





# GUIA DE BUENAS PRACTICAS CLINICAS

Aprobado	Lic. Pedro Rosalío Escobar Castaneda Presidente CSSP
Fecha	Febrero 2016
Firma y Sello	 

## **GUIA DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS (BPC)**

### **LINEAMIENTOS PARA LAS BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS EN ESTABLECIMIENTOS EN LOS QUE SE REALICEN INVESTIGACIONES O ENSAYOS CLINICOS**

(ADAPTACION DE LA GUÍA TRIPARTITA ARMONIZADA DE LA CONFERENCIA INTERNACIONAL DE ARMONIZACIÓN ICH E 6R1)

#### **Introducción**

Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) es un estándar internacional ético y de calidad científica para diseñar, conducir, registrar y reportar estudios que involucran la participación de humanos. El cumplimiento con este estándar proporciona una garantía pública de que los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un estudio están protegidos, acorde a los principios que tienen su origen en la Declaración de Helsinki y de que los datos clínicos del estudio son creíbles y se han obtenido conforme las mejores prácticas y garantizando en primer lugar la seguridad de la persona humana participante de los estudios clínicos

El objetivo de estos lineamientos para las Buenas Prácticas Clínicas BPC es que todo estudio clínico en cualquier fase de investigación sea previamente revisado, autorizado y que proporcione un estándar Internacional unificado que facilite una aceptación de los datos clínicos generados por los investigadores por parte de la Dirección Nacional de Medicamentos que es la Autoridad Reguladora Nacional de Medicamentos y productos Biológicos en El Salvador.

Los lineamientos fueron desarrollados en consideración de las buenas prácticas clínicas actualmente de la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos, así como las de Australia, Canadá, los países Nórdicos y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Quienes han desarrollado este instrumento dentro del marco de la **CONFERENCIA INTERNACIONAL DE ARMONIZACIÓN ICH** por sus siglas en Inglés.

Estos lineamientos se deben seguir cuando se generen datos clínicos de un estudio que se pretenda someter a la Autoridad Reguladora Nacional de Medicamentos y productos Biológicos.

Los principios establecidos en estos lineamientos también pueden aplicarse a otras investigaciones clínicas que puedan tener un impacto en la seguridad y bienestar de seres humanos.

#### **1. GLOSARIO**

##### **1.1 Acceso Directo**

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

para mantener la confidencialidad de la identidad de los sujetos y de la información propiedad del patrocinador.

## **1.2 Aprobación por el CNEIS**

La decisión afirmativa del Comité Nacional de Ética de la Investigación en Salud de que el estudio clínico fue revisado y puede ser conducido en la institución dentro de los lineamientos establecidos por el CNEIS, la institución, las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los requerimientos regulatorios aplicables.

## **1.3 Aseguramiento de la Calidad (AC)**

Todas aquellas acciones planeadas y sistemáticas que se establecen para garantizar que el estudio se está realizando y que los datos son generados, documentados, registrados y reportados en cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los requerimientos regulatorios aplicables.

## **1.4 Asignación Aleatoria**

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

## **1.5 Auditoría**

Un examen sistemático e independiente de las actividades y documentos relacionados con el estudio para determinar si las actividades evaluadas fueron realizadas y los datos fueron registrados, analizados y reportados con exactitud de acuerdo al protocolo, procedimientos estándar de operación del patrocinador (PEOs), Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los requerimientos regulatorios aplicables.

## **1.6 Certificado de Auditoria**

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

## **1.7 Documentos de Auditoria**

Documentación que permite una reconstrucción del curso de los eventos.

## **1.8 Reporte de Auditoria**

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

## **1.9 Dirección Nacional de Medicamentos (DNM)**

Autoridad Reguladora Nacional en materia de medicamentos, creada por la Ley de Medicamentos según Decreto 1008 de fecha 22 de febrero 2012, publicado en el Diario Oficial No. 43 Tomo No. 392 del 2 de marzo del 2012.

## **1.10 Bienestar de los sujetos del estudio**

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

### **1.11 Buenas Prácticas Clínicas (BPC)**

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

### **1.12 Cegamiento/Enmascaramiento**

Procedimiento en el cual una o más partes del estudio desconocen las asignaciones al tratamiento. El cegamiento simple generalmente se refiere a que el o los sujetos desconocen la asignación; y cegamiento doble se refiere a que el o los sujetos, investigadores, monitor y, en algunos casos, el analista, desconocen la asignación al tratamiento.

### **1.13 Código de Identificación del Sujeto**

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

### **1.14 Comité Coordinador**

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

### **1.15 Comité Nacional de Ética de la Investigación en Salud (CNEIS)**

Por Acuerdo del Ministerio de Salud, y el Consejo Superior de Salud Pública, se crea el Comité de Bioética Nacional, el veintisiete de abril del año dos mil cinco, que luego fue denominado Comité Nacional de Ética de Investigación Clínica, y posteriormente Comité Nacional de Ética de la Investigación en Salud (CNEIS), en concordancia con las recomendaciones de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura –UNESCO por sus siglas en inglés- y de la Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud.

El CNEIS, es el ente rector de la Ética de la Investigación en El Salvador, y su principal responsabilidad es velar por la adecuada protección de los derechos de las personas que se involucran como sujetos de estudios en investigaciones para la salud., durante todo su proceso, desde la evaluación de los proyectos, durante su desarrollo y cumplimiento de los compromisos adquiridos por los investigadores y promotores al finalizar sus proyectos; prestando especial atención a los proyectos que puedan incluir sujetos vulnerables. Realiza sus funciones por medio de la emisión de opiniones técnicas a las autoridades competentes en salud.

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

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

### **1.17 Comparador (Producto)**

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

### **1.18 Consejo Superior de Salud Pública (CSSP)**

Es una corporación de Derecho Público, autónoma, con capacidad jurídica para contraer derechos y adquirir obligaciones e intervenir en juicios. Su existencia es reconocida por el Art. 68 de la Constitución de la República y su organización y funciones están reguladas por el Código de Salud.

Es la autoridad competente para la verificación del cumplimiento de los presentes lineamientos.

### **1.19 Confidencialidad**

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

### **1.20 Consentimiento Informado**

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

Debe entenderse esencialmente como un Proceso y por conveniencia un documento con dos propósitos fundamentales:

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

Lo más importante del CI no es la obtención del mismo sino el proceso por el que se obtiene; ni el investigador, ni el personal del ensayo deberán coaccionar o influir indebidamente al sujeto para que participe o continúe su participación en el ensayo; debe quedar claro que no se le pide que participe, sino se le INVITA a hacerlo.

### **1.21 Contrato**

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

### **1.22 Control de Calidad (CC)**

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

### **1.23 Cumplimiento en relación con los estudios**

Apego a todos los requerimientos relacionados con el estudio, requerimientos de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y requerimientos regulatorios aplicables.

### **1.24 Datos Fuente**

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

### **1.25 Documentación**

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

### **1.26 Documentos Esenciales**

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

### **1.27 Documentos Fuente**

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

### **1.28 Enmienda al Protocolo**

Una descripción escrita de cambios o aclaración formal de un protocolo.

### **1.29 Estudio Clínico**

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

### **1.30 Informe de un Estudio Clínico**

Una descripción escrita de un estudio de cualquier agente terapéutico, profiláctico o de diagnóstico realizado en seres humanos, en el que la descripción clínica y estadística, presentaciones y análisis están totalmente integrados en un solo informe.

### **1.31 Informe Intermedio del Estudio Clínico (“ Interim Analysis” )**

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

### **1.32 Estudio Multicéntrico**

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

### **1.33 Estudio No clínico**

Estudios biomédicos no realizados en seres humanos.

### **1.34 Evento Adverso (EA)**

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

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

Cualquier ocurrencia desfavorable que a cualquier dosis resulta en:

- fallecimiento.
- Amenaza a la vida.
- Hospitalización del paciente o prolongación de la hospitalización existente.
- Da Incapacidad/invalidez persistente o significativa.
- Anomalía congénita/defecto de nacimiento.

(Véase la Guía de la Conferencia Internacional de Armonización para el Manejo de Datos Clínicos de Seguridad; Definiciones y Estándares para un Reporte Inmediato).

### **1.36 Folleto del Investigador**

Una compilación de los datos clínicos y no clínicos sobre los productos de investigación que es relevante para los estudios de los productos en investigación en seres humanos (Véase sección 7. Folleto del Investigador).

**1.37 Formulario de Reporte de Caso (FRC)** Un documento impreso, óptico o electrónico diseñado para registrar toda la información requerida en el protocolo para ser reportada al patrocinador sobre cada sujeto del estudio.

### **1.38 Inspección**

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

### **1.39 Institución (médica)**

Cualquier entidad pública o privada, agencia o instalación médica o dental autorizada por la entidad competente Consejo Superior de Salud Pública (CSSP) donde se conducen los estudios clínicos.

### **1.40 Investigador**

Una persona responsable de la conducción de un estudio clínico en el sitio donde se realiza el estudio. Si un estudio es conducido por un grupo de individuos, el investigador es el líder responsable del grupo y se le llamará investigador principal. Véase también Sub-investigador (punto 1.59).

### **1.41 Investigador/Institución**



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

#### **1.42 Investigador Coordinador**

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

#### **1.43 Monitoreo.**

El acto de vigilar el proceso de un estudio clínico y asegurarse de que éste sea conducido, registrado y reportado de acuerdo con el protocolo, Procedimientos Estándar de Operación (PEOs), las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los requerimientos regulatorios aplicables.

#### **1.44 Informe de Monitoreo**

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

#### **1.45 Opinión (en relación al Comité de Ética Independiente)**

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

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

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

#### **1.47 Patrocinador:**

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

#### **1.48 Patrocinador-Investigador**

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

#### **1.49 Procedimientos Estándar de Operación (PEOs)**

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

#### **1.50 Producto en Investigación:**

Una forma farmacéutica de un ingrediente activo o placebo que se está probando o usando como referencia en un estudio clínico, incluyendo un producto con una autorización de comercialización

cuando se utiliza o se acondiciona (formulado o empacado) en una manera diferente a la aprobada o cuando se usa para obtener mayor información sobre un uso previamente aprobado.

#### **1.51 Protocolo:**

Un documento que describe los objetos, diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización de un estudio. Generalmente el protocolo también proporciona los antecedentes y fundamentos para el estudio, pero éstos podrían ser proporcionados en otros documentos referenciados en el mismo.

#### **1.52 Protocolo, Enmienda**

Véase Enmienda al Protocolo (punto 1.28)

#### **1.53 Reacción Adversa Medicamentosa (RAM)**

En la experiencia clínica antes de la aprobación de un producto medicinal nuevo o de sus nuevos usos, particularmente cuando las dosis terapéutica no pueda establecerse: deberán considerarse reacciones adversas medicamentosas, todas las respuestas a un producto medicinal nocivas y no intencionales relacionadas con cualquier dosis. La frase 'respuestas a un producto medicinal' significa que una relación causal entre un producto medicinal y un evento adverso es al menos una posibilidad razonable, esto es, que la relación no puede ser descartada.

Con respecto a los productos medicinales en el mercado: una respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencional y que ocurre a dosis normalmente utilizadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades o para modificación de la función fisiológica (véase la Guía de la Conferencia Internacional de Armonización para el Manejo de Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Estándares de un Reporte Inmediato).

#### **1.54 Reacción Adversa Medicamentosa Inesperada:**

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

#### **1.55 Registro Médico Original:**

Véase documentos fuente (punto 1.27).

#### **1.56 Representante Legalmente Aceptado**

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

#### **1.57 Requerimientos Regulatorios Aplicables**

Cualquiera que fueren las leyes y regulaciones que rigen la conducción de estudios clínicos de productos de investigación.

#### **1.58 Sitio donde se Realiza el Estudio:**

El o los lugares donde se realizan las actividades relacionadas con el estudio.(Véase Institución médica punto 1.39).

#### **1.59 Sub-investigador**

Cualquier miembro individual del grupo del estudio clínico designado y supervisado por el investigador en un sitio donde se lleva a cabo el estudio para realizar procedimientos críticos relacionados con el estudio y/o tomar decisiones importantes relacionadas con este (por ejemplo, asociados, residentes, becario de investigación). Véase también Investigador (punto 1.40).

#### **1.60 Sujeto del Estudio:**

Un individuo que participa en un estudio clínico ya sea como receptor del producto en investigación o como un control.

#### **1.61 Sujetos Vulnerables:**

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

#### **1.62 Testigo Imparcial:**

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

## **2. PRINCIPIOS DE LAS BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS**

2.1 Los estudios clínicos deben conducirse de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki y que son consistentes con las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios aplicables.

- 2.2 Antes de que se inicie un estudio, se deben comparar los riesgos e inconveniencias previsibles contra el beneficio anticipado para el sujeto del estudio y para la sociedad. Un estudio deberá iniciar y continuar solamente si los beneficios anticipados justifican los riesgos.
- 2.3 Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un estudio son las consideraciones más importantes y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
- 2.4 La información no clínica y clínica disponible sobre un producto en investigación debe ser adecuada para apoyar el estudio clínico propuesto.
- 2.5 Los estudios clínicos deben ser científicamente sólidos y estar descritos en un protocolo en forma clara y detallada.
- 2.6 Un estudio debe conducirse en cumplimiento con el protocolo que recibió previamente la aprobación/opinión favorable del consejo de revisión institucional (CRI)/comité de ética independiente (CEI).
- 2.7 La atención médica proporcionada a los sujetos y las decisiones médicas tomadas en nombre de los sujetos debe ser siempre responsabilidad de un médico autorizado para el ejercicio de la Profesión y calificado o, cuando sea el caso, de un odontólogo autorizado para el ejercicio de la Profesión calificado.
- 2.8 Cada individuo involucrado en la conducción de un estudio debe ser evaluado por su formación académica, adiestramiento y experiencia para realizar su función respectiva.
- 2.9 Debe obtenerse el consentimiento informado voluntario de cada sujeto antes de que este participe en el estudio clínico.
- 2.10 Toda la información clínica del estudio debe registrarse, manejarse y resguardarse de manera tal que permita su reporte, interpretación y verificación de manera precisa.
- 2.11 Debe protegerse la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos, respetando las reglas de privacidad y confidencialidad, de acuerdo con los requerimientos regulatorios aplicables.
- 2.12 Los productos en investigación deben manufacturarse, manejarse y almacenarse de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). Deben usarse de acuerdo con el protocolo aprobado.
- 2.13 Deben implementarse sistemas con procedimientos que garanticen la calidad de cada aspecto del estudio.

### **3. CONSEJO DE REVISIÓN INSTITUCIONAL/COMITÉ DE ÉTICA INDEPENDIENTE (CRI/CEI)**

#### **3.1 Responsabilidades**

3.1.1 Un CRI/CEI debe salvaguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de todos los sujetos de un estudio. Se debe tener especial atención a los estudios que pueden involucrar sujetos vulnerables.

3.1.2 El CRI/CEI deberá obtener los siguientes documentos: protocolo de estudio/enmiendas, hojas de consentimiento informado escrita y actualizaciones de las hojas de consentimiento que el investigador propone para su uso en el estudio, procedimientos de reclutamiento de sujetos (por ejemplo, anuncios), información escrita que se le proporcionará a los sujetos, Folleto del Investigador (FI), información disponible sobre seguridad, información sobre pagos y compensación disponibles para los sujetos, curriculum vitae actual del investigador y/u otra documentación que pruebe su capacidad y cualquier otro documento que el CRI/CEI pueda necesitar para cumplir con sus responsabilidades.

El CRI/CEI debe revisar un estudio clínico propuesto dentro de un tiempo razonable y documentar sus puntos de vista por escrito, identificando claramente el estudio, los documentos revisados y las fechas de lo siguiente:

- Aprobación/opinión negativa;
- Modificaciones requeridas de su aprobación/opinión favorable.
- Desaprobación/opinión negativa; y terminación/suspensión de cualquier aprobación/opinión favorable previa.

3.1.3 El CRI/CEI debe considerar la competencia del investigador para conducir el estudio propuesto según lo documentado en un curriculum vitae actual y/o en cualquier otra documentación relevante que solicite el CRI/CEI.

3.1.4 El CRI/CEI debe realizar revisiones continuas de cada estudio en proceso, en intervalos apropiados de acuerdo al grado de riesgo para los sujetos, al menos una vez al año.

3.1.5 El CRI/CEI puede solicitar que se les proporcione a los sujetos más información de la mencionada en el párrafo 4.8.10 cuando, a juicio del CRI/CEI, la información adicional pudiera dar mayor relevancia a la protección de los derechos, seguridad y/o bienestar de los sujetos.

3.1.6 Cuando se vaya a realizar un estudio no terapéutico con el consentimiento del representante legalmente aceptado del sujeto (véase 4.8.12, 4.8.14), el CRI/CEI debe determinar que el protocolo

propuesto y/o algún otro documento especifique adecuadamente los intereses éticos relevantes y cumpla con los requerimientos regulatorios aplicables para dichos estudios.

3.1.7 Cuando el protocolo indique que el consentimiento previo del sujeto del estudio o del representante legalmente aceptado del sujeto no es posible (véase 4.8.15), el CRI/CEI debe determinar que el protocolo propuesto y/u otros documentos señale adecuadamente los intereses éticos relevantes y cumpla con los requerimientos regulatorios aplicables para dichos estudios (por ejemplo en situaciones de emergencia).

3.1.8 El CRI/CEI debe revisar tanto la calidad como el método de pago a los sujetos para asegurarse que no existan problemas de coerción o mal influencia en los sujetos del estudio. Los pagos al sujeto deberán ser prorrateados y no depender de que el sujeto termine el estudio.

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

### **3.2 Composición, Funciones y Operación:**

3.2.1 El CRI/CEI deberá estar integrado por un número razonable de miembros que colectivamente tengan la capacidad y experiencia para revisar y evaluar la ciencia, aspectos médicos y la ética del estudio propuesto. Se recomienda que el CRI/CEI esté integrado por:

(a) Al menos cinco miembros.

(b) Al menos un miembro cuya área primaria de interés sea una área no científica.

(c) Al menos un miembro que sea independiente de la institución/sitio donde se llevará a cabo el estudio.

Solamente los miembros del CRI/CEI que sean independientes del investigador y del patrocinador del estudio podrán votar/dar su opinión con respecto a un asunto relacionado con el estudio.

Se debe conservar una lista de los miembros del CRI/CEI y de su formación/competencia.

3.2.2 El CRI/CEI debe realizar sus funciones de acuerdo a procedimientos de operación escritos; debe mantener registros escritos de sus actividades y minutas de sus juntas y debe cumplir con las Buenas Prácticas Clínicas y con los requerimientos regulatorios aplicables.

3.2.3 Un CRI/CEI debe tomar sus decisiones en juntas programadas en donde al menos esté presente el quórum estipulado en sus procedimientos de operación escritos.

3.2.4 Solamente los miembros del CRI/CEI que participen en la revisión y discusión deben votar/dar su opinión y/o asesoramiento.

3.2.5 El investigador puede proporcionar información sobre cualquier aspecto del estudio, pero no debe participar en las deliberaciones del CRI/CEI o en la votación/opinión de este.

3.2.6 Un CRI/CEI puede invitar como apoyo a no miembros con experiencias en áreas especiales.

### **3.3 Procedimientos:**

EL CRI/CEI debe establecer, documentar por escrito y seguir sus procedimientos que deben incluir:

3.3.1 Determinación de su composición: nombres y competencia de los miembros y la autoridad bajo la cual está establecida.

3.3.2 Programación, notificación a sus miembros y conducción de sus juntas.

3.3.3 Revisión inicial y continua de los estudios.

3.3.4 Determinación de la frecuencia de la revisión continúa de los estudios, según sea el caso.

3.3.5 Proporcionar, de acuerdo a los requerimientos regulatorios aplicables, una revisión y opinión favorable rápida de algún o algunos pequeños cambios en los estudios que están en proceso y que cuenten con la opinión favorable del CRI/CEI.

3.3.6 Especificación de que ningún sujeto debe ser admitido en un estudio antes del que el CRI/CEI emita su opinión favorable por escrito del estudio.

3.3.7 Especificación de que no se debe realizar ninguna desviación o cambios al protocolo sin previa autorización por escrito del CRI/CEI, excepto cuando sea necesario eliminar inmediatamente a los sujetos o cuando los cambios involucren solo aspectos logísticos o administrativos del estudio. (Véase 4.5.2).

3.3.8 Especificación de que el investigador debe reportar de inmediato al CRI/CEI lo siguiente:

(a) Desviaciones o cambios del protocolo para eliminar peligros inmediatos a los sujetos del estudio (véase 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4).

(b) Cambios que incrementan el riesgo para los sujetos y/o que afectan significativamente la conducción del estudio (véase 4.10.2).

(c) Todas las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) que sean serias e inesperadas.

(d) Nueva información que pueda afectar en forma adversa la seguridad de los sujetos o la conducción del estudio.

3.3.9 Asegurar que el CRI/CEI notificará rápidamente por escrito al investigador/institución lo relativo a:

(a) Sus decisiones/opiniones relacionadas con el estudio.

(b) Los motivos de sus decisiones/opiniones.

(c) Procedimientos para apelar sus decisiones/opiniones.

### **3.4 Registros:**

El CRI/CEI debe conservar todos los registros de los documentos relevantes por un período de al menos 3 años después de terminar el estudio y hacerlos disponibles al momento de que las autoridades regulatorias los soliciten.

Los investigadores, patrocinadores o autoridades regulatorias podrán solicitar al CRI/CEI que proporcione sus procedimientos por escrito al igual que la lista de sus miembros.

## **4. INVESTIGADOR**

### **4.1 Competencia del Investigador y Acuerdos:**

4.1.1 El investigador debe ser apto (por su formación académica, adiestramiento y experiencia) para asumir la responsabilidad de la conducción apropiada del estudio; debe cumplir con todas las calificaciones especificadas por los requerimientos regulatorios aplicables y debe proporcionar evidencia de dichas calificaciones a través de su curriculum vitae actualizado y/o cualquier otra documentación relevante solicitada por el patrocinador, el CNEIS/CEI y/o Consejo Superior de Salud Pública.

4.1.2 El investigador debe estar completamente familiarizado con el uso apropiado del producto en investigación, según lo descrito en el protocolo, en el Folleto del Investigador vigente, en la información del producto y en otras fuentes de información proporcionadas por el patrocinador.

4.1.3 El investigador debe conocer y debe cumplir con los lineamientos de las BPC y los requerimientos regulatorios aplicables.

4.1.4 El investigador debe permitir que el patrocinador lleve a cabo un monitoreo y auditoría así como una inspección por parte del Consejo Superior de Salud Pública.

4.1.5 El investigador debe mantener una lista de las personas apropiadamente calificadas a quien este les haya delegado tareas significativas relacionadas con el estudio.

### **4.2 Recursos Adecuados:**

4.2.1 El investigador debe ser capaz de demostrar un potencial para incluir el número requerido de pacientes adecuados dentro del período de reclutamiento acordado.

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

4.2.3 El investigador debe tener disponible un número suficiente de personal calificado e instalaciones adecuadas para la duración prevista del estudio con el objeto de conducir éste de manera apropiada y segura.

4.2.4 El investigador debe asegurarse de que todas las personas que participan en el estudio estén informadas adecuadamente sobre el protocolo, el producto de investigación así como de sus deberes y funciones relacionadas con el estudio.

### **4.3 Atención Médica a los Sujetos del Estudio:**



4.3.1 Un médico u odontólogo autorizado y calificado, que sea un investigador o sub-investigador del estudio debe ser responsable de todas las decisiones sobre salud relacionadas con el estudio.

4.3.2 Durante y después de la participación de un sujeto en un estudio, el investigador debe asegurarse de que se proporcione atención médica apropiada a un sujeto en caso de algún evento adverso, incluyendo valores de laboratorio clínicamente significativos, relacionado con el estudio. El investigador debe informar al sujeto cuando necesite atención médica por alguna enfermedad intercurrente que haya sido detectada.

4.3.3 Es recomendable que el investigador informe al médico de cabecera del sujeto sobre la participación de éste en el estudio, si es que el sujeto cuenta con un médico de cabecera y si está de acuerdo en que éste sea informado.

4.3.4 A pesar de que un sujeto no está obligado a dar razón para retirarse prematuramente de un estudio, el investigador debe hacer un esfuerzo razonable para averiguar el motivo, respetando completamente los derechos del sujeto.

#### **4.4 Comunicación con el CNEIS/CEI**

4.4.1 Antes de iniciar un estudio, el investigador deberá contar con la aprobación, escrita y fechada, del CNEIS del protocolo de estudio, la hoja de consentimiento informado escrito, las actualizaciones de la hoja de consentimiento, procedimientos de reclutamiento de sujetos y de cualquier otra información escrita que se le proporcionará a los sujetos.

4.4.2 Como parte de la solicitud escrita del investigador al CNEIS, el investigador deberá proporcionar al CNEIS una copia vigente del Folleto del investigador. Si el Folleto del investigador se actualizara durante el estudio, el investigador debe proporcionar al CNEIS una copia actualizada.

4.4.3 Durante el estudio, el investigador debe proporcionar al CNEIS todos los documentos sujetos a revisión.

#### **4.5 Cumplimiento con el Protocolo**

4.5.1 El investigador debe conducir el estudio de acuerdo con el protocolo acordado por el patrocinador y, si fuera necesario, por el Consejo Superior de Salud Pública y al que se le otorgó opinión favorable por parte el CNEIS. El investigador y el patrocinador deberán firmar el protocolo o un contrato alternativo para confirmar su acuerdo.

4.5.2 El investigador no deberá implementar ninguna forma de desviación o cambios al protocolo sin previo acuerdo del patrocinador y una revisión previa a la opinión favorable documentada del CNEIS de una enmienda, excepto cuando sea necesario para eliminar peligro inmediato para los sujetos del estudio o cuando el cambio involucre solo aspectos logísticos o administrativos del estudio.

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

4.5.4 El investigador puede realizar una desviación o un cambio del protocolo para eliminar peligro inmediato a los sujetos del estudio sin previa opinión favorable del CNEIS. Tan pronto como sea posible, deben enviarse la desviación o el cambio implementado, las razones de esto y, si fuera apropiado, la enmienda propuesta del protocolo:

- Al CNEIS para su revisión y aprobación/opinión favorable
- Al patrocinador para su aprobación y, si se requiera
- Al Consejo Superior de Salud Pública.

#### **4.6 Producto en Investigación**

4.6.1 La responsabilidad de llevar la contabilidad del producto en investigación recae en el investigador.

4.6.2 Cuando sea requerido, el investigador deberá asignar algunos o todos los deberes del investigador/institución, sobre la contabilidad del producto de investigación en el o los sitios donde se realiza el estudio, a un Profesional de Química y Farmacia o a otra persona apropiada que esté bajo la supervisión del investigador.

4.6.3 El investigador o un Profesional Químico Farmacéutico u otra persona apropiada que sea designada por el investigador, deberá mantener los registros de entrega del producto al sitio del estudio, el inventario en el sitio, el uso de cada sujeto y la devolución al patrocinador o disposición alterna del medicamento sin usar. Estos registros deben incluir fechas, números de lote, serie, fechas de caducidad y los números de código único asignados al producto en investigación y a los sujetos del estudio. Los investigadores deben mantener los registros que documenten adecuadamente que se les proporcionó a los sujetos las dosis especificadas por el protocolo y conciliar todo el producto en investigación que recibió del patrocinador.

4.6.4 El producto en investigación debe almacenarse de acuerdo a lo especificado por el patrocinador (véase 5.13.2 y 5.14.3) y de acuerdo con los requerimientos regulatorios aplicables.

4.6.5 El investigador debe asegurarse de que el producto en investigación se use solamente de acuerdo con el protocolo aprobado.

4.6.6 El investigador o una persona designada por el investigador debe explicar el uso correcto del producto en investigación a cada sujeto y debe verificar en intervalos apropiados para el estudio, que cada sujeto esté siguiendo las instrucciones en forma apropiada.

#### **4.7 Procesos de Asignación Aleatoria y Rompimiento del Cegamiento**

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

## **4.8 Consentimiento Informado de los Sujetos del Estudio**

4.8.1 Al obtener y documentar el consentimiento informado, el investigador debe cumplir con los requerimientos regulatorios aplicables y deberá apegarse a las BPC y a los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki. Antes de iniciarse el estudio, el investigador deberá contar con la opinión favorable escrita del CNEIS de la hoja de consentimiento informado escrito y de cualquier otra información escrita que se le proporcionará a los sujetos.

4.8.2 La hoja de consentimiento informado escrito y cualquier otra información escrita que se les vaya a proporcionar a los sujetos deberán ser revisadas cuando surja información nueva que pueda ser relevante para el consentimiento del sujeto. Cualquier hoja de consentimiento informado escrito e información escrita revisada deberá contar con la opinión favorable del CNEIS antes de que se use. El sujeto o el representante legalmente aceptado del sujeto deberá ser informado de manera oportuna si surgiera alguna información nueva que pudiera ser relevante para el deseo del sujeto de continuar su participación en el estudio. La comunicación de esta información debe ser documentada.

4.8.3 Ni el investigador, ni el personal del estudio deberán obligar, ejercer coerción o influenciar indebidamente al sujeto para participar o continuar su participación en un estudio.

4.8.4 Ninguna información verbal y escrita referente al estudio, incluyendo la hoja de consentimiento informado escrito, deberá incluir lenguaje que ocasione que el sujeto o el representante legalmente aceptado del sujeto renuncie o parezca renunciar a cualquier derecho legal, o que libere o parezca liberar al investigador, a la institución, al patrocinador o a sus representantes de cualquier responsabilidad por negligencia.

4.8.5 El investigador o una persona designada por el investigador deberá informar completamente al sujeto o, si el sujeto no puede dar el consentimiento informado a su representante legalmente aceptado, sobre todos los aspectos pertinentes del estudio incluyendo opinión favorable por parte del CNEIS.

4.8.6 El lenguaje utilizado en la información escrita y verbal sobre el estudio, incluyendo la hoja de consentimiento informado escrito, deberá ser práctica y no técnica y el sujeto, su representante legalmente aceptado y el testigo imparcial, cuando sea el caso, deberán comprenderla.

4.8.7 Antes de que se obtenga el consentimiento informado, el investigador o una persona designada por el investigador, deberá proporcionar al sujeto o a un representante legalmente aceptado tiempo suficiente y la oportunidad de preguntar sobre los detalles del estudio y para decidir si va a participar o no en el mismo. Todas las preguntas sobre el estudio deberán responderse a satisfacción del sujeto o de su representante legalmente aceptado.

4.8.8 Antes de que un sujeto participe en el estudio, la hoja de consentimiento informado escrito debe ser firmada y fechada personalmente por el sujeto o por su representante legalmente aceptado y por la persona que condujo la discusión del consentimiento informado.

4.8.9 Si un sujeto no puede leer o si su representante legalmente aceptado tampoco puede leer, deberá estar presente un testigo imparcial durante toda la discusión del consentimiento informado. Después de que la hoja de consentimiento informado escrito y, cualquier otra información escrita proporcionada a los sujetos haya sido leída y explicada al sujeto o a su representante legal y después de que el sujeto o su representante legalmente aceptado haya dado su consentimiento verbal para su participación en el estudio y, si es capaz de hacerlo, haya firmado y fechado personalmente la hoja de consentimiento informado, el testigo deberá firmar y fechar personalmente esta hoja. Al firmar la hoja de consentimiento, el testigo certifica que la información en ésta y cualquier información escrita fue explicada con precisión y aparentemente fue comprendida por el sujeto o por su representante legalmente aceptado y de que el sujeto o su representante legalmente aceptado dio voluntariamente su consentimiento informado.

4.8.10 Tanto la discusión del consentimiento informado como la hoja de consentimiento informado escrito y cualquier otra información escrita que se le vaya a proporcionar a los sujetos, deberá incluir explicaciones de lo siguiente:

- De que el estudio involucra investigación.
- El objetivo del estudio.
- Tratamiento del estudio y la probabilidad de una asignación aleatoria a cada tratamiento.
- Los procedimientos del estudio que se van a seguir, incluyendo todos los procedimientos invasivos.
- Las responsabilidades del sujeto.
- Los aspectos del estudio que sean experimentales.
- Los riesgos o inconveniencias razonablemente previstos para el sujeto y, cuando sea el caso, para el embrión, feto o lactante.
- Los beneficios razonablemente esperados. Cuando no se pretende un beneficio clínico para el sujeto, tendrá que estar consciente de esto.
- Procedimiento o tratamiento alternativo disponible para el sujeto y sus beneficios y riesgos potenciales importantes.
- La compensación y/o tratamiento disponible para el sujeto en el caso de una lesión relacionada con el estudio.
- El pago prorrateado anticipado si lo hubiera al sujeto por participar en el estudio.
- El pago de los gastos anticipados si los hubiera al sujeto por participar en el estudio.
- Que la participación del sujeto en el estudio es voluntaria y que el sujeto puede pérdida de los beneficios a los que tiene derecho.

- Que se les permitirá el acceso directo a monitor, auditor, al CNEIS y al Consejo Superior de Salud Pública a los registros médicos originales del sujeto para verificación de los procedimientos y datos del estudio clínico, sin violar la confidencialidad del sujeto hasta donde lo permitan las leyes y regulaciones aplicables y que, al firmar una hoja de consentimiento informado escrito, el sujeto o su representante legalmente aceptado está autorizando dicho acceso.
- Que los registros que identifican al sujeto se mantendrán en forma confidencial y hasta donde lo permitan las leyes y regulaciones aplicables, no se harán del conocimiento público. Si los resultados del estudio se publican, la identidad del sujeto se mantendrá confidencial.
- Que el sujeto o su representante legalmente aceptado será informado de manera oportuna si surgiera alguna información que pudiera ser relevante para el deseo del sujeto de continuar su participación en el estudio.
- La persona a contactar para mayor información referente al estudio y a los derechos de los sujetos del estudio y a quien contactar en caso de algún daño relacionado con el estudio.
- Las circunstancias y razones previstas bajo las cuales se puede dar por terminada la participación del sujeto en el estudio.
- La duración esperada de la participación del sujeto en el estudio.
- El número aproximado de sujetos involucrados en el estudio.

4.8.11 Antes de participar en el estudio, el sujeto o su representante legalmente aceptado deberá recibir una copia de la hoja de consentimiento informado firmada y fechada, y cualquier otra información escrita que se proporcione a los sujetos. Durante la participación de un sujeto en el estudio, éste o su representante legalmente aceptado, deberá recibir una copia de las actualizaciones de la hoja de consentimiento informado firmada y fechada con una copia de cualquier enmienda a la información escrita proporcionada a los sujetos.

4.8.12 Cuando un estudio clínico-terapéutico o no terapéutico incluya sujetos que solo puedan participar en el estudio con el consentimiento del representante legal del sujeto, este deberá ser informado sobre el estudio, hasta donde sea compatible con su entendimiento y si fuera éste capaz, deberá firmar y fechar personalmente el consentimiento informado escrito.

4.8.13 Excepto por lo descrito en el punto 4.8.14, un estudio no terapéutico, debe ser conducido en sujetos que personalmente den su consentimiento y que firmen y fechen la hoja de consentimiento informado escrita.

4.8.14 Los estudios no terapéuticos pueden conducirse en sujetos con consentimiento de un representante legal siempre y cuando se cumplan las siguientes condiciones:

- Los objetivos del estudio no se pueden alcanzar por medio de un estudio en sujetos que puedan dar su consentimiento informado personalmente.
- Los riesgos predecibles para los sujetos son mínimos.
- El impacto negativo en el bienestar del sujeto se ha minimizado.
- El estudio no está prohibido por la ley.
- La opinión favorable CNEIS se obtuvo expresamente para la inclusión de dichos sujetos y la opinión favorable escrita cubre este aspecto.

Dichos estudios, a menos que se justifique una excepción, deberán ser conducidos en pacientes que padezcan una enfermedad o condición para la cual el producto en investigación esté propuesto. Los sujetos en estos estudios deberán ser monitoreados muy de cerca y deben ser retirados del estudio si pareciera que están en peligro.

4.8.15 En situaciones de emergencia, cuando no sea posible obtener el consentimiento previo del sujeto, se deberá pedir el consentimiento del representante legal, si lo hubiera. Cuando no sea posible el consentimiento previo del sujeto y su representante legal no está disponible, la inclusión del sujeto requerirá de las medidas descritas en el protocolo y en otra parte con la opinión favorable documentada del CNEIS, para proteger los derechos, seguridad y bienestar del mismo y para asegurar el cumplimiento con los requerimientos regulatorios aplicables. El sujeto o su representante legal deberán ser informado sobre el estudio tan pronto como sea posible y se solicitará el consentimiento para continuar.

#### **4.9 Registros e Informes**

4.9.1 El investigador deberá asegurarse que los datos reportados al patrocinador en los FRCs y en todos los informes requeridos sean precisos y legibles y estén completos y actualizados.

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

4.9.3 Cualquier cambio o corrección a un FRC deberá ser fechada, inicializada y explicada si fuera necesario y no deberá cubrir el registro original (véase 5.18.4 (n)). Los patrocinadores deberán instruir a los investigadores y a los representantes designados de los investigadores para hacer estas correcciones. Los patrocinadores deberán contar con procedimientos escritos para asegurarse que los cambios o correcciones en los FRCs hechos por los representantes designados del patrocinador estén documentados, sean necesarios y el investigador los avale. El investigador deberá guardar registros de los cambios y correcciones.

4.9.4 El investigador deberá mantener los documentos del estudio según lo especificado en los Documentos Esenciales para la Conducción de un Estudio Clínico (véase sección 8) y según lo

estipulado por los requerimientos regulatorios aplicables. El investigador deberá tomar medidas para prevenir una destrucción accidental o prematura de estos documentos.

4.9.5 Los documentos esenciales deberán guardarse por lo menos hasta 2 años después de la última aprobación de una solicitud de comercialización en una región participante de la CIARM y hasta que no haya solicitudes de comercialización contempladas o pendientes en una de estas regiones o hasta que haya transcurrido al menos 2 años desde la suspensión formal del desarrollo clínico del producto en investigación. Sin embargo, estos documentos deberán resguardarse por un período más largo si así lo estipulan los requerimientos regulatorios aplicables o por un acuerdo con el patrocinador. Es la responsabilidad del patrocinador el informar al investigador a partir de cuando ya no necesitan resguardarse estos documentos (véase 5.5.12).

4.9.6 Los aspectos financieros del estudio deberán documentarse en un acuerdo entre el patrocinador y el investigador.

4.9.7 A petición del monitor, auditor, CNEIS o Consejo Superior de Salud Pública, el investigador deberá tener disponibles para su acceso directo todos los registros requeridos relacionados con el estudio.

#### **4.10 Informes de Avance**

4.10.1 El investigador deberá presentar al CNEIS resúmenes escritos del estatus del estudio en forma anual o con mayor frecuencia si así lo solicitara el CNEIS.

4.10.2 El investigador deberá presentar inmediatamente reportes escritos al patrocinador, al CNEIS (véase 3.3.8) y, cuando aplique, a la institución sobre cualquier cambio significativo que afecte la conducción del estudio e incremente los riesgos para los sujetos.

#### **4.11 Informe de Seguridad**

4.11.1 Todos los eventos adversos serios (EAS) deberán reportarse inmediatamente al patrocinador excepto aquellos EAS que el protocolo u otro documento identifica como que no necesitan un reporte inmediato. Los reportes inmediatos deberán ser seguidos por medio de reportes escritos detallados. Los reportes inmediatos y de seguimiento deberán identificar a los sujetos por los números de código único asignados a los sujetos del estudio en lugar de los nombres del sujeto, números de identificación personal y direcciones. El investigador deberá también cumplir con los requerimientos regulatorios aplicables relacionados con el reporte de reacciones adversas medicamentosas serias inesperadas al CNEIS.

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

4.11.3 Para los fallecimientos reportados, el investigador deberá proporcionar al patrocinador y al CNEIS cualquier información adicional que se solicite.

#### **4.12 Terminación o Suspensión Prematura de un Estudio**

Si el estudio se termina o se suspende prematuramente por cualquier razón, el investigador deberá informar rápidamente a los sujetos del estudio, deberá asegurar un tratamiento y un seguimiento apropiado para los sujetos y, cuando lo estipule un requerimiento regulatorio, deberá informar a la autoridad correspondiente. Además:

4.12.1 Si el investigador termina o suspende un estudio sin previo acuerdo del patrocinador, el investigador deberá informar a la institución, cuando sea el caso, y el investigador deberá informar inmediatamente al patrocinador y al CNEIS y una explicación por escrito detallada de esta determinación.

4.12.2 Si el patrocinador termina o suspende un estudio (véase 5.21), el investigador deberá informar inmediatamente a la institución cuando sea el caso y el investigador informará al CNEIS y le entregará por escrito una explicación detallada de esta determinación.

4.12.3 Si el CNEIS termina o retira su opinión favorable de un estudio (véase 3.1.2 y 3.3.9), el Investigador deberá informar a la institución cuando aplique y deberá notificar de inmediato al patrocinador y le entregará por escrito una explicación detallada de esta determinación.

#### **4.13 Informe Final por parte del Investigador**

Al finalizar un estudio, el investigador debe de enviar el Reporte Final al CNEIS, y el CNEIS deberá informar lo pertinente a la DNM y al CSSP.

### **5. PATROCINADOR**

#### **5.1 Aseguramiento de la Calidad y Control de Calidad.**

5.1.1 El patrocinador es responsable de implementar y mantener sistemas para un aseguramiento de la calidad y control de calidad con Procedimientos Estándar de Operación escritos para asegurar que los estudios sean conducidos y los datos sean generados, documentados, registrados y reportados en cumplimiento con el protocolo correspondiente, las BPC y requerimiento regulatorio aplicable.

5.1.2 El patrocinador es responsable de asegurar un acuerdo entre todas las partes involucradas para que se garantice el acceso directo (véase 1.1) a los sitios relacionados con el estudio, datos, documentos fuente e informes, con el objeto de que el patrocinador pueda realizar un monitoreo y auditoría y las autoridades regulatorias Nacionales y extranjeras puedan efectuar una inspección.

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

5.1.4 Todos los acuerdos realizados por el patrocinador con el investigador y con cualquier otra parte involucrada en el estudio clínico, deberán ser por escrito, como parte del protocolo o en un acuerdo por separado.

#### **5.2 Organización de Investigación por Contrato (OIC)**



5.2.1 Un patrocinador puede transferir cualquiera o todas sus tareas y funciones relacionadas con el estudio a una OIC, pero la responsabilidad final de la calidad e integridad de los datos del estudio siempre recae en el patrocinador. La OIC deberá implementar un aseguramiento de la calidad y un control de calidad.

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

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

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

### **5.3 Expertos Médicos**

El patrocinador deberá designar apropiadamente al personal médico autorizado y calificado que esté disponible para dar asesoría en cuanto a las preguntas o problemas médicos relacionados con el estudio. Si fuera necesario, se podrán designar consultores externos para este propósito.

### **5.4 Diseño del Estudio**

5.4.1 El patrocinador deberá emplear individuos calificados, según sea el caso, en todas las etapas del proceso del estudio, desde el diseño del protocolo y FRCs y la planeación de los análisis, hasta el análisis y la preparación del informe intermedio y final del estudio clínico.

5.4.2 Para mayor información véase: Protocolo de Estudio Clínico y Enmienda al Protocolo (sección 6), la Guía de la Conferencia Internacional de Armonización para la Estructura y Contenido de los Informes de Estudios Clínicos y otros lineamientos apropiados sobre el diseño, el protocolo y la conducción de un estudio.

### **5.5 Administración del Estudio, Manejo de Datos y Custodia de Registros**

5.5.1 El patrocinador deberá emplear individuos calificados apropiados para supervisar la conducción global de un estudio, manejar y verificar los datos, realizar los análisis estadísticos y preparar los informes del estudio.

5.5.2 El patrocinador puede considerar el establecer un comité independiente de monitoreo de datos (CIMD) para evaluar en intervalos el progreso de un estudio clínico, incluyendo los datos de seguridad y los puntos críticos para evaluar eficacia y para recomendar al patrocinador si continuar, modificar o detener el estudio. El CIMD deberá contar con procedimientos de operación escritos y conservar registros escritos de todas sus reuniones.

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

1. Asegurar y documentar que los sistemas electrónicos de procesamiento de datos estén en conformidad con los requerimientos establecidos del patrocinador en cuanto a la integridad, exactitud, confiabilidad y consistencia en la ejecución propuesta.
2. Mantener los PEOs para usar estos sistemas.
3. Asegurar de que los sistemas estén diseñados para permitir cambios en los datos, de tal forma que éstos se documenten y de que no se borren los datos registrados.
4. Mantener un sistema de seguridad que impida el acceso no autorizado a los datos.
5. Mantener una lista de las personas autorizadas para realizar cambios en los datos (véase 4.1.5 y 4.9.3).
6. Mantener respaldo adecuado de los datos.
7. Salvaguardar el cegamiento, si lo hubiera.

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

5.5.5 El patrocinador deberá utilizar código de identificación de sujetos inequívoco (véase 1.13) que permita la identificación de todos los datos reportados de cada sujeto.

5.5.6 El patrocinador u otros propietarios de los datos deberán conservar todos los documentos esenciales específicos del patrocinador pertenecientes al estudio (véase sección 8. Documentos Esenciales para la Conducción de un Estudio Clínico).

5.5.7 El patrocinador deberá conservar todos los documentos esenciales específicos del patrocinador de conformidad con los requerimientos regulatorios aplicables del país o países donde se apruebe el producto y/o donde el patrocinador pretende solicitar las aprobaciones.

5.5.8 Si el patrocinador suspende el desarrollo clínico de un producto en investigación, deberá conservar todos los documentos esenciales específicos del patrocinador durante al menos 2 años después de la suspensión formal o en conformidad con los requerimientos regulatorios aplicables.

5.5.9 Si el patrocinador suspende el desarrollo clínico de un producto en investigación, éste deberá notificarlo a todos los investigadores del estudio, al CNEIS y a todas las autoridades regulatorias.

5.5.10 Cualquier transferencia de la propiedad de los datos deberá informarse a las autoridades apropiadas, según lo estipulen los requerimientos regulatorios aplicables.

5.5.11 Los documentos esenciales específicos del patrocinador deberán guardarse hasta al menos 2 años después de la última aprobación de una solicitud de comercialización en una región y hasta que no existan solicitudes de comercialización contempladas o pendientes en una de estas regiones o hasta que hayan transcurrido al menos 2 años desde la suspensión formal del desarrollo

clínico del producto en investigación. Sin embargo, estos documentos deberán resguardarse por un período mayor si lo estipularan los requerimientos regulatorios aplicables o si lo necesitara el patrocinador.

5.5.12 El patrocinador deberá informar por escrito al investigador de la necesidad de mantener los registros y deberá notificar al investigador por escrito cuando ya no se requieran los registros relacionados con el estudio.

## **5.6 Selección del Investigador**

5.6.1 El patrocinador es responsable de seleccionar al investigador. Cada investigador deberá ser calificado por su adiestramiento y experiencia y deberá contar con los recursos adecuados (véase 4.1 y 4.2) para conducir apropiadamente el estudio para el que fue seleccionado. Si en estudios multicéntricos se piensa utilizar la organización de un comité coordinador y/o selección de investigador coordinador, ésta organización o, selección son responsabilidad del patrocinador.

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

5.6.3 El patrocinador deberá obtener un acuerdo del investigador para:

- Conducir el estudio de conformidad con las BPC, los requerimientos regulatorios aplicables (véase 4.1.3) y con el protocolo acordado por el patrocinador y al que el CNEIS le otorgó opinión favorable (véase 4.5.1)
- Cumplir con los procedimientos de registro y reporte de datos;
- Permitir el monitoreo, auditoría e inspección (véase 4.1.4) y
- Conservar los documentos esenciales relacionados con el estudio hasta que el patrocinador informe al investigador de que dichos documentos ya no se necesitan (véase 4.9.4 y 5.5.12).
- El patrocinador y el investigador deberán firmar el protocolo o un documento alternativo para confirmar este acuerdo.

## **5.7 Asignación de Tareas y Funciones**

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

## **5.8 Compensación para los Sujetos e Investigadores**

5.8.1 Si así lo estipularan los requerimientos regulatorios aplicables, el patrocinador deberá, dar un seguro o deberá indemnizar al investigador contra demandas que surjan del estudio, excepto por demandas que surjan por mala práctica o negligencia.

5.8.2 Las políticas y procedimientos del patrocinador deberán contemplar los costos del tratamiento de los sujetos del estudio en el caso de daños relacionados con el mismo, de conformidad con los requerimientos regulatorios aplicables.

5.8.3 Cuando los sujetos del estudio reciban compensación, el método y la forma de compensación deberán 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.

## **5.10 Notificación/Sometimiento a la Autoridad Regulatoria**

Antes de iniciar los estudios clínicos, el patrocinador o el investigador, si lo estipulan los lineamientos regulatorios aplicables, deberán presentar cualquier solicitud necesaria al CNEIS apropiada para revisión, aceptación y permiso según lo requerido por los requerimientos regulatorios aplicables para iniciar los estudios. Cualquier notificación deberá estar fechada y debe incluir la información suficiente para identificar el protocolo.

## **5.11 Confirmación y Revisión por parte del CNEIS.**

5.11.1 El patrocinador deberá obtener del investigador:

- El nombre y la dirección del investigador.
- Una certificación del Consejo Superior de Salud Pública de que está organizado y opera de acuerdo las BPC, a las leyes y regulaciones aplicables.
- opinión favorable del CNEIS documentada y, si el patrocinador lo solicita, una copia actual del protocolo, hoja de consentimiento informado escrito y cualquier otra información escrita que se le proporcionará a los sujetos, procedimientos de reclutamiento de sujetos y documentos relacionados con los pagos y compensación disponibles para los sujetos y cualquier otro documento que el CNEIS haya solicitado.

5.11.2 Si el CNEIS condiciona su opinión favorable a algún cambio en cualquier aspecto del estudio, tal como modificación del protocolo, de la hoja de consentimiento informado escrito y en cualquier información escrita que le será proporcionada a los sujetos y a otros procedimientos, el patrocinador deberá solicitar al investigador una copia de la modificación realizada y la fecha en que el CNEIS otorgó su opinión favorable.

5.11.3 El patrocinador deberá obtener del investigador la documentación y las fechas de cualquier re- aprobación/re -evaluación con opinión favorable del CNEIS y de cualquier retiro o suspensión de la opinión favorable.

## **5.12 Información sobre el Producto en Investigación**

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

5.12.2 El patrocinador deberá actualizar el Folleto del Investigador tan pronto como surja información nueva significativa (véase sección 7. Folleto del Investigador).

### **5.13 Manufactura, Empaque, Etiquetado y Codificación del Producto en Investigación.**

5.13.1 El patrocinador deberá asegurarse de que el producto en investigación activo y placebo, si aplicara sea identificado apropiadamente de acuerdo a la etapa de desarrollo del producto, sea manufacturado de acuerdo con cualquier procedimiento de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) aplicable y codificado y etiquetado de tal forma que se proteja el cegamiento, si éste fuera el caso. Además, el etiquetado deberá cumplir con los requerimientos regulatorios aplicables.

5.13.2 El patrocinador deberá determinar, para el producto en investigación, las temperaturas, mediciones tiempos de almacenamiento aceptables, líquidos reconstituyentes y procedimientos y equipo para infusión si lo hubiera. El patrocinador debe informar a todas las partes involucradas de éstas determinaciones.

5.13.3 El producto en investigación deberá empacarse para prevenir su contaminación o un deterioro inaceptable durante la transportación y almacenamiento.

5.13.4 En estudios clínicos, el sistema de codificación para el producto en investigación deberá incluir un mecanismo que permita una rápida identificación del producto en caso de una emergencia médica, pero que no permita rompimientos no detectables del cegamiento.

5.13.5 Si se realizan cambios significativos en la formulación del producto de investigación o del producto comparador durante el desarrollo clínico, los resultados de cualquier estudio adicional del producto formulado necesario para evaluar si estos cambios alterarían significativamente el perfil farmacocinético del producto, deberán estar disponibles antes de utilizar la nueva formulación en estudios clínicos.

### **5.14 Suministro y Manejo del Producto en Investigación**

5.14.1 El patrocinador es responsable de suministrar al investigador el producto en investigación.

5.14.2 El patrocinador no deberá suministrar el producto en investigación al investigador hasta que el patrocinador obtenga toda la documentación requerida.

5.14.3 El patrocinador deberá asegurarse de que los procedimientos escritos incluyan instrucciones que el investigador debe seguir para el manejo y, almacenamiento del producto en investigación para el estudio y su documentación. Los procedimientos deben señalar la recepción adecuada y segura, el manejo, almacenamiento, entrega, recolección de producto no usado por los sujetos y la

devolución del producto de investigación no usado al patrocinador o disposición alternativa si fuese autorizada por el patrocinador y en cumplimiento con los requerimientos regulatorios aplicables.

#### 5.14.4 El patrocinador deberá:

- Asegurar la entrega oportuna del producto de investigación al investigador.
- Mantener registros que documenten el envío, la recepción, disposición, devolución y destrucción del producto de investigación (véase sección 8. Documentos Esenciales para la Conducción de un Estudio Clínico).
- Mantener un sistema para la recuperación de los productos de investigación y documentar esta recuperación.
- Mantener un sistema para la disposición del producto de investigación sin usar y para la documentación de esta disposición.
- Tomar las medidas necesarias para asegurar que el producto en investigación se mantenga estable durante el periodo de uso.
- Mantener calidades suficientes del producto en investigación utilizado en los estudios para reconfirmar las especificaciones, si esto fuera necesario y mantener registros de los análisis de la muestra de un lote y características. Hasta donde lo permita la estabilidad del producto, se deberán mantener muestras, ya sea hasta que se complete el análisis de los datos del estudio o de acuerdo al requerimiento regulatorio aplicable, lo que represente el periodo más extenso de retención.

### 5.15 Acceso a los Registros

5.15.1 El patrocinador deberá asegurarse de que esté especificado en el protocolo o en otro acuerdo escrito, que el investigador debe permitir el acceso directo a los datos y *documentos* fuente para el monitoreo, auditorías, revisión del CNEIS e inspección regulatoria relacionada con el estudio.

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

### 5.16 Información de Seguridad

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

5.16.2 El patrocinador deberá notificar de inmediato al investigador interesado y a la autoridad regulatoria de hallazgos que pudieran afectar de manera adversa la seguridad de los sujetos,

tengan impacto en la conducción del estudio o alteren la opinión favorable del CNEIS para continuar el estudio.

### **5.17 Reporte de Reacciones Adversas Medicamentosas**

5.17.1 El patrocinador debe reportar inmediatamente al) investigador interesado, al CNEIS, cuando se requiera, de todas las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) que sean serias e inesperadas.

5.17.2 Dichos reportes inmediatos deberán cumplir con los requerimientos regulatorios aplicables y con la Guía de la ICH para el Manejo de Datos Clínicos de Seguridad: Definiciones y Estándares de Reportes Inmediatos.

5.17.3 El patrocinador deberá enviar al CNEIS todas las actualizaciones y reportes periódicos de seguridad, según lo estipulado por los requerimientos regulatorios aplicables.

### **5.18 Monitoreo**

#### **5.18.1 Objetivo**

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

- Los derechos y el bienestar de los seres humanos estén protegidos.
- Los datos reportados del estudio estén completos, sean precisos y se puedan verificar de los documentos fuente.
- La conducción del estudio esté en conformidad con el protocolo/enmiendas, aprobado, con s BPC y con los requerimientos regulatorios aplicables.

#### **5.18.2 Selección y Calificaciones de los Monitores**

- El patrocinador deberá asignar a los monitores.
- Los monitores deben ser adiestrados apropiadamente y deberán tener el conocimiento científico y clínico necesario para monitorizar un estudio adecuadamente. Se deben documentar las aptitudes del monitor.
- Los monitores deberán estar totalmente familiarizados con el producto de investigación, el protocolo, la forma de consentimiento informado escrito y con cualquier otra información escrita que se le vaya a proporcionar a los sujetos, con los PEOs del patrocinador, las BPC y con los requerimientos regulatorios aplicables.

#### **5.18.3 Alcance y Naturaleza del Monitoreo**

El patrocinador debe asegurarse que los estudios sean monitorizados adecuadamente. El patrocinador deberá determinar el alcance y naturaleza del monitoreo basándose en

consideraciones tales como el objetivo, diseño, complejidad, cegamiento, tamaño y puntos de medición del estudio. En general, existe una necesidad de monitoreo en el sitio donde se realiza el estudio antes, durante y después del estudio, sin embargo, en circunstancias excepcionales, el patrocinador puede determinar que el monitoreo central junto con los procedimientos como el adiestramiento y reuniones de investigadores y una guía escrita extensa, pueden asegurar la conducción apropiada del estudio de acuerdo con las BPC. El muestreo controlado estadísticamente puede ser un método aceptable para seleccionar los datos a verificar.

#### 5.18.4 Responsabilidades del Monitor

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

- Actúa como la línea principal de comunicación entre el patrocinador y el investigador.
- Verificar que el investigador sea calificado y cuente con los recursos adecuados (Véase 4.1, 4.2, 5.6) y éstos se mantengan durante el estudio, que las instalaciones, incluyendo el laboratorio, equipo y el personal sean idóneos para conducir de forma segura y apropiada el estudio y se mantengan de esta manera durante el mismo.
- Verificar con respecto al producto en investigación que:
  - (i) Los tiempos y condiciones de almacenamiento sean aceptables y de que los suministros sean suficientes durante el estudio.
  - (ii) El producto de investigación sea suministrado solamente a los sujetos que son elegibles para recibirlo y a la dosis especificada en el protocolo.
  - (iii) Se les proporcione a los sujetos las instrucciones necesarias sobre el uso, manejo, almacenamiento y devolución apropiados del producto de investigación.
  - (iv) La recepción, el uso y la devolución del producto en investigación en los sitios donde se realiza el estudio esté controlado y documentado adecuadamente.
- La disposición del producto de investigación sin usar, en los sitios donde se realiza el estudio, cumpla con los requerimientos regulatorios aplicables y esté en conformidad con el patrocinador.
- Verificar que el investigador siga el protocolo aprobado y todas las enmiendas aprobadas, si las hubiera.
- Verificar que se haya obtenido el consentimiento informado escrito de cada sujeto antes de su participación en el estudio.



- Asegurar que el investigador reciba el Folleto del Investigador vigente, todos los documentos y los suministros del estudio necesario para conducir apropiadamente el estudio y para cumplir con los requerimientos regulatorios aplicables.
- Asegurarse que el investigador y que el personal del estudio del investigador estén adecuadamente informados sobre el estudio.
- Verificar que el personal del estudio del investigador estén llevando a cabo las funciones específicas del estudio en conformidad con el protocolo y con cualquier otro acuerdo por escrito entre el patrocinador y el investigador de que no hayan delegado estas funciones a personas no autorizadas.
- Verificar que el investigador solo esté incluyendo sujetos elegibles.
- Reportar la tasa de reclutamiento de sujetos.
- Verificar que los documentos fuente y otros registros del estudio sean precisos, completos y se mantengan actualizados.
- Verificar que el investigador proporcione todos los informes, notificaciones, y sometimientos requeridos y de que estos documentos sean precisos, completos, oportunos, legibles, estén fechados e identifiquen el estudio.
- Revisar la precisión y que estén completos los datos del FRC, documentos fuente y de otros registros relacionados con el estudio, unos contra otros. El monitor específicamente deberá verificar que:
  - (i) Los datos requeridos por el protocolo se reporten exactamente en los FRCs y que sean consistentes con los documentos fuente.
  - (ii) Cualquier modificación a la dosis y tratamiento esté bien documentada para cada uno de los sujetos del estudio.
  - (iii) Los eventos adversos, medicación concomitante y enfermedades intercurrentes sean reportadas en conformidad con el protocolo en los FRCs.
  - (iv) Se reporten claramente en los FRCs las visitas a las que no acudan los sujetos, así como las pruebas y exámenes que no se realizaron.
  - (iv) Todos los retiros del estudio, de los sujetos incluidos, se reporten y se dé una explicación en los FRCs.
- Informar al investigador de cualquier error, omisión o ilegibilidad en los datos del FRC. El monitor deberá asegurarse de que se hagan las correcciones o añadiduras pertinentes, se fechen y se dé una explicación, si fuera necesario y se consigne el nombre y la firma del investigador o un miembro del personal del estudio del investigador que esté autorizado a realizar los cambios en el FRC en lugar del investigador. Esta autorización debe documentarse.

- Determinar si todos los eventos adversos (EAs) son reportados apropiadamente dentro de los períodos de tiempo requeridos por las BPC, el protocolo, el CNEIS, el patrocinador y los requerimientos regulatorios aplicables
- Determinar si el investigador conserva los documentos esenciales (véase la sección 8. Documentos Esenciales para la Conducción de un Estudio Clínico).
- Comunicar desviaciones del protocolo, PEOs, BPC y requerimientos regulatorios aplicables al investigador y tomar las medidas apropiadas para prevenir una recurrencia de las desviaciones detectadas.

#### 5.18.5 Procedimientos de Monitoreo

El monitor deberá apegarse a los PEOs escritos establecidos del patrocinador así como a todos los procedimientos que especifique el patrocinador para monitorizar un estudio específico.

#### 5.18.6 Informe de Monitoreo

1. El monitor deberá presentar un reporte escrito al patrocinador después de cada visita al lugar donde se realiza el estudio o una comunicación relacionada con el estudio.
2. El informe debe incluir la fecha, lugar, nombre del monitor y nombre del investigador o de otros individuos a quien se haya contactado.
3. Los informes deberán incluir un resumen de lo que el monitor revisó así como declaraciones referentes a hallazgos, hechos, desviaciones significativas, conclusiones, acciones tomadas o por tomarse y acciones recomendadas para asegurar el cumplimiento.
4. El representante designado del patrocinador debe documentar la revisión y seguimiento del informe de monitoreo.

### **5.19 Auditoría**

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

#### 5.19.1 Objetivo

El objetivo de una auditoría por parte del patrocinador, que es independiente y separada del monitoreo o funciones de control de calidad de rutina deberá ser el evaluar la conducción del estudio y el cumplimiento con el protocolo, PEOs, BPC y los requerimientos regulatorios aplicables.

#### 5.19.2 Selección y Aptitudes de los Auditores

- a) El patrocinador deberá designar personas para realizar auditorías que sean independientes de los estudios clínicos.

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

### 5.19.3 Procedimientos de Auditoría

- a. El patrocinador deberá asegurarse que la auditoría de estudios clínicos se realice en conformidad con los procedimientos escritos del patrocinador sobre que auditar, como auditar, frecuencia de las auditorías y la forma y contenido de los informes de una auditoría.
- b. El plan y los procedimientos de auditoría de un estudio del patrocinador, deberán guiarse por la importancia del estudio para someterse a las autoridades regulatorias, el número de sujetos en el estudio, el tipo y la complejidad del estudio, el nivel de riesgo para los sujetos del estudio y cualquier problema identificado.
- c. Las observaciones y hallazgos del auditor deben ser documentados.
- d. Para preservar la independencia y el valor de la función de la auditoría, la DNM no deberá solicitar rutinariamente los informes de la misma. La DNM podrá solicitar el acceso a un informe de auditoría en casos específicos cuando haya evidencia de un incumplimiento serio de las BPC o en el curso de procedimientos legales.
- e. Cuando lo requiera la ley o regulación aplicable, el patrocinador deberá proporcionar un certificado de auditoría.

## 5.20 Incumplimiento

5.20.1 El incumplimiento con el protocolo, PEOs, BPC y requerimientos regulatorios aplicables por un investigador o por algún miembro del personal del patrocinador, deberá conducir a una acción inmediata por parte del patrocinador para asegurar el cumplimiento.

5.20.2 Si el monitoreo, y las auditorías identifican incumplimiento serio y/o persistente por parte de un investigador, el patrocinador deberá terminar la participación en el estudio del investigador. Cuando se termine la participación de un investigador por incumplimiento, el patrocinador deberá notificar rápidamente a la CNEIS.

### 5.21 Terminación o Suspensión Prematura de un Estudio

Si se termina o suspende prematuramente un estudio, el patrocinador deberá informar rápidamente al investigador y al CNEIS de ello y de los motivos para tomar dicha decisión, explicándosele las razones de la terminación o suspensión por parte del investigador o del patrocinador.

### 5.22 Informes de Estudio Clínicos

Ya sea que el estudio se complete o se termine en forma prematura, el patrocinador deberá asegurarse de que se preparen los informes del estudio clínico y se le proporcionen al CNEIS según lo establecido por los requerimientos regulatorios aplicables. El patrocinador deberá también

asegurarse de que los informes del estudio clínico en las solicitudes de comercialización cumplan con los estándares de la Guía de la Conferencia Internacional de Armonización para la Estructura y Contenido de los Informes de Estudios Clínicos.

### **5.23 Estudios Multicéntricos**

Para estudios multicéntricos, el patrocinador deberá asegurar que:

5.23.1 Todos los investigadores conduzcan el estudio en estricto cumplimiento con el protocolo acordado con el patrocinador y al que el CNEIS le otorgó resolución favorable.

5.23.2 Los FRCs están diseñados para registrar los datos requeridos de todos los sitios del estudio multicéntrico. Para aquellos investigadores que estén recolectando datos adicionales también deberán proporcionarse FRCs extras, diseñados para capturar dichos datos.

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

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

5.23.5 Se facilite la comunicación entre investigadores.

## **6. PROTOCOLO DE ESTUDIO CLÍNICO Y ENMIENDAS AL PROTOCOLO**

El contenido de un protocolo de estudio debe incluir generalmente los siguientes tópicos. Sin embargo, la información específica del sitio donde se realizará el estudio se puede proporcionar en una hoja del protocolo separada o mencionada en un acuerdo por separado y alguna de la información que a continuación se menciona puede estar incluida en otros documentos referenciados en el protocolo, como el Folleto del Investigador.

### **6.1 Información General**

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

6.1.2 Nombre y dirección del patrocinador y monitor, si fuera otro diferente al patrocinador.

6.1.3 Nombre y título de las personas autorizadas por el patrocinador para firmar el protocolo y enmiendas del protocolo.

6.1.4 Nombre y título, dirección y números telefónicos del experto médico del patrocinador odontólogo, cuando sea el caso para el estudio.

6.1.5 Nombre y título de los investigadores responsables de conducir el estudio y la dirección y números telefónicos de los sitios donde se realizará estudio.

6.1.6 Nombre y título, dirección y números telefónicos de los médicos calificados u odontólogo , si aplicara responsables de todas las decisiones médicas u odontológicas relacionadas con el lugar donde se realiza el estudio.

6.1.7 Nombres y direcciones de los laboratorios clínicos y otros servicios de salud o instituciones involucradas en el estudio.

## **6.2 Antecedentes**

6.2.1 Nombre y descripción de producto en investigación.

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

6.2.3 Resumen de los riesgos y beneficios conocidos y potenciales, si los hubiere, para los seres humanos.

6.2.4 Descripción y justificación de la vía de administración, dosis, esquema de dosis y períodos de tratamiento.

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

6.2.6 Descripción de la población que se va a estudiar.

## **6.3 Objetivos y Propósitos del Estudio**

Una descripción detallada de los objetivos y propósitos del estudio.

## **6.4 Diseño del Estudio**

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

6.4.1 Una exposición de los puntos de evaluación primaria y secundaria, si los hubiere, que se medirán durante el estudio.

6.4.2 Una descripción del tipo diseño de estudio que se va a conducir y un diagrama esquemático del diseño, procedimientos y etapas de estudio.

6.4.3 Una descripción de las medidas tomadas para minimizar sesgo, incluyendo:

A. Asignación aleatoria

B. Cegamiento

6.4.4 Una descripción de los tratamientos del estudio y las dosis y esquemas de dosis del producto en investigación. También incluir una descripción de la forma de dosis, empaque y etiquetado del producto en investigación.

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

6.4.6 Una descripción de las "reglas para suspender" o de los "criterios para discontinuar" sujetos individualmente, parte del estudio y el estudio completo.

6.4.7 Procedimientos contables para el producto en investigación, incluyendo placebos y comparadores, si los hubiera.

6.4.8 Mantenimiento de los códigos de la asignación aleatoria al tratamiento del estudio y los procedimientos para abrir los códigos.

6.4.9 La identificación de cualquier dato que se registrará directamente en los FRCs ,es decir, sin ningún registro de datos escrito o electrónico previo y que se considerará como dato fuente.

## **6.5 Selección y Retiro de los Sujetos**

6.5.1 Criterios de inclusión de los sujetos.

6.5.2 Criterios de exclusión de los sujetos.

6.5.3 Criterios y procedimientos de retiro de los sujetos en el caso de terminación del tratamiento del producto en investigación/tratamiento del estudio especificando:

- A. Cuando y como retirar a los sujetos del estudio/tratamiento con el producto en investigación.
- B. El tipo de datos y el momento en que éstos se recolectarán de los sujetos retirados.
- C. Si los sujetos se reemplazarán y como se reemplazarán.
- D. El seguimiento para los sujetos retirados del tratamiento con el producto en investigación/tratamiento del estudio.

## **6.6 Tratamiento de los Sujetos**

6.6.1 El tratamiento que se administrará, incluyendo el nombre de todos los productos, la dosis, el esquema de dosis, las vías, formas de administración y el períodos de tratamiento, incluyendo el período de seguimiento de los sujetos por cada tratamiento con el producto en investigación/grupo de tratamiento del estudio/brazo del estudio.

6.6.2 Medicamentos/tratamientos permitidos incluyendo medicamento alternativo y no permitidos antes o durante el estudio.

6.6.3 Procedimientos para monitorizar el cumplimiento del sujeto.

## **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 Métodos y tiempos para evaluar, registrar y analizar los parámetros de seguridad.

6.8.3 Procedimientos para elaborar informes y para registrar y reportar eventos adversos y enfermedades intercurrentes.

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

## 6.9 Estadística

6.9.1 Una descripción de los métodos estadísticos que se emplearán, incluyendo el momento en que se realizará algún análisis intermedio planeado.

6.9.2 El número de sujetos que se planea incluir. En estudios multicéntricos, se deberá especificar el número proyectado de sujetos a incluir para cada sitio en donde se realizará el estudio. Razón por la cual se eligió el tamaño de muestra, incluyendo explicaciones sobre la potencia del estudio y justificación clínica.

6.9.3 El nivel de significancia que se va a usar.

6.9.4 Criterios para la terminación del estudio.

6.9.5 Procedimiento para explicar datos faltantes, sin usar y falsos.

6.9.6 Los procedimientos para reportar cualquier desviación o desviaciones del plan estadístico original deberán describirse y justificarse en el protocolo y en el informe final, según sea el caso.

6.9.7 La selección de los sujetos que se incluirán en el análisis.

## 6.10 Acceso Directo a los Datos/Documentos fuente

El patrocinador deberá asegurarse de que esté especificado en el protocolo o en cualquier otro acuerdo escrito que el investigador permitirá monitoreo, auditorías, revisión del CNEIS e inspecciones regulatorias referentes al estudio, permitiendo el acceso directo a los datos y documentos fuente.

## 6.11 Control de Calidad y Aseguramiento de la Calidad

Declarar que sistema de aseguramiento de la calidad aplica.

## 6.12 Ética

Descripción de las consideraciones éticas relacionadas con el estudio.

## **6.13 Manejo de Datos y Custodia de Registros**

Se deberá definir cómo se manejarán y resguardarán los datos durante el desarrollo de la investigación y a la finalización de ésta.

## **6.14 Financiamiento y Seguro**

Financiamiento y seguro si es que no se ha especificado en un acuerdo por separado.

## **6.15 Política de Publicación**

Expresar la política de publicación si no se ha especificado en un acuerdo por separado.

## **6.16 Suplementos**

Ver: Guía de la Conferencia Internacional de Armonización para la Estructura y Contenido de Informes de Estudios Clínicos. Ya que el protocolo y el informe de estudio clínico están muy relacionados, se puede encontrar mayor información

# **7. FOLLETO DEL INVESTIGADOR FI (Investigator's Brochure)**

## **7.1 Introducción**

El Folleto del Investigador (FI) es una compilación de los datos clínicos y no clínicos del producto en investigación que son relevantes para el estudio del producto en seres humanos. Su objetivo es proporcionar a los investigadores y a otras personas involucradas en el estudio, la información para facilitar el entendimiento del fundamento y el cumplimiento de varias características importantes del protocolo, como la dosis, frecuencia/intervalo de dosis, métodos de administración y procedimientos de monitoreo de seguridad. El FI también; proporciona información detallada para apoyar el manejo clínico de los sujetos del estudio durante el estudio clínico. La información deberá presentarse en forma concisa, simple, objetiva, balanceada y no promocional, de manera que permita que un clínico o un investigador potencial la comprendan y que elabore un juicio propio y no sesgado de la relación riesgo-beneficio y de lo apropiado del estudio propuesto. Por esta razón, una persona médicamente calificada deberá, por lo general, participar en la edición de un FI, pero el contenido de dicho folleto debe ser aprobado por las disciplinas que generaron los datos descritos.

Esta guía describe la información mínima que debe incluirse en un FI y proporciona sugerencias para su estructura. Se espera que el tipo y la magnitud de la información disponible pudieran variar con la etapa de desarrollo del producto en investigación. Si el producto en investigación está comercializado y los profesionales médicos comprenden ampliamente su farmacología, no será necesario un FI extenso. Donde lo permitan las autoridades regulatorias, un folleto con información básica del producto, el inserto del empaque o la información para prescribir, pudieran ser una alternativa apropiada, siempre y cuando éstos incluyan información actualizada, comprensible y detallada sobre todos los aspectos del producto en investigación que pudieran ser de importancia para el investigador. Si un producto comercializado se está estudiando para un nuevo uso, deberá prepararse un FI específico para ese nuevo uso. El FI deberá revisarse al menos



cada año y tanto como sea necesario en conformidad con los procedimientos escritos del patrocinador. Una revisión más frecuente puede ser apropiada dependiendo de la etapa de desarrollo y la generación de información nueva relevante. Sin embargo, de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas, la información nueva relevante puede ser tan importante que deberá de ser comunicada a los investigadores, y al CNEIS antes de que ésta sea incluida en un FI revisado.

Normalmente, el patrocinador es responsable de asegurarse que el investigador cuente con un FI actualizado y los investigadores son responsables de proporcionar el FI actualizado al CNEIS. En el caso de que el estudio está patrocinado por un investigador, el investigador/patrocinador deberá determinar si existe un folleto elaborado por el fabricante comercial. Si el producto en investigación es suministrado por el investigador/patrocinador, entonces éste deberá proporcionar la información necesaria al personal del estudio. En los casos en los que la preparación de un FI formal sea impráctico, el investigador/patrocinador deberá proporcionar en el protocolo, como un sustituto, una sección extensa de antecedentes del estudio que contenga la información actual mínima descrita en esta guía.

## **7.2 Consideraciones generales**

El folleto del Investigador debe incluir:

### **7.2.1 Hoja de Título**

Esta deberá contener el nombre del patrocinador, la identificación de cada producto en investigación número de investigación, nombre químico o genérico aprobado y nombre comerciales cuando se permita legalmente y el patrocinador así lo desee, y la fecha de liberación. También se sugiere mencionar el número de edición y una referencia al número y fecha de la edición que se está reemplazando. Ver apéndice 1 Hoja de Titulo.

### **7.2.2 Declaración de Confidencialidad**

El patrocinador puede incluir una declaración instruyendo al investigador/ receptor de tratar el FI como un documento confidencial con fines de información y uso por parte del grupo del investigador y del CNEIS.

## **7.3 Contenido del Folleto del Investigador**

El FI debe incluir las siguientes secciones, cada una con referencias bibliográficas cuando sea apropiado:

### **7.3.1 Tabla de Contenido**

Ver apéndice 2 Tabla de Contenido.

### **7.3.2 Resumen**

Se debe proporcionar un resumen breve , que no exceda de dos hojas resaltando la información relevante física, química farmacéutica, farmacológica, toxicológica, farmacocinética, metabólica y

clínica disponible que sea relevante para la etapa de desarrollo clínico del producto de investigación.

### 7.3.3 Introducción

Se debe proporcionar un párrafo introductorio breve que incluya el nombre químico , genérico y nombre comercial cuando esté aprobado del producto de investigación, todos los ingredientes activos, la clase farmacológica del producto de investigación y su posición esperada dentro de esta clase , el fundamento para realizar una investigación con el producto en investigación y la indicación profiláctica. Finalmente, el párrafo introductorio deberá proporcionar la propuesta y enfoque general que se seguirá al evaluar el producto en investigación.

### 7.3.4 Propiedades Físicas, Químicas y Farmacéuticas y Formulación

Se dará una descripción de la sustancia del producto de investigación, incluyendo la formula química y estructural, así como un breve resumen de las propiedades físicas, químicas y farmacéuticas relevantes.

Con el objeto de que se tomen las medidas de seguridad apropiadas en el curso del estudio, se deberá proporcionar una descripción de la formulación que se utilizará, incluyendo excipientes y se justificará si fuera clínicamente relevante. También se deberán proporcionar instrucciones para el almacenamiento y manejo de la forma de dosis.

Se deberá mencionar cualquier similitud estructural con otros compuestos conocidos.

### 7.3.5 Estudios No Clínicos

Introducción:

Se deberán proporcionar resumidos los resultados de todos los estudios relevantes farmacológicos no clínicos, toxicológicos, farmacocinéticos y del metabolismo del producto en investigación. Este resumen deberá mencionar la metodología utilizada, los resultados y una discusión de la relevancia de los hallazgos para los efectos terapéuticos investigados y para los posibles efectos desfavorables y no intencionados en humanos.

La información proporcionada, si se conoce/está disponible, según sea el caso, puede incluir lo siguiente:

- Especies probadas
- Número y sexo de los animales en cada grupo
- Dosis unitaria (mg/kg)
- Intervalo de dosis
- Vía de administración
- Duración de la dosis

- Información sobre la distribución sistémica
- Duración del seguimiento después de la exposición
- Resultados, incluyendo los siguientes aspectos:
  - Naturaleza y frecuencia de los efectos farmacológicos o tóxicos.
  - Severidad o intensidad de los efectos farmacológicos
  - Tiempo para la aparición de efectos
  - Reversibilidad de los efectos
  - - Duración de los efectos
  - Respuesta a la dosis (dosis/respuesta)

Se deberá utilizar un formato tabular o listados, cuando sea posible, para resaltar la claridad de la presentación.

Las siguientes secciones deberán discutir los hallazgos más importantes de los estudios, incluyendo la respuesta a la dosis (dosis/respuesta) de los efectos observados, la relevancia para los seres humanos y cualquier otro aspecto que se estudiará en seres humanos. Si aplicara, deberán ser comparados los hallazgos de la dosis efectiva y no tóxica en la misma especie animal. Deberá mencionarse la relevancia de esta información para la dosis humana propuesta. Cuando sea posible, se deberán realizar comparaciones en términos de niveles de sangre o tejido en lugar de mg/kg.

#### (a) Farmacología No Clínica

Se deberá incluir un resumen de los aspectos farmacológicos del producto en investigación y, cuando sea apropiado, de sus metabolitos significativos estudiados en animales. Dicho resumen deberá incorporar estudios que evalúen la actividad terapéutica potencial, así como aquellos que evalúan seguridad.

#### (b) Farmacocinética y Metabolismo del Producto en Animales

Se deberá proporcionar un resumen de la farmacocinética y transformación biológica y la disposición del producto de investigación en todas las especies estudiadas. La discusión de los hallazgos deberá mencionar la absorción y la biodisponibilidad local y sistémica del producto de investigación y sus metabolitos y su relación con los hallazgos farmacológicos y toxicológicos en especies animales.

#### (c) Toxicología

Deberá describirse un resumen de los efectos toxicológicos encontrados en estudios relevantes conducidos en diferentes especies animales con los siguientes títulos cuando sea el caso:

- Dosis Única
- Dosis múltiple
- Carcinogenicidad
- Estudios Especiales
- Toxicidad reproductiva
- Genotoxicidad

### 7.3.6 Efectos en Humanos

#### Introducción:

Se deberá proporcionar una discusión a fondo de los efectos conocidos del producto en investigación en humanos, incluyendo información sobre farmacocinética, metabolismo, farmacodinamia, respuesta a la dosis , seguridad, eficacia y otras actividades farmacológicas. Cuando sea posible, se deberá proporcionar un resumen de cada estudio clínico determinado. También se deberá proporcionar información referente a los resultados de cualquier uso del producto en investigación diferente a la de los estudios clínicos, como la experiencia durante la comercialización.

#### (a)Farmacocinética y Metabolismo del Producto en Humanos

Se deberá presentar un resumen de la información sobre la farmacocinética del producto en investigación, incluyendo lo siguiente, si estuviera disponible:

- Farmacocinética
- Biodisponibilidad del producto en investigación, utilizando una forma de dosificación de referencia.
- Subgrupos de población.
- Interacciones.
- Otros datos de farmacocinética .

#### (b)Seguridad y Eficacia

Se deberá proporcionar un resumen de información sobre la seguridad, farmacodinamia, eficacia y respuesta a la dosis del producto de investigación que se haya obtenido en estudios previos en humanos . Se discutirán las implicaciones de esta información. En estos casos en los que varios estudios clínicos se hayan completado, el utilizar resúmenes de seguridad y eficacia a través de múltiples estudios por indicaciones en subgrupos puede proporcionar una clara presentación de los datos. Podrían ser de utilidad resúmenes tabulares de reacciones adversas medicamentosas de

todas las indicaciones estudiadas. Deberán discutirse diferencias importantes en los patrones e incidencias de reacciones adversas medicamentosas a través de indicaciones o de subgrupos.

El FI deberá proporcionar una descripción de los riesgos posibles y las reacciones adversas medicamentosas que se anticipen, con base a experiencias previas con el producto en investigación y los productos relacionados. También se deberá dar una descripción de las precauciones o monitoreo especial que se llevará a cabo como parte del uso del producto en investigación.

#### (c)Experiencia de Comercialización

EL FI deberá identificar los países en donde se ha comercializado o aprobado el producto en investigación. Cualquier información significativa que surja del uso comercializado deberá resumirse . El FI también deberá identificar todos los países donde el producto de investigación no recibió Aprobación o registro para ser comercializado o fue retirado del mercado o cuyo registro fue suspendido.

Cuando sea apropiado, se deberán discutir los informes publicados sobre los productos relacionados. Esto podría ayudar al investigador a anticipar reacciones adversas medicamentosas u otros problemas en estudios clínicos.

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

#### 7.4 APÉNDICE 1:

##### HOJA DE TÍTULO

##### NOMBRE DEL PATROCINADOR

Producto:

Número de investigación:

Nombre(s): Químico, Genérico (si está aprobado) Denominación Común Internacional DCI

Nombre(s) Comercial (si está permitido legalmente y lo desea el patrocinador)

## FOLLETO DEL INVESTIGADOR

Número de Edición:

Fecha de Publicación:

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. Propiedades Físicas, Químicas y Farmacéuticas y Formulación
- 5. Estudios No Clínicos
  - 5.1 Farmacología No Clínica
  - 5.2 Farmacocinética y Metabolismo del Producto en Animales
  - 5.3 Toxicología
- 6. Efectos en Humanos
  - 6.1 Farmacocinética y Metabolismo del Producto en Humanos
  - 6.2 Seguridad y Eficacia
  - 6.3 Experiencia de Comercialización

7. Resumen de Datos y Guía para el Investigador

Referencias de 1.Publicaciones

2. Informes

Estas referencias deberán estar al final de cada capítulo Apéndices (si hubiera)

## **8 DOCUMENTOS ESENCIALES PARA LA CONDUCCIÓN DE UN ESTUDIO CLÍNICO**

### **8.1 Introducción**

Los Documentos Esenciales son aquellos documentos que de manera individual y colectiva permiten la evaluación de la conducción de un estudio y de la calidad de los datos generados. Estos documentos sirven para demostrar el cumplimiento del investigador, patrocinador y monitor con los estándares de las Buenas Prácticas Clínicas con todos los requerimientos regulatorios aplicables.

Los Documentos Esenciales también sirven para otros propósitos importantes. El archivar documentos esenciales en los lugares donde está el investigador/institución y en el del patrocinador de manera oportuna puede ayudar al investigador, al patrocinador y al monitor a realizar un manejo exitoso de un estudio. Estos documentos son también aquellos que normalmente son auditados por la función de auditoría independiente del patrocinador e inspeccionados por el CNEIS y el CSSP como parte del proceso para confirmar la validez de la conducción del estudio y la integridad de los datos recolectados.

A continuación se menciona la lista mínima de documentos esenciales. Los diferentes documentos han sido agrupados en tres secciones de acuerdo a la etapa del estudio durante la cual normalmente serán generados:

- 1) Antes de que inicie la fase clínica del estudio.
- 2) Durante la conducción clínica del estudio.
- 3) Después de completar o terminar el estudio.

Se proporciona una descripción del objetivo de cada documento y si debe ser archivado ya sea en el archivo del investigador o en el del patrocinador o en el de ambos. Se pueden combinar algunos de los documentos, siempre y cuando los elementos individuales puedan ser identificados sin dificultad.

Los expedientes maestros del estudio deberán establecerse al inicio del mismo, tanto en el sitio del investigador como en las oficinas del patrocinador. El cierre del estudio puede realizarse solamente cuando el monitor ha revisado tanto los archivos del investigador y los del patrocinador y ha confirmado que todos los documentos necesarios están en los archivos apropiados.

No Document o	Nombre del Documento	Objetivo	Investigador	Patrocinador
------------------	----------------------	----------	--------------	--------------

Cualquier o todos los documentos mencionados en esta guía pueden ser sujetos a verificación y deberán estar disponibles para ser auditados por el patrocinador y a inspección por parte del CNEIS y el CSSP.

## 8.2 Antes de iniciar la Fase Clínica del Estudio

Durante esta fase de planeación se deberán generar los siguientes documentos y deberán estar en el expediente antes de que inicie formalmente el estudio.

			Investigador	Patrocinador
8.2.1	FOLLETO DEL INVESTIGADOR	Documentar que se le ha proporcionado al investigador la información científica relevante y actual sobre el producto de investigación	x	x
8.2.2	PROTOCOLO FIRMADO Y ENMIENDAS, SI LAS HUBIERA Y MUESTRA DEL FORMULARIO DE REPORTE DE CASO (FRC)	Documentar acuerdo entre el investigador y el patrocinador con el protocolo y FRC	x	x
8.2.3	INFORMACIÓN PROPORCIONADA A LOS SUJETOS DE ESTUDIO			
	- FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (incluyendo todas las traducciones aplicables)	Documentar el consentimiento informado	x	x
	- CUALQUIER OTRA INFORMACIÓN ESCRITA	Documentar que los sujetos recibirán información apropiada por escrito en forma y contenido, para apoyar su capacidad para dar su consentimiento informado	x	x
	- ANUNCIO PARA EL RECLUTAMIENTO DE SUJETOS (si se utilizó)	Documentar que las medidas para el reclutamiento son apropiadas y no son coercitivas	x	x
8.2.4	ASPECTOS FINANCIEROS DEL ESTUDIO	Documentar el acuerdo financiero entre el investigador y el patrocinador para el estudio	x	x
8.2.5	SEGURO (cuando se requiera)	Documentar de que habrá una compensación para el sujeto en caso de daño relacionado con el estudio.	x	x
8.2.6	ACUERDO FIRMADO ENTRE LAS PARTES INVOLUCRADAS, por ejemplo:			
	- Investigador y Patrocinador		x	x
	- Investigador y OIC		x	x (cuando se requiera)
	- Patrocinador y OIC		x	x
	- Investigador y DNM y CNEIS (cuando se		x	x
8.2.7	OPINIÓN FAVORABLE DEL CNEIS	Documentar que el estudio ha sido sometido a revisión del CNEIS y que recibió opinión favorable.	x	x
	FECHADO Y DOCUMENTADO DE:	Identificar el número de versión y la fecha de Document		



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- protocolo y cualquier enmienda</li> <li>- FRC (si aplicara)</li> <li>- Formularios de consentimiento informado</li> <li>- Cualquier otra información escrita que se le vaya a proporcionar al sujeto</li> <li>- Anuncio para el reclutamiento de sujetos, cuando aplique</li> <li>- Compensación para el sujeto ,si la hubiera.</li> <li>- Cualquier otro documento que haya recibido opinión favorable</li> </ul>			
8.2.8	INTEGRACIÓN DEL COMITÉ CNEIS	Documentar que el CNEIS está constituido de acuerdo con la NORMATIVA VIGENTE. (COMPLETAR BASE LEGAL DE CONFORMACION DEL CNEIS)	x	x (cuando se requiera)
8.2.9	AUTORIZACIÓN/APROBACIÓN/NOTIFICACIÓN DEL PROTOCOLO A LA DNM y CNEIS ,cuando se requiera	Documentar que se ha obtenido la autorización/ aprobación/notificación apropiada por parte de la DNM y CNEIS antes de iniciar el estudio en cumplimiento con el los requerimientos regulatorios	x (cuando se requiera)	x (cuando se requiera)
8.2.1	CURRICULUM VITAE Y OTROS DOCUMENTOS RELEVANTES EVIDENCIANDO LAS APTITUDES DEL INVESTIGADOR) Y SUB- INVESTIGADOR	Documentar las calificaciones y elegibilidad para conducir un estudio y/o supervisar médicamente a los sujetos	x	x
0				
8.2.1	VALORES NORMALES/RANGOS PARA PROCEDIMIENTOS MÉDICOS/DE LABORATORIO/TÉCNICAS Y/O DE PRUEBAS INCLUIDAS EN EL PROTOCOLO	Documentar valores y/o rangos normales de las pruebas	x	x
1				
8.2.1	PROCEDIMIENTOS/PRUEBAS MEDICAS/DE LABORATORIO/TÉCNICAS	Documentar lo apropiado de las instalaciones para realizar las pruebas requeridas y sustentar la confiabilidad de los resultados	x (cuando se requiera)	x
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Certificación</li> <li>- Acreditación</li> <li>- Control de calidad establecido y evaluación de calidad externa.</li> <li>- Otra validación cuando se requiera</li> </ul>			

8.2.1 3	INSTRUCCIONES PARA EL MANEJO DEL PRODUCTO ( EN INVESTIGACIÓN Y LOS MATERIALES RELACIONADOS CON EL ESTUDIO (SI NO ESTÁN INCLUIDAS EN EL PROTOCOLO O EN EL FOLLETO DEL INVESTIGADOR)	Documentar el cumplimiento con las regulaciones aplicables de etiquetado y que las instrucciones proporcionadas a los sujetos son apropiadas		x
8.2.1 4	MUESTRA DE LA ETIQUETA ADHERIDA AL ENVASE DEL PRODUCTO DE INVESTIGACIÓN	Documentar las instrucciones necesarias para asegurar un almacenamiento, empaque, entrega y disposición adecuados de los productos en investigación y de los materiales relacionados con el estudio	x	x

			<b>Investigador</b>	<b>Patrocinador</b>
8.2.1 5	REGISTROS DE ENVÍO DEL (DE LOS) PRODUCTO(S) EN INVESTIGACIÓN Y MATERIALES RELACIONADOS CON EL ESTUDIO	Documentar las fechas de envío, número de lote y método de embarque del producto(s) en investigación y los materiales relacionados con el estudio. Permite el seguimiento del lote del producto, revisión de las condiciones de embarque y contabilidad.	x	x
8.2.1 6	CERTIFICADO(S) DE ANÁLISIS DEL (DE LOS) PRODUCTO(S) EN INVESTIGACIÓN	Documentar la identidad, pureza y potencia del producto en investigación que se usará en el estudio		x
8.2.1 7	PROCEDIMIENTOS DE DECODIFICACIÓN PARA LOS ESTUDIOS CIEGOS	Documentar como, en caso de una emergencia, se puede revelar la identidad del producto de investigación ciego sin romper el cegamiento del tratamiento de los sujetos que continúan en el estudio	x	x (cuando se requiera)
8.2.1 8	LISTA MAESTRA DE ALEATORIZACIÓN	Documentar el método de asignación aleatoria de la población del estudio		x (cuando se requiera)
8.2.1 9	INFORME DE MONITOREO PRE-ESTUDIO	Documentar que el sitio es adecuado para el estudio (puede combinarse con 8.2.20)		x
8.2.2 0	INFORME DE MONITOREO DE INICIO DEL ESTUDIO	Documentar que los procedimientos del estudio han sido revisados con el investigador y con el grupo de estudio del investigador (puede combinarse con 8.2.19)	x	x

### 8.3 Durante la conducción clínica del estudio

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

Nombre del Documento	Objetivo	Localizado en los Archivos del	
		<i>Investigador/ r/</i>	<i>Patrocinador</i>
<del>8.3. ACTUALIZACIONES DEL FOLLETO DEL</del>	<del>Documentar que el investigador es notificado de manera</del>	<del>x</del>	<del>x</del>
1 INVESTIGADOR	oportuna sobre la información relevante, tan pronto como esté disponible		
8.3. CUALQUIER REVISIÓN A:	Documentar las revisiones de	x	x
2.	estos documentos relacionados con el estudio, que se realicen durante desarrollo del estudio		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Protocolo/enmienda(s) y FRC</li> <li>- Formulario de consentimiento de informado</li> <li>- Cualquier otra información</li> </ul>			

escrita proporcionada a los sujetos

- Anuncio para el reclutamiento de sujetos (si se usa)

OPINIÓN FAVORABLE DEL CNEIS:

8.3. 3	Documentar que la(s) enmienda(s) y/o revisión(es) ha(n) sido revisadas por el CNEIS dando su aprobación/opinión favorable. Identificar el número de versión y la fecha del documento (s)	x	x
- Enmienda(s) al protocolo			
- Revisión(es) de:			
-Formulario de consentimiento de informado			
-Cualquier otra información escrita que se le vaya a proporcionar al sujeto			
-Anuncio para el reclutamiento de sujetos (si se utiliza)			
- Cualquier otro documento que haya sido aprobado/recibido la opinión favorable			
- Revisión continua del estudio (cuando se requiera)			
8.3. 4	AUTORIZACIÓN/APROBACIÓN/NOTIFICACIÓN A LA(S) AUTORIDAD (ES) REGULATORIA(S), CUANDO SE REQUIERA, DE:	x (cuando se requiera)	x
- enmienda(s) al protocolo y otros documentos			
8.3. 5	CURRICULUM VITAE DE INVESTIGADOR (ES) Y/O SUB-INVESTIGADOR (ES) NUEVO(S)	(véase 8.2.10)	x
8.3. 6	ACTUALIZACIÓN DE LOS VALORES/RANGOS NORMALES PARA PROCEDIMIENTOS TÉCNICOS/PRUEBAS MÉDICAS/DE LABORATORIO INCLUIDAS EN EL PROTOCOLO	Documentar los valores y rangos normales que sean revisados durante el estudio (véase 8.2.11)	x
8.3. 7	ACTUALIZACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS TÉCNICOS/PRUEBAS MÉDICAS/DE LABORATORIO	Documentar que las pruebas siguen siendo adecuadas, durante el período del estudio (véase 8.2.12)	x (cuando se requiera)
- Certificación o			
- Acreditación o			
- Control de calidad establecido y/o evaluación de calidad externa u			
- Otra validación (cuando se requiera)			
8.3. 8			

8.3.	DOCUMENTACIÓN DEL ENVÍO DEL (DE LOS) PRODUCTO(S) EN INVESTIGACIÓN Y DE LOS	(véase 8.2.15)	x	x
9	MATERIALES RELACIONADOS CON EL ESTUDIO			
	CERTIFICADO(S) DE ANÁLISIS DE LOTES NUEVOS DE LOS PRODUCTOS DE INVESTIGACIÓN	(véase 8.2.16)		x
8.3.	INFORMES DE VISITAS DE MONITOREO	Documentar las visitas al lugar		x
10		del estudio y los hallazgos por		

Nombre del Documento		Objetivo	Localizado en los Archivos del	
			Investigador	Patrocinador
parte del monitor				
8.3.11	COMUNICACIONES RELEVANTES QUE NO SEAN DE LAS VISITAS AL SITIO DEL ESTUDIO	Documentar cualquier acuerdo o discusión significativo relacionado con la administración del estudio, violaciones al protocolo, conducción del estudio, reporte de eventos adversos (EA)	x	x
	- Cartas - Notas de juntas - Notas de llamadas telefónicas			
8.3.12	FORMULARIOS DE CONSENTIMIENTO DE INFORMADO FIRMADOS	Documentar que el consentimiento se ha obtenido de acuerdo con la BPC y el protocolo y ha sido fechado antes de la participación de cada sujeto en el estudio. También para documentar el permiso de acceso directo (véase 8.2.3)	x	
8.3.13	DOCUMENTOS FUENTE	Documentar la existencia del sujeto y comprobar la integridad de los datos del estudio recolectados. Incluir los documentos originales relacionados con el estudio, con el tratamiento médico y antecedentes del sujeto	x	
8.3.14	FORMULARIOS DE REPORTE DE CASO (FRCs) FIRMADOS, FECHADOS Y LLENADOS	Documentar que el investigador o miembro autorizado del grupo del investigador confirma las observaciones registradas	x (copia)	x (original)
8.3.15	DOCUMENTACIÓN DE LAS CORRECCIONES DEL FRC	Documentar los cambios/añadidas o correcciones hechas al FRC después de haber registrado los datos iniciales	x (copia)	x (original)
8.3.16	NOTIFICACIÓN DEL INVESTIGADOR AL PATROCINADOR SOBRE EVENTOS ADVERSOS SERIOS E INFORMES RELACIONADOS	Notificación del investigador al patrocinador de eventos adversos serios e informes relacionados acorde a 4.11	x	x
8.3.17	NOTIFICACIÓN DEL PATROCINADOR Y/O INVESTIGADOR, A LA DNM Y AL CNEIS SOBRE REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS SERIAS INESPERADAS Y SOBRE OTRA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD	Notificación por parte del patrocinador y/o investigador, cuando sea el caso, a la DNM y al CNEIS sobre reacciones medicamentosas adversas serias o inesperadas acorde a 5.17 y 4.11.1 y de alguna otra información de seguridad acorde a 5.16.2	x (cuando se requiera)	x
8.3.18	NOTIFICACIÓN DEL PATROCINADOR A LOS INVESTIGADORES SOBRE INFORMACIÓN DE SEGURIDAD	Notificación del patrocinador a los investigadores sobre información de seguridad acorde a 5.16.2	x	x
8.3.	INFORMES PROVISIONALES O ANUALES AL	Informes provisionales o	x	x (cuando

19	CNEIS Y A LA DNM	anuales proporcionados al	se
		CNEIS acorde a 4.10 y a la(s) LA DNM de conformidad con 5.17.3	requiera)
8.3. 20	LISTA DE SELECCIÓN DE SUJETOS	Documentar la identificación de los sujetos que fueron incluidos en la selección pre- tratamiento	x (cuando se requiera)

8.3.	LISTA DE CÓDIGOS DE IDENTIFICACIÓN DE SUJETOS	Documentar que el	x	
21		investigador/institución mantiene una lista confidencial de nombres de todos los sujetos asignados a los números del estudio al ser incluidos en el mismo. Permite al investigador/institución revelar la identidad de un sujeto		
8.3.	LISTA DE INCLUSIÓN DE SUJETOS	Documentar la inclusión	x	
22		cronológica de los sujetos por número del estudio		
8.3.	CONTABILIDAD DE LOS PRODUCTOS DE INVESTIGACIÓN EN EL LUGAR DONDE SE REALIZA EL ESTUDIO	Documentar que el (los) producto(s) en investigación	x	x
23		ha(n) sido utilizado(s) de acuerdo al protocolo		
8.3.	HOJA DE FIRMAS	Documentar firmas e iniciales de todas las personas	x	x
24		autorizadas para registrar datos y/o correcciones en los FRCs		
8.3.	REGISTRO DE LÍQUIDOS CORPORALES/MUESTRAS DE TEJIDO (SI LAS HUBIERA) RETENIDOS	Documentar la localización e identificación de las muestras	x	x
25		retenidas si se necesitan repetir las pruebas		

## 8.2 Durante la conducción clínica del estudio

Después de completar o terminar el estudio, todos los documentos identificados en las secciones 8.2 y 8.3 deberán estar en el expediente junto con:

Nombre del Documento		Objetivo	Localizado en los Archivos del	
			Investigador	Patrocinador
8.4.	CONTABILIDAD DEL (DE LOS) PRODUCTO(S) EN INVESTIGACIÓN EN EL SITIO DONDE SE REALIZA EL ESTUDIO	Documentar que el (los) producto(s) en investigación se ha(n) utilizado de acuerdo con el protocolo.	x	x
1		Documentar la contabilidad final del (de los) producto(s) en investigación recibido(s) en el sitio del estudio, entregado(s) a los sujetos, regresado(s) por los sujetos y regresado(s) al patrocinador		
8.4.	CUALQUIER REVISIÓN A:	Documentar la destrucción de	x (si se	x



2

los productos de investigación  
no utilizados por el  
patrocinador o en el sitio del  
estudio

destruyen  
en el  
sitio del  
estudio)

8.4. LISTA COMPLETA DE CÓDIGOS DE  
3 IDENTIFICACIÓN DE LOS SUJETOS

Permitir la identificación de  
los sujetos incluidos en el  
estudio en caso de que se  
requiera de seguimiento. La  
lista deberá conservarse de

x

Nombre del Documento	Objetivo	Localizado en los Archivos del	
		Investigador	Patrocinador
	manera confidencial y durante el tiempo acordado		
8.4.4 CERTIFICADO DE AUDITORIA (si lo hubiera)	Documentar que se realizó una auditoría		x
8.4.5 INFORME FINAL DE MONITOREO DE CIERRE DEL ESTUDIO	Documentar que todas las actividades requeridas para el cierre del estudio están completas y que las copias de los documentos esenciales están en los archivos apropiados		x
8.4.6 ASIGNACIÓN DE TRATAMIENTO Y DOCUMENTACIÓN DE DECODIFICACIÓN	Regresado al patrocinador para documentar cualquier decodificación que pudiera haber ocurrido		x
8.4.7 INFORME FINAL DEL INVESTIGADOR AL CNEIS DONDE SE REQUIERA Y A LA DNM	Documentar la terminación del estudio	x	
8.4.8 INFORME DEL ESTUDIO CLÍNICO	Documentar los resultados e interpretación del estudio	x (se aplicará)	x



