH o al menos 2 años desde la terminación formal del desarrollo clínico del producto de investigación. Sin embargo, estos documentos deben ser retenidos por un periodo mayor si se exigen por los requerimientos regulatorios aplicables o por un acuerdo con el patrocinador. Es responsabilidad del patrocinador informar al investigador/institución cuando estos documentos no se necesiten ser retenidos por más tiempo (ver 5.5.12).

4.9.6 Los aspectos financieros del estudio deben ser documentados en un acuerdo entre el patrocinador y el investigador/institución.

4.9.7 Por petición del monitor, auditor, IRB/IEC o autoridades regulatorias, el investigador/institución debe tener disponibles para acceso directo todos los registros relacionados con el estudio.

4.10 Reportes de Avances

4.10.1 El investigador debe someter resúmenes escritos del estatus del estudio al IRB/IEC anualmente, o más frecuentemente, a solicitud del IRB/IEC.

4.10.2 El investigador debe proporcionar rápidamente reportes escritos al patrocinador, al IRB/IEC (ver 3.3.8) y, si aplica, a la institución de cualquier cambio significativo que afecte el desarrollo del estudio, y/o incrementa el riesgo para los sujetos.

4.11 Reportes de Seguridad

4.11.1 Todos los eventos adversos serios (SAE) deben reportarse inmediatamente al patrocinador, excepto aquellos SAE que el protocolo u otro documento (Ej., Folleto del Investigador) identifique como no necesario de reporte inmediato. El reporte inmediato debe ser seguido rápidamente por un reporte detallado escrito. Los reportes inmediato y de seguimiento deben identificar a los sujetos por el número de código único asignado y no por el nombre del sujeto, su número de identificación personal y/o su dirección.

El investigador debe también cumplir con los requerimientos regulatorios aplicables en relación al reporte a las autoridades regulatorias y al IRB/IEC de las reacciones adversas serias inesperadas relacionadas a la droga.

4.11.2 Los eventos adversos y/o alteraciones de laboratorio identificadas en el protocolo como críticas para las evaluaciones de seguridad, deben ser reportadas al patrocinador de acuerdo a los requerimientos de reporte y dentro de los períodos de tiempo especificados por el patrocinador en el protocolo.

4.11.3 Para muertes reportadas, el investigador debe proporcionar al patrocinador y el IRB/IEC cualquier información adicional requerida (Ej., reportes de autopsia y reportes médicos finales).

4.12 Terminación Prematura o Suspensión de un Estudio

Si el estudio termina o se suspende prematuramente por cualquier razón, el investigador/institución debe informar rápidamente a los sujetos del estudio, debe asegurar el tratamiento y seguimiento adecuado de los sujetos y, cuando se exija por los requerimientos regulatorios aplicables, debe informar a las autoridades regulatorias. Además:

4.12.1 Si el investigador termina o suspende un estudio sin acuerdo previo del patrocinador, el investigador debe informar a la institución que aplique y el investigador/institución debe informar rápidamente al patrocinador y al IRB/IEC debe proporcionarles una explicación escrita detallada de la terminación o suspensión.

4.12.2 Si el patrocinador termina o suspende un estudio (ver 5.21), el investigador debe informar rápidamente a la institución que aplique y el investigador/institución debe informar rápidamente al IRB/IEC y proporcionarle una explicación escrita detallada de la terminación o suspensión.

4.12.3 Si el IRB/IEC termina o suspende su aprobación/opinión favorable de un estudio (ver 3.1.2 y 3.3.9), el investigador debe informar a la institución que aplique, y el investigador/institución debe notificar rápidamente al patrocinador y proporcionarle una explicación escrita detallada de la terminación o suspensión.

4.13 Reporte Final del Investigador

Al terminar el estudio, el investigador, cuando aplique, debe informar a la institución; el investigador/institución debe proporcionar al IRB/IEC un resumen de los resultados del estudio, y a las autoridades regulatorias cualquier reporte que requieran.

5. PATROCINADOR

5.1 Seguridad y Control de Calidad

5.1.1 El patrocinador es responsable de implementar y mantener los sistemas de seguridad y control de calidad con SOPs escritos para asegurar que los estudios sean desarrollados y los datos sean generados, documentados (registrados) y reportados en cumplimiento con el protocolo, las GCP y los requerimientos regulatorios aplicables.

5.1.2 El patrocinador es responsable de asegurar el acuerdo de todas las partes involucradas para garantizar el acceso directo (ver 1.21) a todos los sitios relacionados al estudio, datos fuente/documentos y reportes con el propósito del monitoreo y auditoría por el patrocinador, y la inspección por las autoridades regulatorias locales y extranjeras.

5.1.3 El control de calidad debe ser aplicado a cada etapa del manejo de los datos, para asegurar que todos los datos sean confiables y que han sido procesados correctamente.

5.1.4 Los acuerdos efectuados por el patrocinador con el investigador/institución y cualquier otra parte involucrada en el estudio, deben ser por escrito, como parte del protocolo o en un acuerdo separado.

5.2 Organización de Investigación por Contrato (CRO)

5.2.1 Un patrocinador puede transferir cualquiera o todos sus deberes relacionados con el estudio a una CRO, pero la responsabilidad final de la calidad e integridad de los datos del estudio siempre reside en el patrocinador. La CRO debe implementar medidas de seguridad y control de calidad.

5.2.2 Cualquier deber y función relacionados con el estudio que sea transferido a y asumido por una CRO, debe ser especificado por escrito.

5.2.3 Cualquier deber y función no transferida específicamente a y asumida por una CRO, será retenidas por el patrocinador.

5.2.4 Todas las referencias al patrocinador en esta Guía también aplican a la CRO en el grado en que la CRO ha asumido los deberes relacionados al estudio y funciones de un patrocinador.

5.3 Expertos Médicos

El patrocinador debe designar adecuadamente personal médico calificado que estará rápidamente disponible para aconsejar sobre preguntas o problemas

médicos relacionados con el estudio. Si es necesario, se puede designar un consultor externo para este propósito.

5.4 Diseño del Estudio

5.4.1 El patrocinador debe utilizar individuos calificados (Ej., bioestadísticos, farmacólogos clínicos y médicos) según sea apropiado, en todas las etapas del proceso del estudio, desde el diseño del protocolo y CRF, y la planeación del análisis hasta el análisis y la preparación de reportes intermedios y final del ensayo clínico.

5.4.2 Para más guías: Protocolo de Estudio Clínico y Enmiendas del Protocolo (ver 6), las Guías de la ICH para Estructura y Contenido del Reporte de Estudios Clínicos y otras Guías apropiadas de la ICH sobre diseño de estudios y conducción de protocolos.

5.5 Dirección del Estudio, Manejo de Datos y Conservación de Registros

5.5.1 El patrocinador debe utilizar individuos adecuadamente calificados para supervisar toda la conducción del estudio, para manejar los datos, para verificar los datos, para realizar el análisis estadístico y para preparar los reportes del estudio.

5.5.2 El patrocinador puede considerar establecer un Comité Independiente de Monitoreo de Datos (IDMC) para evaluar a intervalos el progreso de un estudio clínico, incluyendo los datos de seguridad y los parámetros críticos de medición final de eficacia y para recomendar al patrocinador si continúa, modifica o detiene un estudio. El IDMC debe tener procedimientos operativos escritos y mantener registros escritos de todas sus reuniones.

5.5.3 Cuando se usa manejo electrónico de datos y/o sistemas electrónicos remotos para datos del estudio, el patrocinador debe:

- a) Asegurar y documentar que el sistema de procesamiento electrónico de datos se ajusta a los requerimientos establecidos por el patrocinador en cuanto a integridad, precisión, confiabilidad y consistencia de desempeño proyectada (Ej., validación).
- b) Mantener SOPs para utilizar esos sistemas.
- c) Asegurar que los sistemas están diseñados para permitir cambios de datos de modo que los cambios se documenten y que no se borren los datos registrados (Ej., sostener una auditoría al estudio, a los de datos y a la edición).
- d) Mantener un sistema de seguridad que prevenga el acceso no autorizado a los datos.

- e) Mantener una lista de los individuos autorizados para efectuar cambios de datos (ver 4.1.5 y 4.9.3)
- f) Mantener un respaldo adecuado de los datos.
- g) Salvaguardar el cegado, si existe (Ej., mantener el cegado durante la entrada y procesamiento de datos).

5.5.4 Si los datos se transforman durante su procesamiento, debe ser siempre posible comparar los datos y observaciones originales con los datos procesados.

5.5.5 El patrocinador debe usar un código no ambiguo de identificación de sujetos (ver 1.58) que permita identificar todos los datos reportados de cada sujeto.

5.5.6 El patrocinador u otros propietarios de los datos, deben retener todos los documentos esenciales específicos del patrocinador pertenecientes al estudio (ver 8. Documentos Esenciales para la Conducción de un Estudio Clínico).

5.5.7 El patrocinador debe retener todos los documentos esenciales específicos del patrocinador, de conformidad con los requerimientos regulatorios aplicables de los países donde el producto sea aprobado y/o donde el patrocinador intenta aplicar para su aprobación.

5.5.8 Si el patrocinador interrumpe el desarrollo clínico de un producto de investigación (Ej., para cualquiera o todas las indicaciones, ruta de administración o dosis), el patrocinador debe mantener todos los documentos esenciales específicos del patrocinador por al menos 2 años después de la interrupción formal o de acuerdo con los requerimientos regulatorios aplicables.

5.5.9 Si el patrocinador interrumpe el desarrollo clínico de un producto de investigación, el patrocinador debe notificar a todos los investigadores/instituciones del ensayo y a todas las autoridades regulatorias.

5.5.10 Cualquier transferencia de propiedad de los datos debe ser reportada a las autoridades correspondientes, según se especifique en los requerimientos regulatorios aplicables.

5.5.11 Los documentos esenciales específicos del patrocinador deben ser retenidos hasta al menos 2 años después de la última aprobación de una aplicación de mercado en una región de la ICH y hasta que no haya aplicaciones de mercado pendientes o contempladas en una región de la ICH o que hayan pasado al menos 2 años desde la interrupción formal del

desarrollo clínico del producto de investigación. Sin embargo, estos documentos deben ser retenidos por un periodo más largo si se especifica en los requerimientos regulatorios aplicables o si los necesita el patrocinador.

5.5.12 El patrocinador debe informar por escrito al investigador/institución de la necesidad de retener los registros y debe notificarles por escrito cuando los registros relacionados con el estudio ya no sean necesarios.

5.6 Selección del Investigador

5.6.1 El patrocinador es responsable de seleccionar al investigador/institución. Cada investigador debe estar calificado por entrenamiento y experiencia y debe tener recursos adecuados (ver 4.1, 4.2) para conducir apropiadamente el estudio para el que es seleccionado. Si en estudios multicéntricos se organiza un comité coordinador y/o se selecciona un coordinador de investigadores, su organización y/o selección son responsabilidades del patrocinador.

5.6.2 Antes de establecer un acuerdo con un investigador/institución para conducir un estudio, el patrocinador debe proporcionar al investigador/institución el protocolo y el Folleto del Investigador actualizado, y debe darle suficiente tiempo para que el investigador/institución revise el protocolo y la información proporcionada.

5.6.3 El patrocinador debe obtener un acuerdo del investigador/institución:

- a) Para conducir el estudio en cumplimiento con las GCP, con los requerimientos regulatorios aplicables (ver 4.1.3) y con el protocolo acordado por el patrocinador y al que el IRB/IEC dio su aprobación/opinión favorable (ver 4.5.1);
- b) Para cumplir con los procedimientos de registro/reporte de datos;
- c) Para permitir el monitoreo, auditoría e inspección (ver 4.1.4), y
- d) Para retener los documentos esenciales relacionados al estudio hasta que el patrocinador informe al investigador/institución que no se necesitan por más tiempo (ver 4.9.4 y 5.5.12).

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

5.7 Asignación de Tareas y Funciones

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

5.8 Compensación a Sujetos e Investigadores

5.8.1 Si se especifica por los requerimientos regulatorios aplicables, el patrocinador debe proporcionar un seguro o debe indemnizar (con cobertura legal y financiera) al investigador/institución contra los reclamos que surjan del estudio, excepto por reclamos que surjan de la mala práctica y/o negligencia.

5.8.2 Las políticas y procedimientos del patrocinador deben considerar los costos de tratamiento de los sujetos de estudio, en caso de lesiones relacionadas con el estudio, de acuerdo con los requerimientos reglamentarios aplicables.

5.8.3 Cuando los sujetos de estudio reciban compensación, el método y la forma de compensación deben cumplir con los requerimientos regulatorios aplicables.

5.9 Financiamiento

Los aspectos financieros del estudio deben estar documentados en un acuerdo entre el patrocinador y el investigador/institución.

5.10 Notificación/Sometimiento a las Autoridades Regulatorias

Antes de iniciar el estudio clínico, el patrocinador (o el patrocinador y el investigador, si se especifica en los requerimientos regulatorios aplicables) debe someter cualquier aplicación requerida a las autoridades apropiadas para su revisión, aceptación y/o permiso (según se especifique en los requerimientos regulatorios aplicables) para iniciar el estudio. Cualquier notificación/sometimiento debe estar fechado y contener la información suficiente para identificar el protocolo.

5.11 Confirmación de Revisión por el IRB/IEC

5.11.1 El patrocinador debe obtener del investigador/institución:

- a) El nombre y dirección del IRB/IEC del investigador/institución.
- b) Una declaración obtenida del IRB/IEC de que se organiza y opera de acuerdo a las GCP y las leyes y regulaciones aplicables.
- c) La aprobación/opinión favorable documentada del IRB/IEC y, si se requiere por el patrocinador, una copia actualizada del protocolo, del formato de consentimiento informado escrito y de cualquier otra información escrita que será proporcionada a los sujetos, los procedimientos de reclutamiento de sujetos y los documentos relacionados con los pagos y compensaciones disponibles para los sujetos, y cualquier otro documento que el IRB/IEC pueda requerir.

5.11.2 Si el IRB/IEC condiciona su aprobación/opinión favorable a cambios en cualquier aspecto del estudio, tales como modificaciones al protocolo, al formato de consentimiento informado y cualquier otra información escrita que se proporcione al sujeto y/u otros procedimientos, el patrocinador debe obtener del investigador/institución una copia de las modificaciones hechas y la fecha en que se dio la aprobación/opinión favorable del IRB/IEC.

5.11.3 El patrocinador debe obtener del investigador/institución los documentos y fechas de cualquier reaprobación/re-evaluación del IRB/IEC con opinión favorable y de cualquier retiro o suspensión de la aprobación/opinión favorable.

5.12 Información sobre el Producto de Investigación

5.12.1 Cuando se planea el estudio, el patrocinador debe asegurarse de que existan suficientes datos de seguridad y eficacia surgidos de estudios no clínicos y/o clínicos para sustentar la exposición humana por la ruta, a las dosis, por la duración y en la población del ensayo que será estudiada.

5.12.2 El patrocinador debe actualizar el Folleto del Investigador tan pronto como tenga disponible nueva información relevante (ver 7. Folleto del Investigador).

5.13 Manufactura, Empaque, Etiquetado y Codificación del Producto de Investigación

5.13.1 El patrocinador debe asegurar que el producto en investigación (incluyendo el comparador activo y el placebo, si aplica) sea caracterizado apropiadamente según la etapa del desarrollo del producto, y que sea manufacturado de acuerdo con cualquier GMP aplicable, y que sea codificado y etiquetado de manera que proteja el cegado, si aplica. Además, el etiquetado debe cumplir con los requerimientos regulatorios aplicables.

5.13.2 El patrocinador debe determinar, para el producto de investigación, las temperaturas de almacenaje aceptables, las condiciones de almacenamiento (Ej., protección de la luz), el tiempo de almacén, líquidos y procedimientos de reconstitución y dispositivos de infusión, si existen. El patrocinador debe informar estas determinaciones a todas las partes involucradas (Ej., monitores, investigadores, farmacéuticos, manejadores de almacén).

5.13.3 El producto de investigación debe ser empacado para prevenir contaminación y deterioro inaceptable durante el transporte y almacén.

5.13.4 En estudios cegados, el sistema de codificación para el producto de investigación debe incluir un mecanismo que permita la identificación rápida del producto en caso de una emergencia médica, pero que no permita el rompimiento indetectable del cegado.

5.13.5 Si se hacen cambios significativos en la formulación del producto de investigación o el de comparación durante el curso del desarrollo clínico, los resultados de cualquier estudio adicional del producto formulado (Ej., estabilidad, tasa de disolución, biodisponibilidad), necesarios para evaluar si estos cambios pueden alterar significativamente el perfil farmacocinético del producto, deben estar disponibles antes del uso de la nueva formulación en estudios clínicos.

5.14 Abastecimiento y Manejo del Producto de Investigación

5.14.1 El patrocinador es responsable de abastecer al investigador/institución el producto de investigación.

5.14.2 El patrocinador no debe abastecer el producto de investigación al investigador/institución hasta que el patrocinador obtenga toda la documentación requerida (Ej., aprobación/opinión favorable del IRB/IEC y autoridades regulatorias).

5.14.3 El patrocinador debe asegurar que los procedimientos escritos incluyen instrucciones que el investigador/institución deben seguir para el manejo y almacenamiento del producto de investigación para el estudio y la documentación correspondiente. Los procedimientos deben asegurar la recepción segura, el manejo, almacenamiento, entrega, recuperación de producto no utilizado por los sujetos y devolución de producto no utilizado al patrocinador (o su disposición alternativa si el patrocinador lo autoriza y en cumplimiento con los requerimientos regulatorios aplicables).

5.14.4 El patrocinador debe:

- a) Asegurar la entrega oportuna del producto de investigación al investigador.
- b) Mantener registros que documenten el envío, recepción, disposición, devolución y destrucción del producto de investigación (ver 8. Documentos Esenciales para la Conducción de un Estudio Clínico).
- c) Mantener un sistema para recuperar el producto de investigación y documentar su recuperación (Ej., regreso de producto deficiente, reclamo después de completar el estudio, reclamo del producto expirado).

- d) Mantener un sistema para la disposición del producto de investigación no utilizado y para la documentación de esta disposición.

5.14.5 El patrocinador debe:

- a) Tomar las acciones que aseguren que el producto de investigación sea estable todo el periodo de uso.
- b) Mantener suficientes cantidades del producto de investigación usado en los ensayos para reconfirmar especificaciones, pudiendo esto volverse necesario, y mantener registros de las muestras de los lotes analizados y caracterizados. En cuanto la estabilidad lo permita, las muestras deben ser retenidas ya sea hasta que el análisis de los datos del estudio esté completo o lo que se exija por los requerimientos regulatorios aplicables, lo que represente el periodo mayor de retención.

5.15 Acceso a los Registros

5.15.1 El patrocinador debe asegurar que se especifique en el protocolo u otro acuerdo escrito que el investigador/institución proporcione acceso directo a los datos fuente/documentos para el monitoreo, auditorías, revisiones del IRB/IEC e inspección regulatoria relacionadas al estudio.

5.15.2 El patrocinador debe verificar que cada sujeto ha consentido, por escrito, el acceso directo a sus registros médicos originales para el monitoreo, auditorías, revisiones del IRB/IEC e inspecciones regulatorias relacionadas al estudio.

5.16 Información de Seguridad

5.16.1 El patrocinador es responsable de la evaluación continua de seguridad del producto de investigación.

5.16.2 El patrocinador debe notificar rápidamente al investigador/institución y a las autoridades regulatorias concernientes, de los hallazgos que puedan afectar adversamente la seguridad de los sujetos, impactar en la conducción del estudio o alterar la aprobación/opinión favorable del IRB/IEC para continuar el estudio.

5.17 Reporte de Reacciones Adversas a la Droga

5.17.1 El patrocinador debe acelerar el reporte a todos los investigadores/instituciones concernientes, a los IRB/IEC que lo requieran y a

las autoridades regulatorias de todas las reacciones adversas a la droga que sean tanto serias como inesperadas.

5.17.2 Tal reporte rápido debe cumplir con los requerimientos regulatorios aplicables y con las Guías para el Manejo de Datos de Seguridad Clínica de la ICH: Definiciones y Estándares para Reportes Rápidos.

5.17.3 El patrocinador debe someter a las autoridades regulatorias todos los reportes de seguridad actualizados y periódicos, según sea requerido por los requerimientos regulatorios aplicables.

5.18 Monitoreo

5.18.1 Propósito

Los objetivos del monitoreo del estudio son verificar que:

- a) Los derechos y bienestar de los sujetos humanos estén protegidos.
- b) Los datos del estudio reportados sean exactos, completos y verificables en los documentos fuente.
- c) La conducción del estudio sea en cumplimiento con el protocolo/enmiendas actualmente aprobados, con las GCP y con los requerimientos regulatorios aplicables.

5.18.2 Selección y Calificación de los Monitores

- a) Los monitores deben ser designados por el patrocinador.
- b) Los monitores deben estar adecuadamente entrenados y deben tener el conocimiento científico y/o clínico necesario para monitorear adecuadamente el estudio. Las calificaciones del monitor deben estar documentadas.
- c) Los monitores deben estar completamente familiarizados con el producto de investigación, el protocolo, el formato de consentimiento informado y cualquier otra información escrita que será proporcionada a los sujetos, los SOPs del patrocinador, las GCP y los requerimientos regulatorios aplicables.

5.18.3 Alcance y Naturaleza del Monitoreo

El patrocinador debe asegurar que los estudios sean adecuadamente monitoreados. El patrocinador debe determinar el alcance y naturaleza apropiados para el monitoreo. La determinación del alcance y naturaleza del monitoreo debe basarse en consideraciones como el objetivo, propósito, diseño, complejidad, cegado, tamaño y parámetros primarios de medición final del estudio. En general, se requiere un monitoreo en el sitio antes,

durante y después del estudio; sin embargo, en circunstancias especiales, el patrocinador puede determinar que el monitoreo central junto con procedimientos como el entrenamiento y las reuniones de los investigadores y guías escritas extensas pueden asegurar la conducción adecuada del estudio de acuerdo con las GCP. Las muestras controladas estadísticamente pueden ser un método aceptable para seleccionar los datos que serán verificados.

5.18.4 Responsabilidades del Monitor

El monitor, de acuerdo con los requerimientos del patrocinador, debe asegurar que el estudio se conduce y documenta adecuadamente, llevando a cabo las siguientes actividades cuando sea relevante y necesario para el ensayo y el sitio del estudio:

- a) Actuando como la principal línea de comunicación entre el patrocinador y el investigador.
- b) Verificando que el investigador tenga calificaciones y recursos adecuados (ver 4.1, 4.2, 5.6) y que permanezcan adecuados a lo largo del periodo del estudio, que las instalaciones, incluyendo laboratorios, equipos y personal sean los adecuados para conducir segura y adecuadamente el estudio y permanezcan adecuados a lo largo del periodo del estudio.
- c) Verificando para el producto de investigación:
 - i. Que los tiempos y condiciones de almacenamiento sean aceptables, y que el abastecimiento sea suficiente durante el estudio.
 - ii. Que el producto de investigación se proporcione únicamente a sujetos elegibles para recibirlo y a las dosis especificadas en el protocolo.
 - iii. Que los sujetos reciban las instrucciones necesarias sobre el uso, manejo, almacén y devolución del producto de investigación.
 - iv. Que la recepción, uso y devolución del producto de investigación en los sitios de estudio sea adecuadamente controlado y documentado.
 - v. Que la disposición de producto de investigación no utilizado en los sitios de estudio, cumpla con los requerimientos regulatorios aplicables y esté de acuerdo con el patrocinador.
- d) Verificando que el investigador siga el protocolo y todas las enmiendas aprobadas, si existen.
- e) Verificando que el consentimiento informado escrito sea obtenido antes de la participación de cada sujeto en el estudio.

- f) Asegurando que el investigador recibe el Folleto del Investigador actualizado, todos los documentos y todos los suministros necesarios para desarrollar el estudio adecuadamente y cumplir con los requerimientos regulatorios aplicables.
- g) Asegurando que el investigador y su equipo de trabajo estén adecuadamente informados acerca del estudio.
- h) Verificando que el investigador y su equipo desarrollen las funciones específicas del estudio de acuerdo con el protocolo y con cualquier acuerdo escrito entre el patrocinador y el investigador/institución, y no deleguen estas funciones a individuos no autorizados.
- i) Verificando que el investigador esté enrolando únicamente sujetos elegibles.
- j) Reportando la tasa de enrolamiento de sujetos.
- k) Verificando que los documentos fuente y otros registros del estudio sean exactos, completos, actualizados y conservados.
- l) Verificando que el investigador proporciona todos los reportes requeridos, notificaciones, aplicaciones y sometimientos y que estos documentos sean exactos, completos, oportunos, legibles, fechados y con identificación del estudio.
- m) Revisando la exactitud e integridad de los registros de los CRF, documentos fuente y otros registros relacionados con el estudio unos contra otros. El monitor específicamente debe verificar que:
 - i. Los datos requeridos por el protocolo sean exactamente reportados en los CRF y sean consistentes con los documentos fuente.
 - ii. Cualquier modificación a la dosis y/o al tratamiento, esté bien documentado para cada sujeto de estudio.
 - iii. Los eventos adversos, medicamentos concomitantes y enfermedades intercurrentes estén reportados en los CRF de acuerdo con el protocolo.
 - iv. Las visitas que los sujetos fallen, pruebas que no sean realizadas y exámenes no efectuados, estén claramente reportados como tal en los CRF.
 - v. Todas las retiradas y abandonos del estudio de sujetos enrolados, estén reportadas y explicadas en los CRF.

- n) Informando al investigador de cualquier error de registro, omisión o ilegibilidad en el CRF. El monitor debe asegurar que las correcciones, adiciones o borraduras correspondientes, estén hechas, fechadas, explicadas (si es necesario) e inicialadas por el investigador o por un miembro del equipo de trabajo que esté autorizado por el investigador, para inicialar cambios en el CRF. La autorización debe estar documentada.
- o) Determinando si todos los eventos adversos están reportados adecuadamente dentro de los períodos de tiempo requeridos por las GCP, el protocolo, el IRB/IEC, el patrocinador y los requerimientos regulatorios aplicables.
- p) Determinando si el investigador conserva los documentos esenciales (ver 8. Documentos Esenciales para la Conducción de un Estudio Clínico).
- q) Comunicando desviaciones al protocolo, SOPs, GCP y a los requerimientos regulatorios aplicables al investigador y tomando la acción apropiada diseñada para prevenir recurrencia de las desviaciones detectadas.

5.18.5 Procedimientos de Monitoreo

El monitor debe seguir los SOPs escritos establecido por el patrocinador, así como aquellos procedimientos que son especificados por el patrocinador para el monitoreo de un estudio específico.

5.18.6 Reporte de Monitoreo

- a) El monitor debe enviar un reporte escrito al patrocinador después de cada visita al sitio de estudio o comunicación relacionada al estudio.
- b) Los reportes deben incluir fecha, sitio, nombre del monitor y nombre del investigador u otros individuos contactados.
- c) Los reportes deben incluir un resumen de lo que el monitor revisó y las declaraciones del monitor respecto a hallazgos/hechos significativos, desviaciones y deficiencias, conclusiones, acciones tomadas y/o acciones recomendadas para asegurar el cumplimiento.
- d) La revisión y seguimiento del reporte de monitoreo con el patrocinador debe ser documentado por el representante designado por el patrocinador.

5.19 Auditoría

Si o cuando el patrocinador realiza auditorías, como parte de la implementación de un aseguramiento de calidad, él debe considerar:

5.19.1 Objetivo

El objetivo de una auditoría del patrocinador, que es independiente y separada del monitoreo rutinario o funciones de control de calidad, debe ser evaluar la conducción del estudio y su apego al protocolo, SOPs, GCP y a los requerimiento regulatorios aplicables.

5.19.2 Selección y Calificación de Auditores

- a) El patrocinador deben designar individuos, independientes del estudio clínico/sistemas, para realizar las auditorías.
- b) El patrocinador debe asegurar que los auditores estén calificados por entrenamiento y experiencia para conducir auditorías adecuadamente. Las calificaciones del auditor deben estar documentadas.

5.19.3 Procedimientos de Auditoría

- a) El patrocinador debe asegurar que la auditoría de estudios clínicos/sistemas sea conducida de acuerdo con los procedimientos escritos del patrocinador acerca de qué auditar, como auditar, la frecuencia de las auditorías y la forma y contenido de los reportes de auditoría.
- b) El plan de auditoría del patrocinador y procedimientos de auditoría del estudio deben guiarse por la importancia del estudio para sometimientos a autoridades regulatorias, el número de sujetos en el estudio, el tipo y complejidad del estudio, el nivel de riesgo de los sujetos de estudio y cualquier problema identificado.
- c) Las observaciones y hallazgos de los auditores deben ser documentadas.
- d) Para preservar la independencia y valor de la función de auditoría, las autoridades regulatorias no deben requerir rutinariamente los reportes de auditorías.
- e) Las autoridades regulatorias pueden solicitar el acceso a un reporte de auditoría en base a un caso cuando existe evidencia de un incumplimiento serio de las GCP o en el curso de un procedimiento legal.

- f) Cuando se requiera por las leyes o regulaciones aplicables, el patrocinador debe proporcionar un certificado de auditoría.

5.20 Incumplimiento

5.23.1 El incumplimiento con el protocolo, los SOPs, las GCP y los requerimientos regulatorios aplicables, por un investigador/institución, o por miembros del personal del patrocinador debe llevar a una pronta acción por el patrocinador para asegurar el cumplimiento.

5.20.2 Si el monitoreo y/o la auditoría identifican incumplimientos serios y/o persistentes por parte del investigador/institución, el patrocinador debe terminar la participación del investigador/institución en el estudio. Cuando la participación de un investigador/institución se termina debido a la falta de cumplimiento, el patrocinador debe notificar rápidamente a las autoridades regulatorias.

5.21 Terminación Prematura o Suspensión de un Estudio

Si un estudio es terminado prematuramente o suspendido, el patrocinador debe infirmar rápidamente al investigador/institución y a las autoridades regulatorias de la terminación o suspensión y las razones de la misma. El IRB/IEC también debe ser informado rápidamente y dársele a conocer las razones de la terminación o suspensión por el patrocinador o por el investigador/institución, como se especifica en los requerimientos regulatorios aplicables.

5.22 Reportes de Ensayos Clínicos/Estudios

Ya sea que el estudio se complete o termine prematuramente, el patrocinador debe asegurar que los reportes del estudio clínico se preparen y se proporcionen a las agencias regulatorias como los requerimientos regulatorios lo exijan. El patrocinador también debe asegurar que los reportes de estudios clínicos en aplicaciones de mercado reúnan los estándares de las Guías de la ICH para Estructura y Contenido de los Reportes de Estudios Clínicos. (NOTA: las Guías de la ICH para Estructura y Contenido de los Reportes de Estudios Clínicos especifican que los reportes de estudio abreviados pueden ser aceptables en ciertos casos).

5.23 Estudios Multicéntricos

Para estudios multicéntricos, el patrocinador debe asegurar que:

5.23.1 Todos los investigadores conducen el estudio con estricto apego al protocolo acordado por el patrocinador, y, si se requiere, por las autoridades regulatorias, y al que el IRB/IEC dio su aprobación/opinión favorable.

5.23.2 Los CRF están diseñados para capturar los datos requeridos en todos los sitios del estudio multicéntrico. Para aquellos investigadores que están recolectando datos adicionales, también debe proporcionarse CRF el suplementario, diseñado para capturar datos adicionales.

5.23.3 Las responsabilidades del coordinador de investigadores y otros investigadores participantes son documentadas antes del inicio del estudio.

5.23.4 Todos los investigadores reciben instrucciones del seguimiento del protocolo, en cumplimiento con un grupo uniforme de estándares para el registro de hallazgos clínicos y de laboratorio y para el llenado de CRF.

5.23.5 Se facilita la comunicación entre los investigadores.

6. PROTOCOLO DE ESTUDIO CLÍNICO Y ENMIENDAS AL PROTOCOLO

Los contenidos de un protocolo de estudio deben generalmente incluir los siguientes tópicos. Sin embargo, puede proporcionarse información específica del sitio en páginas separadas del protocolo, o consignarse en un acuerdo separado, y alguna de la información enlistada a continuación puede estar contenida en otros documentos referidos en el protocolo, tales como el Folleto del Investigador.

6.1 Información General

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

6.1.2 Nombre y dirección del patrocinador y del monitor (si es diferente del patrocinador).

6.1.3 Nombre y título de la persona autorizada por el patrocinador para firmar el protocolo y las enmiendas.

6.1.4 Nombre, título, dirección y números telefónicos del experto médico del patrocinador para el estudio (o dentista cuando sea apropiado).

6.1.5 Nombre y título del investigador que es responsable de conducir el estudio y la dirección y número telefónico del sitio de estudio.

6.1.6 Nombre, título, dirección y número telefónico del médico calificado (o dentista cuando aplique) que es responsable de todas las decisiones

médicas (o dentales) relacionadas al sitio (si es otro además del investigador).

6.1.7 Nombre y direcciones de los laboratorios clínicos y otros departamentos médicos y/o técnicos y/o instituciones involucradas en el estudio.

6.2 Información de Respaldo

6.2.1 Nombre y descripción del producto de investigación.

6.2.2 Un resumen de hallazgos de estudios no clínicos que potencialmente tienen significancia clínica y de estudios clínicos que sean relevantes para el estudio.

6.2.3 Un resumen de los riesgos y beneficios conocidos y potenciales, si existen, para los sujetos humanos.

6.2.4 Descripción y justificación de la ruta de administración, dosis, régimen de dosis y período(s) de tratamiento.

6.2.5 Una declaración de que el estudio será conducido en cumplimiento con el protocolo, las GCP y los requerimientos regulatorios aplicables.

6.2.6 Una descripción de la población que será estudiada.

6.2.7 Referencias de la literatura y datos que sean relevantes para el estudio, y que proporcionen antecedentes para el estudio.

6.3 Objetivos y Propósitos del Estudio

Una descripción detallada de los objetivos y el propósito del estudio.

6.4 Diseño del Estudio

La integridad científica del estudio y la credibilidad de los datos del estudio dependen sustancialmente del diseño del ensayo. Una descripción del diseño del estudio debe incluir:

6.4.1 Una declaración específica de los parámetros primarios de medición final y de los secundarios, si existen, a ser medidos durante el estudio.

6.4.2 Una descripción del tipo/diseño de estudio a realizarse (Ej., doble - ciego, placebo-controlado, diseño paralelo) y un diagrama esquemático del diseño del estudio, procedimientos y etapas.

6.4.3 Una descripción de las medidas tomadas para minimizar/evitar sesgos, incluyendo:

- a) Aleatorización
- b) Cegado

6.4.4 Una descripción del tratamiento(s) del estudio y las dosis y régimen de dosis del producto de investigación. También incluye una descripción de la forma de dosificar, empacar y etiquetar el producto de investigación.

6.4.5 La duración esperada de participación de los sujetos y una descripción de la secuencia y duración de todos los períodos del estudio, incluyendo el seguimiento, si existe.

6.4.6 Una descripción de las “reglas para suspender” o “criterios de discontinuación” para sujetos en lo individual, partes del estudio o el estudio íntegro.

6.4.7 Procedimientos de contabilidad del producto de investigación, incluyendo el placebo y comparador, si existe.

6.4.8 Mantenimiento de los códigos de aleatorización del tratamiento de estudio y procedimientos para romper los códigos.

6.4.9 La identificación de cualquier dato que será registrado directamente en los CRF (Ej., registros de datos no escritos previamente o electrónicos) y que serán considerados datos fuente.

6.5 Selección y Retiro de Sujetos

6.5.1 Criterios de inclusión de sujetos.

6.5.2 Criterios de exclusión de sujetos.

6.6.1 Criterios de retiro de sujetos (Ej., terminación del tratamiento con el producto de investigación/tratamiento del estudio) y procedimientos especificando:

- a) Cuándo y cómo se retira el sujeto del estudio/tratamiento con el producto de investigación.
- b) El tipo y tiempo de los datos que serán recolectados de los sujetos que se retiran.
- c) Si y cómo serán reemplazados los sujetos.
- d) El seguimiento de sujetos retirados del tratamiento con el producto de investigación/estudio.

6.6 Tratamiento de los Sujetos

6.6.1 El tratamiento que será administrado, incluyendo el nombre de todos los productos, la dosis, el horario de dosificación, la ruta/modo de administración y el período de tratamiento, incluyendo el período(s) de seguimiento de los sujetos de cada tratamiento con producto de investigación/grupo de tratamiento/brazo del estudio.

6.6.2 Medicación/tratamientos permitidos (incluyendo medicación de rescate) y no permitidos antes y/o durante el estudio.

6.6.3 Procedimientos de monitoreo del cumplimiento de los sujetos.

6.7 Evaluación de Eficacia

6.7.1 Especificación de los parámetros de eficacia.

6.7.2 Métodos y tiempos para evaluar, registrar y analizar los parámetros de eficacia.

6.8 Evaluación de Seguridad

6.8.1 Especificación de los parámetros de seguridad.

6.8.2 Los métodos y tiempos para evaluar, registrar y analizar los parámetros de seguridad.

6.8.3 Procedimientos para obtener reportes de y para los registros y reportes de eventos adversos y de enfermedades intercurrentes.

6.8.4 El tipo y duración del seguimiento de los sujetos después de los eventos adversos.

6.9 Estadística

6.9.1 Una descripción de los métodos estadísticos que se emplearán, incluyendo tiempo de cualquier análisis interino planeado.

6.9.2 El número de sujetos que se planea enrolar. En estudios multicéntricos, debe especificarse el número de sujetos que se proyecta enrolar para cada sitio de estudio. Las razones para seleccionar el tamaño de muestra, incluyendo reflexiones sobre (o cálculos de) el poder del estudio y la justificación clínica.

6.9.3 El nivel de significancia que será utilizado.

6.9.4 Criterios para la terminación del estudio.

6.9.5 Procedimientos para el conteo de los datos perdidos, no usados o espurios.

6.9.6 Los procedimientos para reportar cualquier desviación del plan estadístico original (cualquier desviación del plan estadístico original debe ser descrito y justificado en el protocolo y/o en el reporte final, como corresponda).

6.9.7 La selección de los sujetos a ser incluidos en el análisis (Ej., todos los sujetos sometido a aleatorización, todos los sujetos a los cuales se les administró alguna dosis, todos los sujetos elegibles, sujetos evaluables).

6.10 Acceso Directo a los Documentos Fuente y Datos.

El patrocinador debe asegurar que está especificado en el protocolo o en otro acuerdo escrito, que el investigador/institución permitirá el monitoreo, auditorías, revisiones del IRB/IEC e inspecciones regulatorias relacionadas al estudio, proporcionando acceso directo a los datos fuente/documentos.

6.11 Control de Calidad y Aseguramiento de la Calidad

6.12 Ética

Descripción de las consideraciones éticas relacionadas con el estudio.

6.13 Manejo de Datos y Custodia de Registros

6.14 Financiamiento y Seguros

Financiamiento y seguros si no están consignados en un acuerdo por separado.

6.15 Políticas de Publicación

Políticas de publicación, si no están consignadas en un acuerdo por separado.

6.16 Suplementos

(NOTA: Ya que el protocolo y el estudio clínico/reporte del estudio están estrechamente relacionados, más información relevante puede encontrarse en las Guías para Estructura y Contenido de los Reportes de Estudios Clínicos de la ICH.

7. FOLLETO DEL INVESTIGADOR

7.1. Introducción

El Folleto del Investigador (IB) es una recopilación de los datos clínicos y no clínicos del producto de investigación que son relevantes para el estudio del producto en sujetos humanos. Su propósito es proporcionar a los investigadores y otros involucrados en el estudio la información para facilitar su comprensión del razonamiento de, y su cumplimiento con muchas características clave del protocolo, tales como la dosis, frecuencia/intervalo de dosis, métodos de administración y procedimientos de monitoreo de seguridad. El IB también brinda una base de sustento al manejo clínico de los sujetos de estudio durante el curso del ensayo clínico. La información debe ser presentada de forma concisa, simple, objetiva, balanceada y no promocional que permita al clínico, o potencial investigador, entender y hacer su propia evaluación no sesgada del riesgo-beneficio y conveniencia del estudio propuesto. Por esta razón, generalmente debe participar una persona médicamente calificada en la edición de un IB, pero el contenido del IB debe ser aprobado por las disciplinas que generaron los datos descritos.

Esta guía delinea la información mínima que debe ser incluida en un IB y da sugerencias para su formato. Se espera que el tipo y extensión de la información disponible vaya variando conforme a la etapa de desarrollo del producto de investigación, Si el producto de investigación se encuentra en el mercado y su farmacología es ampliamente comprendida por los médicos que practican, puede no ser necesario un IB extenso. Cuando lo permitan las autoridades regulatorias, puede ser apropiado un folleto de información básica del producto o una hoja de empaque o etiquetado, estipulando que incluye información actual, comprensiva y detallada de todos los aspectos del producto de investigación que pueden ser de importancia para el investigador. Si un producto que está en el mercado está siendo estudiado para un nuevo uso (Ej., una nueva indicación), se debe preparar un IB específico para ese nuevo uso. El IB debe ser revisado al menos anualmente y corregirse cuando sea necesario de acuerdo con los procedimientos escritos del patrocinador. Puede ser necesaria una revisión más frecuente, dependiendo de la etapa de desarrollo y la generación de información nueva relevante. Sin embargo, de acuerdo a las Buenas Prácticas Clínicas, la información nueva relevante puede ser tan importante que deba comunicarse a los investigadores, y posiblemente al Comité de Ética y/o a las autoridades regulatorias antes de se incluya en un IB revisado.

Generalmente, el patrocinador es responsable de asegurar que un IB actualizado esté disponible para el investigador y los investigadores son responsables de proporcionar el IB actualizado al Comité de Ética. En el caso de un investigador patrocinador de estudio, el patrocinador-investigador debe determinar si se dispone de un folleto del fabricante comercial. Si el producto de investigación es proporcionado por el investigador-patrocinador, entonces éste debe proporcionar la información necesaria al personal del estudio. En casos donde la preparación de un IB formal es poco práctica, el investigador-patrocinador debe proporcionar, como un sustituto, una sección de información de respaldo ampliada en el protocolo que contenga la información mínima actualizada descrita en esta guía.

7.2. Consideraciones Generales

El IB debe incluir:

7.2.1 Página del Título

Esta debe proporcionar el nombre del patrocinador, la identidad de cada producto de investigación (Ej., número de investigación, nombre químico o genérico aprobado y nombre de marca(s) donde legalmente sea permisible y deseado por el patrocinador) y la fecha de liberación. Se sugiere que se proporcione un número de edición y una referencia al número y fecha de edición que lo reemplace. Se da un ejemplo en el Apéndice 1.

7.2.2 Declaración Confidencial

El patrocinador puede desear incluir una declaración que instruya al investigador/receptores, de tratar el IB como un documento confidencial sólo para información y uso del equipo de investigación y del IRB/IEC.

7.3. Contenido del Folleto del Investigador

El IB debe contener las siguientes secciones, cada una con referencias de literatura apropiadas:

7.3.1 Tabla de Contenido

En el Apéndice 2 se da un ejemplo de Tabla de Contenidos.

7.3.2 Resumen

Se debe dar un resumen breve (preferiblemente que no exceda de 2 páginas), resaltando la información de aspectos físicos, químicos, farmacéuticos, farmacológicos, toxicológicos, fármacocinéticos, metabólicos y clínicos, relevante para la etapa del desarrollo clínico del producto de investigación.

7.3.3 Introducción

Se debe dar una breve introducción que contenga el nombre químico (y nombres genérico y de marca cuando estén aprobados) del producto de investigación, todos los ingredientes activos, la clase farmacológica del producto de investigación y su posición esperada dentro de esta clase (Ej., ventajas), el razonamiento para realizar investigación con el producto de estudio y las indicaciones profilácticas, terapéuticas o diagnósticas anticipadas. Finalmente, la declaración introductoria debe proporcionar un panorama general para ser seguido en la evaluación del producto.

7.3.4 Propiedades Físicas, Químicas y Farmacéuticas y Formulación

Se debe dar una descripción del producto o sustancia de investigación (incluyendo las fórmulas químicas y/o estructurales) y un breve resumen de las propiedades físicas, químicas y farmacéuticas.

Para permitir que se tomen las medidas de seguridad adecuadas en el curso de un estudio, se debe proporcionar una descripción de la formulación que será utilizada, incluyendo excipientes si son clínicamente relevantes. También se deben dar instrucciones para el almacenamiento y manejo de las formas de dosis.

Cualquier similitud estructural con otros compuestos conocidos debe ser mencionada.

7.3.5 Estudios No Clínicos

Introducción:

Los resultados de todos los estudios no clínicos relevantes deben proporcionarse en forma de resumen: farmacología, toxicología, farmacocinética y de metabolismo del producto de investigación. Este resumen debe asentar la metodología usada, los resultados y una discusión de la relevancia de los hallazgos para la terapéutica investigada y los efectos desfavorables e inesperados en humanos.

La información proporcionada debe incluir lo siguiente, si aplica, si se conoce/dispone:

- Especies probadas.
- Número y sexo de animales en cada grupo.
- Unidades de dosis (Ej., miligramos/kilogramos (mg/Kg)).
- Intervalo de dosis.
- Ruta de administración.
- Duración de la dosis.
- Información sobre la distribución sistémica.
- Duración del seguimiento post-exposición.
- Resultados, incluyendo los siguientes aspectos:
 - Naturaleza y frecuencia de los efectos farmacológicos o tóxicos.

- Severidad o intensidad de los efectos farmacológicos o tóxicos.
- Tiempo de inicio de los efectos.
- Reversibilidad de los efectos.
- Duración de los efectos.
- Dosis de respuesta.

Cuando sea posible, debe usarse formato tabular/listas, para reforzar la claridad de la presentación.

Las siguientes secciones deben discutir los hallazgos más importantes de los estudios, incluyendo la dosis respuesta de efectos observados, la relevancia para los humanos y cualquier aspecto que será estudiado en humanos. Si aplica, debe compararse las dosis efectivas y no tóxicas encontradas en las mismas especies animales (Ej., debe ser discutido el índice terapéutico). Debe discutirse la relevancia de esta información para la dosificación humana propuesta. Cuando sea posible, se deben hacer comparaciones en términos de niveles sanguíneos/titulares más que en base a mg/kg.

a) Farmacología No Clínica

Debe incluirse un resumen de los aspectos farmacológicos del producto de investigación y, si aplica, sus metabolitos significantes estudiados en animales. Este resumen debe incorporar estudios que evalúan la actividad terapéutica potencial (Ej., modelos de eficacia, cegado de receptores y especificidad), así como aquellos que evalúan seguridad (Ej., estudios especiales para documentar otras acciones farmacológicas además del efecto terapéutico buscado).

b) Farmacocinética y Metabolismo del Producto en Animales

Se debe dar un resumen de la farmacocinética, transformación biológica y disposición del producto de investigación en todas las especies estudiadas. La discusión de los hallazgos debe evaluar la absorción y la biodisponibilidad local y sistémica del producto en investigación y sus metabolitos, así como su relación con los hallazgos farmacológicos y toxicológicos en especies animales.

c) Toxicología

Se debe describir un resumen de los efectos toxicológicos encontrados en estudios relevantes conducidos en diferentes especies animales, utilizando los siguientes encabezados, si aplican:

- Dosis individual.
- Dosis de repetición.
- Carcinogenicidad.

- Estudios especiales (Ej., irritación y sensibilización).
- Toxicidad reproductiva.
- Genotoxicidad (mutagenicidad).

7.3.6 Efectos en Humanos

Introducción:

Se debe proporcionar una discusión detallada de los efectos conocidos del producto de investigación en humanos, incluyendo la información de farmacocinética, metabolismo, farmacodinámica, dosis-respuesta, seguridad, eficacia y otros aspectos farmacológicos. Cuando sea posible, se debe proporcionar un resumen de cada estudio clínico terminado. También se debe dar información respecto a los resultados de cualquier otro uso del producto de investigación además de los estudios clínicos, como la experiencia durante su uso en el mercado.

a) Farmacocinética y Productos del Metabolismo en Humanos

Debe presentar un resumen de la información farmacocinética del producto de investigación, incluyendo lo siguiente, si está disponible:

- Farmacocinética (incluyendo metabolismo (si es adecuado), absorción, unión a proteínas del plasma, distribución y eliminación).
- Biodisponibilidad del producto de investigación (absoluta, si es posible y/o relativa) usando una forma de referencia de dosis.
- Subgrupos de población (Ej., género, edad y función de órganos dañados).
- Interacciones (Ej., interacciones producto-producto y efectos de alimentos).
- Otros datos fármacocinéticos (Ej., resultados de estudios poblacionales realizados dentro de los estudios clínicos).

b) Seguridad y Eficacia

Se debe proporcionar un resumen de la información acerca del producto de investigación/seguridad del producto (incluyendo metabolitos, si aplica), farmacodinamia, eficacia y dosis respuesta obtenidas de estudios previos en humanos (voluntarios sanos y/o pacientes). Las implicaciones de esta información deben ser discutidas. En los casos donde un número de estudios clínicos han sido completados, el uso de resúmenes de seguridad y eficacia a lo largo de múltiples estudios, en subgrupos por indicación puede dar una presentación clara de los datos. Son de utilidad las tablas de resumen de reacciones adversas a la droga para todos los estudios clínicos. Se deben discutir las diferencias

importantes en el patrón de reacción adversa a la droga/incidencia por indicación o subgrupos.

El IB debe proporcionar una descripción de los posibles riesgos y reacciones adversas a la droga que se anticipan en base a experiencias previas con el producto en investigación y con productos relacionados. También se debe dar una descripción de las precauciones o monitoreo especial que debe hacerse como parte del uso de investigación del producto.

c) **Experiencia de Mercado**

El IB debe identificar los países donde el producto de investigación ha sido vendido o aprobado. Cualquier información significativa que surja del uso en el mercado debe resumirse (Ej., formulaciones, dosis, rutas de administración y reacciones adversas al producto). El IB también debe identificar todos los países donde el producto de investigación no ha recibido aprobación/registro para su uso de mercado o donde fue descontinuada su venta/registro.

7.3.7 Resumen de Datos y Guía del Investigador

Esta sección debe proporcionar una discusión general de los datos clínicos y no clínicos y debe, en lo posible, resumir la información de varias fuentes en diferentes aspectos del producto de investigación. De esta forma, el investigador puede contar con la interpretación más informativa de los datos disponibles y con la evaluación de las implicaciones de la información para futuros estudios clínicos.

Si es apropiado, deben discutirse los reportes publicados sobre productos relacionados. Esto puede ayudar al investigador a anticipar reacciones adversas a la droga u otros problemas en estudios clínicos.

El propósito general de esta sección es proporcionar al investigador una comprensión de los posibles riesgos y reacciones adversas y de las pruebas específicas, observaciones y precauciones que pueden ser necesarias para un estudio clínico. Esta comprensión debe estar basada en la información disponible sobre el producto de investigación: física, química, farmacéutica, farmacológica, toxicológica y clínica. También se debe apoyar al investigador clínico para el reconocimiento y tratamiento de posibles sobredosis y reacciones adversas a la droga, en base a la experiencia previa en humanos y en la farmacología del producto de investigación.



7.4 APÉNDICE 1

PÁGINA DE TÍTULO (Ejemplo)

NOMBRE DEL PATROCINADOR

Producto:

Número de Investigación:

Nombre(s):

Químico, Genérico (si ha sido aprobado)

Nombre de Marca (si es legalmente permitido y el patrocinador lo desea).

FOLLETO DEL INVESTIGADOR

Número de Edición:

Fecha de Liberación:

Reemplaza a la Edición Previa Número:

Fecha:

7.5 APÉNDICE 2

TABLA DE CONTENIDO DEL FOLLETO DEL INVESTIGADOR (Ejemplo)

- Declaración de Confidencialidad (opcional).
- Hoja de Firmas (opcional).

- 1 Tabla de Contenido.
 - 2 Resumen.
 - 3 Introducción.
 - 4 Fórmula y Propiedades Físicas, Químicas y Farmacéuticas.
 - 5 Estudios No Clínicos.
 - 5.1 Farmacología No Clínica.
 - 5.1 Farmacocinética y Metabolismo del Producto en Animales.
 - 5.1 Toxicología.
 - 6 Efectos en Humanos.
 - 6.1 Farmacocinética y Metabolismo del Producto en Humanos.
 - 6.1 Seguridad y Eficacia.
 - 6.1 Experiencia de Mercado.
 - 7 Resumen de Datos y Guías para el Investigador
- NB: Referencias en
 1. Publicaciones
 2. Informes

Estas referencias deben encontrarse al final de cada capítulo o Apéndices.

8. DOCUMENTOS ESENCIALES PARA LA CONDUCCIÓN DE UN ESTUDIO CLÍNICO

8.1 Introducción

Los Documentos Esenciales son aquellos que en lo individual o colectivo permiten evaluar la conducción de un estudio y la calidad de los datos producidos. Estos documentos sirven para demostrar el apego del investigador, patrocinador y monitor a los estándares de las Buenas Prácticas Clínicas y a todos los requerimientos regulatorios aplicables.

Los documentos esenciales también tienen otros propósitos importantes. El archivo oportuno de los documentos esenciales en los sitios del investigador/institución y del patrocinador puede ayudar grandemente al manejo exitoso de un estudio por el investigador, el patrocinador y el monitor. Estos documentos también son los que usualmente se auditan por el auditor independiente del patrocinador y se inspeccionan por las autoridades regulatorias como parte del proceso de confirmación de la validez de la conducción del estudio y la integridad de los datos recolectados.

A continuación se muestra la lista mínima de documentos esenciales que ha sido desarrollada. Los documentos se agrupan en tres secciones de acuerdo a la etapa del estudio durante la cual normalmente son generados: 1) antes de que inicie la fase clínica del estudio, 2) durante el desarrollo clínico del estudio, y 3) después de completar o terminar el estudio. Se da una descripción del propósito de cada documento y se indica si deben ser llenados en los archivos del investigador/institución, del patrocinador, o ambos. Es aceptable combinar algunos de los documentos, siempre y cuando los elementos individuales sean rápidamente identificables.

El archivo maestro del estudio debe ser establecido al inicio del estudio, tanto en el sitio del investigador/institución y como en la oficina del patrocinador. El cierre final del estudio sólo puede realizarse cuando el monitor ha revisado los archivos de ambos, investigador/institución y patrocinador y ha confirmado que todos los y documentos necesarios están en los archivos adecuados.

Cualquiera o todos los documentos presentados en la guía pueden estar sujetos a y deben estar disponibles para ser auditados por el auditor del patrocinador y la inspección de las autoridades regulatorias.

8.2 Antes de que inicie la Fase Clínica del Estudio

Durante esta etapa de planeación, se deben generar los siguientes documentos y deben estar archivados antes de que inicie formalmente el estudio.

	Título del Documento	Propósito	Localizado en Archivos de	
			Inv/Ins	Patrocinador
8.2.1	Folleto del Investigador	Documentar que se ha proporcionado al investigador información científica relevante y actualizada sobre el producto de investigación.	X	X
8.2.2	Protocolo firmado y enmiendas, si existen, y una muestra del Formato de Reporte de Caso (CRF)	Documentar el acuerdo del investigador y patrocinador con el protocolo/enmiendas y CRF.	X	X
8.2.3	Información proporcionada a los sujetos del estudio - Formato de Consentimiento Informado (incluyendo todas las traducciones aplicables). - Cualquier otra información escrita. - Anuncios para reclutamiento de sujetos (si se utilizan).	- Para documentar el consentimiento informado.	X	X
		- Para documentar que se dará a los sujetos información escrita apropiada (en contenido y redacción), para sustentar su capacidad de dar su consentimiento plenamente informado.	X	X
		- Para documentar que las estrategias de reclutamiento son adecuadas y no coercitivas.	X	
8.2.4	Aspectos financieros del estudio	Para documentar el acuerdo financiero entre el investigador/institución y el patrocinador para el estudio.	X	X
8.2.5	Declaración de aseguramiento (cuando se requiera)	Para documentar que estará disponible una compensación para los sujetos por daños relacionados al estudio.	X	X
8.2.6	Acuerdos firmados entre las partes involucradas - Investigador/institución y patrocinador. - Investigador/institución y CRO. - Patrocinador y CRO. - Investigador/institución y autoridades (cuando se requiera).	Para documentar los acuerdos.	X	X
			X	X
			X	X
			X	X

	Título del Documento	Propósito	Localizado en Archivos de	
			Inv/Ins	Patrocinador
8.2.7	Aprobación(opinión favorable del IRB/IEC de los siguientes: - Protocolo y cualquier enmienda. - CRF (si aplica). - Formatos de Consentimiento Informado. - Cualquier otra información escrita que será proporcionada a los sujetos. - Anuncios para el reclutamiento de sujetos (si se utilizan). - Compensación para los sujetos (si existe). - Cualquier otro documento a los que se dio la aprobación/opinión favorable.	Para documentar que el estudio ha sido sujeto de revisión por el IRB/IEC y se le dio una aprobación/opinión favorable. Para identificar el número de versión y la fecha de los documentos.	X	X
8.2.8	Composición del IRB/IEC	Para documentar que el IRB/IEC está constituido de acuerdo con las GCP.	X	X (si lo requiere)
8.2.9	Autorización de las autoridades regulatorias / Aprobación / Notificación de protocolo (cuando se requiera)	Para documentar que la apropiada autorización / aprobación / notificación de las autoridades regulatorias ha sido obtenida antes de iniciar el estudio en cumplimiento con los requerimientos regulatorios aplicables.	X (si lo requiere)	X (si lo requiere)
8.2.10	Curriculum vitae y otros documentos relevantes que evidencien las calificaciones del investigador y los sub-investigadores	Para documentar las calificaciones y elegibilidad para conducir un estudio y/o proporcionar supervisión médica de sujetos.	X	X
8.2.11	Valores normales / Rangos de procedimientos médicos / laboratorio / técnicos y/o pruebas incluidas en el protocolo	Para documentar los valores normales y/o rangos de las pruebas.	X	X
8.2.12	Procedimientos médicos / laboratorio / técnicos / pruebas - certificación o - acreditación o - control de calidad establecido y/o registro externo de calidad u - otra validación	Para documentar la competencia de las instalaciones para realizar las pruebas requeridas y sustentar la confiabilidad de los resultados.	X (si lo requiere)	X

	Título del Documento	Propósito	Localizado en Archivos de	
			Inv/Ins	Patrocinador
8.2.13	Muestra de las etiquetas adheridas a los contenedores del producto en investigación	Para documentar el cumplimiento con las leyes aplicables de etiquetado y lo apropiado de las instrucciones que se proporcionan a los sujetos.		X
8.2.14	Instrucciones para el manejo del producto en investigación y los materiales relacionados al estudio (si no están incluidas en el protocolo o en el Folleto del Investigador)	Para documentar las instrucciones necesarias para asegurar el adecuado almacenamiento, empaque, entrega y disposición del producto en investigación y los materiales relacionados al estudio.	X	X
8.2.15	Registros de envío de producto en investigación y materiales relacionados al estudio	Para documentar las fechas de envío, números de lote y métodos de transporte del producto en investigación y materiales relacionados al estudio. Permite rastrear el envío del producto, revisar las condiciones de transporte y la contabilidad.	X	X
8.2.16	Certificado de análisis de los productos de investigación transportados	Para documentar la identidad, pureza y cantidad del producto de investigación que será utilizado en el estudio.		X
8.2.17	Procedimientos de decodificación para productos cegados	Para documentar cómo, en caso de emergencia puede revelarse la identidad del producto de investigación cegado, sin romper el ciego para los sujetos restantes en tratamiento.	X	X (tercera parte, si aplica)
8.2.18	Lista maestra de aleatorización	Para documentar el método de aleatorización de la población de estudio.		X (tercera parte, si aplica)
8.2.19	Reporte de monitoreo preestudio	Para documentar que el sitio es elegible para el estudio (puede combinarse con el 8.2.20).		X
8.2.20	Reporte de monitoreo de inicio del estudio	Para documentar que los procedimientos del estudio fueron revisados con el investigador y el equipo de la investigación (puede combinarse con el 8.2.19).	X	X

8.3 Durante el desarrollo clínico del estudio

Además de tener en el archivo los documentos anteriores, los siguientes deben agregarse al archivo durante el estudio, como evidencia de que toda la nueva información relevante se documenta conforme está disponible.

	Título del Documento	Propósito	Localizado en Archivos de	
			Inv/Ins	Patrocinador
8.3.1	Actualizaciones del Folleto del Investigador	Para documentar que el investigador está informado oportunamente de la información relevante conforme está disponible.	X	X
8.3.2	Cualquier revisión a: - Protocolo/enmiendas y CRF - Formato de Consentimiento Informado - Cualquier otra información escrita proporcionada a los sujetos - Anuncios para reclutamiento de sujetos (si se utilizan)	Para documentar las revisiones a estos documentos relacionados al estudio que tienen efecto durante el ensayo.	X	X
8.3.3	Aprobación/opinión favorable del IRB/IEC fechada y documentada de lo siguiente: - Enmiendas al protocolo - Revisiones de: - Forma de Consentimiento Informado - Cualquier otra información escrita que será proporcionada al sujeto - Anuncios de reclutamiento de sujetos (si se utilizan) - Cualquier otro documento al que se dio la aprobación/opinión favorable - Revisión continua del estudio (cuando se requiera)	Para documentar que las enmiendas y/o revisiones han sido sujetas a la revisión del IRB/IEC y se les dio la aprobación/opinión favorable. Para identificar el número de versión y la fecha de los documentos.	X	X
8.3.4	Autorización / aprobación / notificación de las autoridades regulatorias que fueron requeridas para - Enmiendas al protocolo y otros documentos	Para documentar el cumplimiento con los requerimientos regulatorios aplicables.	X (si lo requiere)	X
8.3.5	Curriculum vitae para nuevos investigadores y/o sub-investigadores	(Ver 8.2.10).	X	X

	Título del Documento	Propósito	Localizado en Archivos de	
			Inv/Ins	Patrocinador
8.3.6	Actualizaciones de valores normales / rangos de procedimientos / pruebas médicas / laboratorio / técnicos incluidos en el protocolo	Para documentar los valores normales y rangos que son revisados durante el estudio (ver 8.2.11).	X	X
8.3.7	Actualizaciones de procedimientos / pruebas médicas / laboratorio / técnicas - Certificación o - Acreditación o - Control de calidad establecido y/o documentación externa de calidad o - Otra validación (cuando se requiera)	Para documentar que las pruebas siguen siendo adecuadas a lo largo del periodo de estudio (ver 8.2.12).	X (si lo requiere)	X
8.3.8	Documentación del envío de producto de investigación y materiales relacionados al estudio	(Ver 8.2.15).	X	X
8.3.9	Certificado de análisis de nuevos lotes de producto de investigación	(Ver 8.2.16).		X
8.3.10	Reportes de visitas de monitoreo	Para documentar las visitas al sitio por y los hallazgos del monitor.		X
8.3.11	Otra comunicación importante además de las visitas a sitio - Cartas - Notas de reuniones - Notas de llamadas telefónicas	Para documentar cualquier acuerdo o discusión significativa con respecto a la administración del estudio, violaciones al protocolo, conducción del ensayo y reporte de eventos adversos (AE).	X	X
8.3.12	Formas de consentimiento informado firmadas	Para documentar que el consentimiento es obtenido de acuerdo con las GCP y el protocolo y que se fechó antes de la participación de cada sujeto en el estudio. También para documentar el permiso de acceso directo (ver 8.2.3).	X	

	Título del Documento	Propósito	Localizado en Archivos de	
			Inv/Ins	Patrocinador
8.3.13	Documentos fuente	Para documentar la existencia del sujeto y documentar la integridad de los datos recolectados en el estudio. Para incluir documentos originales relacionados al estudio, al tratamiento médico y a la historia del sujeto.	X	
8.3.14	Formato de Reporte de Caso (CRF) firmado, fechado y completado	Para documentar que el investigador o los miembros autorizados de su equipo confirman las observaciones registradas.	X (copia)	X (original)
8.3.15	Documentación de las correcciones al CRF	Para documentar todos los cambios/adiciones o correcciones hechas al CRF después de que los datos iniciales fueron registrados.	X (copia)	X (original)
8.3.16	Notificación por el investigador que los origina al patrocinador de Eventos Adversos Serios y reportes relacionados	Notificación por el investigador que los origina al patrocinador de Eventos Adversos Serios y reportes relacionados de acuerdo con 4.11	X	X
8.3.17	Notificación por el patrocinador y/o investigador, cuando aplique, a las autoridades regulatorias y IRB/IEC de reacciones adversas serias inesperadas a la droga y otra información de seguridad	Notificación por el patrocinador y/o investigador, cuando aplique, a las autoridades regulatorias y IRB/IEC de reacciones adversas serias inesperadas a la droga de acuerdo con 5.17 y 4.11.1 y de otras informaciones de seguridad de acuerdo con 5.16.2	X (cuando se requiera)	X
8.3.18	Notificación por el patrocinador a los investigadores de información de seguridad	Notificación por el patrocinador a los investigadores de información de seguridad de acuerdo con 5.16.2	X	X
8.3.19	Reportes interinos o anuales al IRB/IEC y a las autoridades	Reportes interinos o anuales proporcionados al IRB/IEC de acuerdo con 4.10 y a las autoridades de acuerdo con 5.17.3	X	X (cuando se requiera)
8.3.20	Bitácora de revisión inicial de sujetos	Para documentar la identificación de sujetos que entraron a la revisión inicial previa al tratamiento.	X	X (cuando se requiera)

	Título del Documento	Propósito	Localizado en Archivos de	
			Inv/Ins	Patrocinador
8.3.21	Lista de código de identificación de sujetos	Para documentar que el investigador/institución conserva una lista confidencial de nombres de todos los sujetos asignados a los números de estudio en el enrolamiento del ensayo. Permite al investigador/institución revelar la identidad de cualquier sujeto.	X	
8.3.22	Lista de enrolamiento de sujetos	Para documentar el enrolamiento cronológico de sujetos por el número de estudio.	X	
8.3.23	Contabilidad del producto de investigación en el sitio	Para documentar que el producto de investigación ha sido usado de acuerdo con el protocolo.	X	X
8.3.24	Hoja de firmas	Para documentar las firmas e iniciales de todas las personas autorizadas para hacer registros y/o correcciones en los CRF.	X	X
8.3.25	Registro de los fluidos corporales retenidos/muestras de tejidos (si existen)	Para documentar la localización e identificación de las muestras retenidas si el estudio necesita ser repetido.	X	X

8.4 Después de completar o terminar el estudio

Después de completar o terminar el estudio, todos los documentos identificados en las secciones 8.2 y 8.3 deben ser archivados junto con lo siguiente:

	Título del Documento	Propósito	Localizado en Archivos de	
			Inv/Ins	Patrocinador
8.4.1	Contabilidad del producto en investigación en el sitio	Para documentar que el producto en investigación ha sido utilizado de acuerdo al protocolo. Para documentar la contabilidad final del producto en investigación recibido en el sitio, proporcionado a los sujetos, regresado por los sujetos y regresado al patrocinador.	X	X

	Título del Documento	Propósito	Localizado en Archivos de	
			Inv/Ins	Patrocinador
8.4.2	Documentación el producto de investigación destruido	Para documentar la destrucción del producto de investigación no utilizado, por el patrocinador o en el sitio.	X (si se destruye en el sitio)	X
8.4.3	Lista de códigos de identificación de sujetos llena	Para permitir la identificación de todos los sujetos enrolados en el estudio en caso de que se requiera seguimiento. La lista debe mantenerse de manera confidencial y con acceso a lo largo del tiempo.	X	
8.4.4	Certificado de auditoría (si está disponible)	Para documentar que se realizó la auditoría.		X
8.4.5	Reporte de monitoreo de cierre final del estudio	Para documentar que se completaron todas las actividades requeridas para el cierre del estudio y las copias de los documentos esenciales se guardan en los archivos apropiados.		X
8.4.6	Distribución al tratamiento y documentación de decodificación	Regresado al patrocinador para documentar cualquier decodificación que pueda haber ocurrido.		X
8.4.7	Reporte final del investigador al IRB/IEC cuando se requiera y cuando aplique, a las autoridades regulatorias.	Para documentar que se completó el estudio.	X	
8.4.8	Reporte de estudio clínico	Para documentar los resultados e interpretación del estudio.	X (si aplica)	X