



Caracas, 29 NOV 2013

CIRCULAR

ASUNTO: CONSULTA PÚBLICA DEL ANTEPROYECTO DE "NORMAS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA PARA ENSAYOS CLÍNICOS"

La Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, en ejercicio de la competencia establecida en los artículos 33 y 71 de la Ley de Medicamentos y de conformidad con los artículos 138 y 139 del Decreto con Rango, Valor y Fuerza de Ley Orgánica de la Administración Pública, informa a las Cámaras de Laboratorios Farmacéuticos, Red de Sociedades Científicas Médicas de Venezuela, Federación Médica de Venezuela, Federación Farmacéutica de Venezuela, Facultades de Medicina, Facultades de Farmacia, Sociedad Venezolana de Farmacéuticos Patrocinantes, Comisión Nacional de Bioética y Bioseguridad en Salud, demás organismos vinculados a la investigación en farmacología clínica y público en general, que ha procedido a la apertura del proceso de Consulta Pública del Anteproyecto de "**Normas de Buena Práctica Clínica para ensayos clínicos**".

Dicho Anteproyecto se implementará como Norma de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos y tiene como objetivos principales: Regular los ensayos clínicos que se realicen en el país, proteger los derechos, intereses e integridad de los sujetos que participan en los mismos y asegurar la exactitud y credibilidad de los datos y resultados que de la investigación deriven. Todo ello, en consonancia con los principios básicos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki y en los postulados de la Bioética moderna (autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia).

Dicho proceso se iniciará a partir del 27 de Enero hasta el 17 de Febrero del 2014, lapso durante el cual cualquier entidad o ciudadano interesado podrá presentar por escrito sus observaciones o comentarios sobre este Anteproyecto.

Según lo contemplado en el ordenamiento jurídico que rige la actividad, el resultado de este proceso de consulta tendrá carácter participativo no vinculante.

El Anteproyecto de "**Normas de Buena Práctica Clínica para ensayos clínicos**" se encontrará disponible a partir de la fecha señalada en la página *web* del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", link: Junta Revisora/comunicaciones.

Las observaciones y comentarios a que hubiese lugar deberán ser enviadas al correo electrónico: grcontrol@inhrr.gob.ve, siguiendo las pautas que a continuación se indican:

- a. Señalar con resaltador **Amarillo** las palabras, textos o artículos que se proponga modificar o eliminar, exponiendo a continuación del artículo respectivo la justificación o argumentos a favor de dicha propuesta.
- b. Señalar con letra *cursiva* de **color azul** los textos cuya inclusión se proponga al articulado del Anteproyecto, exponiendo a continuación de la propuesta su justificación o argumentos que la apoyen.
- c. Utilizar letra "Times New Roman", tamaño 12, interlineado sencillo (1.0).

POR LA JUNTA REVISORA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS



DRA. ESPERANZA BRICEÑO

Presidenta del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"
Gaceta Oficial N° 40.202 Resolución N° 068 de fecha 08/07/2013



RECIBIDO POR:

ASOC. CÁMARA VENEZOLANA DE...

CAVEM

18.12.2013

SY/jhc.-

NORMAS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA PARA ENSAYOS CLÍNICOS

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo 1: *Introducción*

Capítulo 2: *Principios generales de Buena Práctica Clínica para ensayos clínicos*

Capítulo 3: *El Comité de ética*

Capítulo 4: *El consentimiento del sujeto informado*

Capítulo 5: *El investigador*

Capítulo 6: *El patrocinador*

Capítulo 7: *El protocolo del ensayo clínico*

Capítulo 8: *El folleto del investigador*

Capítulo 9: *La inspección de los ensayos clínicos*

Capítulo 10: *Enmiendas*

Capítulo 11: *Sanciones*

Capítulo 12: *Glosario de términos*

Anexos:

Anexo 1: *Documentos esenciales para la conducción de un ensayo clínico*

Anexo 2: *Requisitos para la solicitud de autorización de un ensayo clínico ante el Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”*

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

1.1. Marco legal y normativo.

- Constitución de la República Bolivariana de Venezuela - Artículo 83.
- Ley del Medicamentos - Artículos 70 al 73.
- Ley del Ejercicio de la Medicina - Artículos 103 al 112.
- Código de Deontología Médica - Artículos 191 al 206.
- Reglamento de Investigación en Farmacología Clínica - Junta Revisora de Productos Farmacéuticos (1998).
- Declaración de Helsinki - última actualización (2008).
- Buenas Prácticas Clínicas - Documento de las Américas - Organización Panamericana de la Salud (2005).
- Lineamientos para la Buena Práctica Clínica - Conferencia Internacional de Armonización (1998).

1.2. Definiciones

1.2.1. Ensayos clínicos son los estudios que evalúan en seres humanos las propiedades farmacodinámicas y parámetros farmacocinéticos de un producto en investigación a objeto de comprobar su eficacia y seguridad en la prevención, tratamiento o diagnóstico de una enfermedad o condición clínica.

1.2.2. La Buena Práctica Clínica (BPC) es un patrón ético y científico para el diseño, conducción, monitorización, auditoría, registro, análisis y reporte de ensayos clínicos que provee una garantía de protección de los derechos fundamentales de las personas que intervienen en los mismos como sujetos, así como de la calidad y objetividad de los resultados que se obtengan.

1.2.3. Las Normas de BPC para ensayos clínicos establecen las condiciones y requisitos que deben cumplir los patrocinadores, investigadores y demás involucrados en tales estudios para obtener la aprobación de la Autoridad reguladora para su realización.

1.2.4. A los efectos de esta normativa se entenderá por Autoridad reguladora la instancia oficial del Estado venezolano que dicta las Normas para la conducción de los ensayos clínicos en el país y autoriza su realización. De conformidad con lo dispuesto en los artículos 33° y 71° de la Ley de Medicamentos, corresponde dicha facultad al Ministerio del Poder Popular para la Salud, a través de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos. Para tal fin, la Junta Revisora se apoyará en la experticia técnica del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” en lo que respecta a la evaluación de la documentación requerida al patrocinador para considerar su solicitud, así como a la vigilancia del ensayo durante su desarrollo.

1.3. Objetivo

Las presentes Normas de BPC tienen como objeto regular los ensayos clínicos que se realicen en el país, proteger los derechos, intereses e integridad de los sujetos que participan en los mismos y asegurar la exactitud y credibilidad de los datos y resultados que de la investigación deriven.

1.4. Ámbito de aplicación

Serán ámbito de aplicación de estas Normas todos los ensayos que se desarrollen en instituciones nacionales tanto públicas como privadas cuyos objetivos sean la evaluación del efecto profiláctico, terapéutico o de diagnóstico de medicamentos en seres humanos, así como de sus características de biodisponibilidad, bioequivalencia y farmacodinamia. Se excluyen los ensayos que se realizan como requisito para optar a grados académicos, salvo en los casos en que la investigación implique el uso de productos no aprobados en el país o que, aún con Registro Sanitario, se proponga su uso en indicaciones, concentraciones, regímenes de dosificación, vías de administración y/o grupos etarios distintos a los oficialmente aprobados.

Capítulo 2

PRINCIPIOS GENERALES DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA PARA ENSAYOS CLÍNICOS

A los efectos de esta normativa los principios básicos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki y en los postulados de la Bioética moderna (autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia) constituyen los criterios éticos de igual rango y fuerza moral que aplicarán para la aprobación y realización de ensayos clínicos en el país y en los que se fundamentan los principios generales de Buena Práctica Clínica que se enumeran a continuación:

- 2.1.** Los derechos, la seguridad y el bienestar de las personas que participan como sujetos en un ensayo serán las consideraciones más importantes para el diseño y realización del mismo y deberán prevalecer siempre por sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
- 2.2.** Los ensayos podrán realizarse sólo si los beneficios previstos para los sujetos de investigación superan claramente a los riesgos potenciales que los mismos suponen.
- 2.3.** La participación de personas como sujetos en un ensayo deberá ser absolutamente voluntaria y estar precedida del consentimiento por escrito de cada uno de ellos, luego de haber sido adecuadamente informados de los objetivos de la investigación, así como de los beneficios esperados, los riesgos, las molestias e incomodidades implícitas y demás aspectos inherentes a la naturaleza, fines y desarrollo de la misma. La información que se dé a las personas debe incluir el derecho que éstas tienen a rehusarse a participar en el ensayo o a retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse por ello a represalias, penalización o pérdida de algún beneficio.
- 2.4.** Cuando el ensayo involucre sujetos que por razones de edad, condición clínica o discapacidad intelectual no pueden o tienen dificultad para comprender a cabalidad los objetivos, beneficios esperados, riesgos potenciales y demás aspectos inherentes a la naturaleza del ensayo clínico, el consentimiento deberá ser dado por un representante legal adecuadamente informado.
- 2.5.** El diseño de los ensayos clínicos debe estar clara y detalladamente descrito en un protocolo de investigación que requerirá para su desarrollo del conocimiento y aprobación previa de un Comité de ética y de la Autoridad reguladora.
- 2.6.** Los ensayos clínicos sólo podrán ser conducidos por médicos con la formación, la calificación y la experiencia profesional adecuada y necesaria para el desarrollo de la actividad y será deber de ellos como investigadores proteger la vida, la dignidad, la integridad, la autodeterminación, la privacidad y la confidencialidad de la información personal de los sujetos del ensayo.

2.7. Los ensayos clínicos en sujetos vulnerables serán factibles sólo si la investigación responde a las necesidades de salud y prioridades de estos grupos y si existe para ellos una posibilidad razonable de beneficio a partir de los resultados de dichos ensayos.

2.8. Los ensayos en población pediátrica sólo podrán realizarse cuando exista una amplia experiencia en adultos con el producto en investigación, excepto cuando se trate de condiciones o patologías exclusivas de la infancia. Cuando exista justificación, los ensayos deberán iniciarse con los grupos erarios de mayor edad y continuarse con los grupos de menor edad.

2.9. Los ensayos en mujeres embarazadas sólo serán aceptables cuando el objetivo de la investigación sea beneficiar a la madre sin riesgos para el feto, o mejorar la viabilidad del feto.

2.10. Si la investigación involucra mujeres en edad fértil, deberán requerirse pruebas que demuestren ausencia de embarazo y medidas que aseguren la contracepción durante el ensayo o por el tiempo que se considere necesario, de acuerdo a los estudios preclínicos previos, para evitar potenciales efectos embriogénicos, fetotóxicos o teratogénicos asociados al ensayo.

2.11. El transporte de muestras biológicas obtenidas en los ensayos, si las hubiese y el protocolo las contempla, estará sometido a la legislación nacional y normativas internacionales que regulan la materia.

2.12. Los tratamientos y procedimientos relacionados con los ensayos serán gratuitos para todos los participantes.

Capítulo 3

EL COMITÉ DE ÉTICA

A los efectos de esta normativa el Comité de ética es una organización perteneciente a la Institución o Centro de Investigación, independiente del patrocinador y del investigador, formalmente constituida conforme a normas internacionales, integrada por profesionales de la salud, científicos, miembros no médicos/no científicos y miembros de la comunidad, cuya función es garantizar la protección de los derechos, la dignidad, la seguridad y el bienestar de sujetos de un ensayo clínico por medio de, entre otros aspectos, la aprobación y revisión constante del protocolo, la idoneidad de los investigadores y lo adecuado de las instalaciones, métodos y material que se usarán para la obtención y documentación del consentimiento del sujeto informado.

3.1 Responsabilidades del Comité de ética

3.1.1. La responsabilidad de un Comité de ética al evaluar un ensayo clínico es contribuir a salvaguardar la dignidad, derechos, seguridad y bienestar de todos los y las participantes actuales y potenciales de la investigación; se debe tener especial atención a los ensayos que pueden involucrar sujeto vulnerables.

3.1.2. El Comité de ética es responsable de aprobar, vigilar, solicitar modificaciones (previas a la aprobación), rechazar y suspender un ensayo clínico.

3.1.3. El Comité de ética debe proporcionar una evaluación independiente, competente y oportuna de los principios éticos de los ensayos propuestos.

3.1.4. El Comité de ética es responsable de actuar en el completo interés de los participantes potenciales de la investigación y de las comunidades involucradas, tomando en cuenta los intereses y necesidades de los investigadores, así como los requerimientos de la Autoridad reguladora y leyes aplicables.

3.1.5. El Comité de ética es responsable de evaluar la investigación propuesta antes de su inicio. Además debe asegurar la evaluación regular de los ensayos en desarrollo que recibieron una decisión positiva en intervalos apropiados de acuerdo al grado de riesgo para los sujetos.

3.1.6. Para cumplir sus funciones, el Comité de ética debe recibir y tener disponible toda la documentación relacionada con el ensayo: protocolo, enmiendas al mismo, formularios de consentimiento del sujeto informado y actualizaciones al mismo, *currículum vitae* actualizado del investigador, procedimientos de reclutamiento, información para el sujeto, manual del investigador, información de seguridad disponible, e información de pagos a los sujetos, información sobre compensaciones a los sujetos, y cualquier otro documento que el Comité pueda necesitar para cumplir con sus responsabilidades.

3.1.7. El Comité de ética debe considerar la competencia del investigador para conducir el ensayo propuesto, según lo documentado en el *currículum vitae* y en toda otra documentación relevante que el Comité solicite.

3.1.8. El Comité de ética debe revisar tanto la cantidad como el método de pago a los sujetos para asegurarse que no existan problemas de coerción o mal influencia en los sujetos del ensayo. Los pagos a los sujetos deberán ser prorrateados y no depender de que el sujeto termine el ensayo.

3.1.9. El Comité de ética debe asegurarse que la información referente al pago a los sujetos, incluyendo los métodos, cantidades y programación esté estipulada en la forma de consentimiento escrita, así mismo como cualquier otra información escrita que se le proporcione a los sujetos. Se debe especificar la forma en que será prorrateado el pago.

3.2. Composición

3.2.1. El Comité de ética debe estar constituido en forma tal que asegure una evaluación y revisión competente de los aspectos científicos, médicos y éticos del ensayo, así como de lograr que sus metas puedan ser ejecutadas libres de sesgo e influencia que pudiera afectar su independencia.

3.2.2. El Comité de ética debe ser multidisciplinario y multisectorial en su composición e incluir expertos científicos y personas que representan los intereses de la comunidad.

3.2.3. El Comité de ética debería tener un número adecuado de personas que garanticen su eficiencia pero no tan numeroso que lo haga difícil de administrar. El número mínimo debe ser de 5 personas.

3.2.4. Los miembros del Comité de ética deben ser individuos altamente respetados dentro y fuera de la institución. Deben tener capacidad de emitir un juicio justo e imparcial y deben poder manejar los distintos aspectos que revisa el Comité, así como también administrar el mismo. Deben ser suficientemente independientes como para no aceptar presiones por parte de la institución, los investigadores u otras personas o partes.

3.2.5. Al menos uno de los miembros del Comité de ética debe ser una persona cuya actividad principal o área primaria de interés sea ajena al ámbito científico. Asimismo es recomendable que uno de los miembros posea conocimientos de bioestadística y/o metodología de la investigación.

3.2.6. El Comité de ética debe incluir como miembro a una persona ajena a la institución, como por ejemplo: abogados, religiosos, educadores y amas de casa. Estos miembros deben conocer con profundidad la comunidad local y estar dispuestos a dar sus opiniones desde esa perspectiva. Estas personas no deben tener vínculos laborales, de afinidad o consanguinidad con algún miembro del Comité o con el patrocinador del ensayo.

3.2.7. Si en la comunidad en la que se planea desarrollar el ensayo predomina alguna minoría (ej.: aborígenes), el Comité de ética deberá incorporar un miembro de ese grupo minoritario.

3.2.8. El Comité de ética puede tener miembros suplentes. La designación y funciones de estas personas deben estar establecidas en los Procedimientos del Comité de ética. Se debe mantener un listado actualizado de miembros del Comité y sus calificaciones. En esta lista deben identificarse los miembros primarios y los suplentes. Para mantener un *quórum* adecuado la persona suplente debería tener calificaciones comparables a la del miembro primario. En el caso de que un suplente haya votado en alguna reunión, el hecho debe documentarse en el acta de esa reunión. El miembro suplente debe recibir toda la documentación necesaria para la evaluación del ensayo como si fuera el titular.

3.2.9. El Comité de ética puede invitar a personas expertas en áreas específicas en carácter de consultores. Estas personas no pueden votar en las deliberaciones del Comité.

3.2.10. Cuando el ensayo incluya poblaciones vulnerables el Comité de ética debe incorporar como consultores a personas que conozcan o hayan tenido experiencia de trabajo con esos grupos.

3.2.11. Los investigadores involucrados en un ensayo no podrán participar en el Comité de ética que evaluará dicho ensayo.

3.3. Funciones

3.3.1. Corresponde al Comité de ética aprobar, rechazar, vigilar, solicitar modificaciones y suspender un ensayo clínico.

3.3.2. El Comité de ética debe informar por escrito al investigador y la institución o Centro de investigación sobre la decisión de aprobar, rechazar, solicitar modificaciones o suspender un ensayo clínico.

3.3.3. El Comité de ética debe informar por escrito el motivo de sus decisiones. En el caso que el Comité decida rechazar un ensayo debe argumentar sus razones para ello y permitir al investigador expresar su reacción verbalmente y/o por escrito.

3.3.4. El Comité de ética debe informar por escrito al investigador el procedimiento a seguir para solicitar la reconsideración de sus decisiones

3.3.5. Para la evaluación del ensayo clínico cada miembro del Comité de ética debe disponer de una copia del material pertinente.

3.3.6. El Comité de ética debe establecer el tiempo que requerirá para la adecuada evaluación del ensayo y comunicarlo al investigador. La aprobación de un ensayo por parte del Comité de ética tendrá una vigencia de 12 meses, pudiendo ser renovada a solicitud del(de los) interesado(s) si el Comité lo considera procedente.

3.3.7. El Comité de ética debe tomar sus decisiones en juntas programadas, en las que al menos esté presente el quórum estipulado en sus procedimientos escritos.

3.3.8. Sólo los miembros del Comité de ética que participen en la revisión y discusión del ensayo pueden votar/dar su opinión y/o asesoramiento.

3.4. Procedimientos

Para el desempeño de sus funciones el Comité de ética debe establecer procedimientos escritos que incluyan:

- a.** Determinación de su composición (nombres, formación y cargos de sus miembros en del Comité).
- b.** Programación, notificación a sus miembros y conducción de sus reuniones.
- c.** Evaluación inicial y continua del ensayo, que incluya valoración de la idoneidad de los investigadores, de su equipo de colaboradores y de la institución para la realización del mismo.
- d.** Notificación al investigador y a la institución sobre el resultado de la evaluación inicial y continua del ensayo, mediante informe escrito que incluya el nombre y calificación de los miembros del Comité involucrados en la decisión.
- e.** Determinar la frecuencia de la revisión continua, de acuerdo a la naturaleza del ensayo, los fármacos involucrados y el grado de riesgo para los sujetos.
- f.** Especificación de que ningún sujeto debe ser admitido en un ensayo antes de que el Comité de ética emita su aprobación favorable por escrito.
- g.** Especificar que para realizar cambios (enmiendas) al ensayo será necesaria la previa autorización por escrito del Comité, excepto cuando los mismos sean necesarios en aras de la seguridad de los sujetos o cuando dichos cambios involucren solo aspectos logísticos o administrativos del ensayo.
- h.** Especificar la obligación del investigador a reportar de inmediato al Comité de ética:
 - Reacciones adversas medicamentosas serias e inesperadas.
 - Cambios en el ensayo para eliminar peligros inmediatos a los sujetos.
 - Cambios que incrementen el riesgo para los sujetos y/o afecten de manera significativa la conducción del ensayo.
 - Toda nueva información que pueda afectar en forma adversa la seguridad de los sujetos o la conducción del ensayo.
- i.** Asegurar que el Comité de ética será informado de inmediato sobre la cancelación de una aprobación otorgada por éste.
- j.** Asegurar que en caso de suspensión prematura del ensayo el investigador notificará al Comité de ética las razones de la suspensión y consignará un resumen de los resultados obtenidos hasta el momento.
- k.** Determinación del método para solicitar reconsideración de las decisiones del Comité de ética.

3.5. Registros

El Comité de ética debe conservar todos los registros relevantes por un período de tres años después de terminar el ensayo y hacerlos disponibles al momento que la Autoridad reguladora los solicite. Entre los documentos que deben archivar, se incluyen:

- a.** La constitución, procedimientos operativos escritos del Comité y los reportes regulares.
- b.** El *currículum vitae* de todos los miembros del Comité.

- c. La programación de reuniones del Comité.
- d. Las minutas de las reuniones.
- e. Copia de la decisión y de cualquier sugerencia o requisito enviado al investigador.
- f. Toda la documentación escrita recibida durante el ensayo.
- g. La notificación de suspensión o terminación prematura del ensayo.
- h. Resultado final o reporte final del ensayo.

3.6. Comités de ética independientes (no institucionales)

3.6.1. Cuando alguna institución en la que se planea desarrollar un ensayo clínico no disponga de Comité de ética, se aceptará la intervención de un Comité de ética independiente, debidamente registrado y acreditado por la Autoridad reguladora.

3.6.2. Para obtener el registro y la acreditación los Comités de ética independientes deberán cumplir con los requisitos que para tal fin disponga la Autoridad reguladora, así como con lo contemplado en el presente Capítulo en relación a responsabilidades, composición, funciones, procedimientos y registro de documentos.

3.6.3. La Autoridad reguladora evaluará periódicamente el trabajo de los Comités de ética independientes y, con base en los resultados de dicha evaluación, les será renovada o no la acreditación.

3.6.4. La participación de un Comité de ética independiente en un ensayo clínico particular no será una decisión del patrocinador del ensayo o de los investigadores, sino el resultado de un proceso de adjudicación aleatoria que, a tal efecto, establecerá la Autoridad reguladora.

Capítulo 4

EL CONSENTIMIENTO DEL SUJETO INFORMADO

A los efectos de esta normativa el consentimiento del sujeto informado es un proceso mediante el cual un sujeto confirma voluntariamente su deseo de participar en un ensayo clínico, luego de haber sido adecuada y detalladamente informado sobre todos los aspectos relevantes de la investigación y que son de su interés para la toma de dicha decisión.

4.1 Previo a la participación de los sujetos en un ensayo clínico se debe obtener de cada una de ellos o de sus respectivos representantes legales su consentimiento voluntario tras haber sido informados detalladamente de todos los aspectos que sean relevantes para dicha decisión.

4.2. El consentimiento del sujeto informado se documentará por medio de un formulario escrito, firmado y fechado.

4.3. Cualquier información o documento escrito utilizado para el proceso de consentimiento debe ser previamente aprobado por el Comité de ética.

4.4. El formulario para el consentimiento escrito del sujeto informado y cualquiera otra información escrita que se vaya a entregar a los sujetos deberá ser revisada cuando surja información nueva que pudiese resultar relevante para el consentimiento de éstos. Dicha información deberá contar con la

aprobación previa del Comité de ética y ser comunicada oportunamente al sujeto o al representante legalmente aceptado. La comunicación de esta información debe ser documentada.

4.5. Ni el investigador, ni el personal del ensayo deberán obligar, ejercer coerción o influenciar indebidamente a un sujeto para participar o continuar su participación en un ensayo.

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

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

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

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

4.10. Todas las preguntas sobre el ensayo deberán responderse a satisfacción del sujeto o de su representante legalmente aceptado.

4.11. Antes de que un sujeto participe en el ensayo, el formulario de consentimiento debe ser firmado y fechado por el propio sujeto o por su representante legalmente aceptado y por la persona que condujo la discusión del consentimiento.

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

4.13. Toda información verbal y escrita que se proporcione al sujeto o a su representante legalmente aceptado durante el proceso de consentimiento deberá incluir los siguientes elementos:

- a.** El ensayo que involucra la investigación.
- b.** El objetivo o propósito del ensayo.
- c.** El(los) tratamiento(s) del ensayo, la forma y probabilidad de asignación a cada tratamiento.
- d.** El(los) procedimiento(s) del ensayo que se van a seguir, incluyendo los procedimientos invasivos.
- e.** Las responsabilidades del sujeto.
- f.** Los aspectos experimentales del ensayo.
- g.** Los riesgos o molestias razonablemente previstos para el sujeto y, cuando sea el caso, para el embrión, feto o lactante.
- h.** En mujeres de edad fértil, el riesgo de anomalías fetales en caso de quedar embarazadas durante el ensayo.

- i. Los beneficios razonablemente esperados. Cuando no se pretende un beneficio clínico para el sujeto, él(ella) tendrán que estar conscientes de esto.
- j. El(los) procedimiento(s) o tratamiento(s) alternativo(s) disponible(s) para el sujeto y sus beneficios potenciales importantes.
- k. La compensación y/o tratamiento disponible para el sujeto en caso de una lesión relacionada con el ensayo.
- l. El pago prorrateado anticipado, si lo hubiese, al sujeto por participar en el ensayo.
- m. El pago de los gastos o costos anticipados, si los hubiese, al sujeto por participar en el ensayo.
- n. Que la participación del sujeto en el ensayo es voluntaria y que el sujeto puede rehusarse a participar o retirarse del ensayo en cualquier momento sin penalización o pérdida de los beneficios a que tiene derecho.
- o. Que se les permitirá el acceso directo a monitor(es), auditor(es), al Comité de ética y a la Autoridad reguladora a los registros médicos originales del sujeto para verificación de los procedimientos y/o datos del ensayo, sin violar la confidencialidad del sujeto hasta donde lo permitan las leyes y regulaciones aplicables y que, al firmar el documento de consentimiento, el sujeto o su representante legalmente aceptado están autorizando dicho acceso.
- p. Que los registros que identifican al sujeto se mantendrán en forma confidencial y, hasta donde lo permitan las leyes y/o regulaciones aplicables, no se harán del conocimiento público. Si los resultados del ensayo se publican, la identidad de la persona se mantendrá confidencial.
- q. Que el sujeto o su representante legalmente aceptado será informado de manera oportuna de cualquier información nueva que pudiera ser relevante para la decisión del sujeto de continuar su participación en el ensayo.
- r. Las personas a contactar para mayor información referente al ensayo y a los derechos de los sujetos del ensayo y a quien contactar en caso de algún daño relacionado con el ensayo.
- s. Las circunstancias y/o razones previstas bajo las cuales se puede dar por terminada la participación del sujeto en el ensayo.
- t. La duración esperada de la participación del sujeto en el ensayo.
- u. El número aproximado de sujetos que se espera participen en el ensayo.

4.14. El consentimiento del sujeto informado deberá incluir una cláusula de indemnización que indique que con la firma del mismo, automáticamente el sujeto queda amparado por una póliza de seguro y/o una constancia escrita en la que el patrocinador declara que asume la responsabilidad de cubrir todos los gastos médicos que ocurran como consecuencia de algún daño o lesión relacionado con el ensayo.

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

4.16. En el caso de ensayos clínicos (terapéuticos y no terapéuticos) que involucren sujetos que sólo pueden ser incluidos con el consentimiento del representante legalmente aceptado (ej.: menores de edad o pacientes con demencia severa), el sujeto deberá ser informado sobre el ensayo hasta donde sea compatible con su entendimiento y, si fuera ésta capaz, deberá firmar y fechar personalmente el consentimiento escrito.

4.17. Los ensayos no terapéuticos (ensayos en los que no se anticipa beneficio alguno para el sujeto) deben ser conducidos en sujetos que den su consentimiento personalmente, firmen y fechen el formulario de consentimiento.

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

4.19. Consentimiento a la toma de muestras biológicas para estudios de farmacogenética

4.19.1. Será aceptable la solicitud de toma de muestras biológicas para estudios de farmacogenética sólo en aquellos casos en los que dicho procedimiento esté plenamente justificado por significar algún beneficio inmediato al paciente que participa en el ensayo o constituir algún aporte relevante al conocimiento de la enfermedad o trastorno que se está tratando o a la investigación en torno a sus potenciales modalidades de tratamiento farmacológico a futuro. En cualquier caso, la aprobación de la solicitud dependerá de los argumentos y fundamentos que como justificación se planteen en el protocolo para la consideración de la Autoridad reguladora.

4.19.2. El consentimiento del sujeto informado a la toma de muestras para estudios de farmacogenética debe estar separado del consentimiento del mismo sujeto a participar en el ensayo clínico. No se permitirá vinculación alguna entre ambos procesos.

4.19.3. En el protocolo debe quedar expresamente claro que, una vez usadas las muestras para el fin propuesto, éstas se descartarán por completo y no se conservará ninguna porción de las mismas para propósitos ulteriores.

Capítulo 5

EL INVESTIGADOR

A los efectos de esta normativa el investigador es el profesional médico u odontólogo responsable de la conducción de un ensayo clínico en un centro de investigación. Si el ensayo es conducido por un grupo de investigadores, el investigador a quien el patrocinador designe como responsable o líder del grupo se le reconocerá como el investigador principal y a los demás como los investigadores secundarios.

El investigador principal podrá nombrar a un coordinador para disponer y organizar el trabajo que involucra el ensayo clínico en el centro de investigación.

5.1. Competencia del investigador y acuerdos

5.1.1. El investigador debe ser un profesional médico u odontólogo apto -por su formación académica, su experiencia y su trayectoria ética- para asumir la responsabilidad de la conducción apropiada del ensayo; debe cumplir con todos los requisitos especificados por los requerimientos reguladores aplicables y debe proporcionar evidencia de dichos requisitos a través de la documentación que a tales efectos le sea solicitada por el patrocinador, el Comité de ética y la Autoridad reguladora.

5.1.2. Cuando el investigador planifica, inicia, conduce y controla un ensayo clínico por cuenta propia, se constituye en patrocinador del ensayo y, como tal, asume todas las responsabilidades inherentes a dicho carácter.

5.1.3. 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, en la información del producto y en otras fuentes de información relevantes.

5.1.4. El investigador debe conocer y cumplir con la Buena Práctica Clínica y los requerimientos reguladores aplicables.

5.1.5. El investigador debe permitir la monitorización y la auditoría del patrocinador, así como la inspección de la Autoridad reguladora y del Comité de ética.

5.1.6. El investigador puede constituir un equipo de personas calificadas y entrenadas en todos los aspectos que involucra la investigación clínica y, en tal caso, delegar algunas de sus funciones, mas no sus responsabilidades, a los miembros de dicho equipo. De ser así, el investigador debe elaborar una lista de las personas a quienes les haya delegado funciones, que contenga sus nombres, firmas, las funciones delegadas y la fecha de inicio de sus actividades. Dicha lista debe elaborarse antes de iniciar el ensayo y mantenerse actualizada durante el mismo. Sus integrantes deben estar familiarizados con el protocolo del ensayo, con la información disponible del producto en investigación, con los requerimientos reguladores aplicables a la actividad y sus actuaciones sujetas a la supervisión del investigador.

5.1.7. Durante la realización de un ensayo clínico los investigadores que participan en el mismo deberán estar presentes y permanentemente disponibles para el cumplimiento de sus responsabilidades. En circunstancias en las que por algún motivo (por ejemplo: un viaje) el investigador principal deba ausentarse, lo reportará al patrocinador y habilitará al investigador secundario para que asuma provisionalmente sus funciones. Bajo ningún concepto será permisible la ausencia simultánea de ambos.

5.2. Recursos adecuados

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

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

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

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

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

5.3. Consentimiento del sujeto informado

Es responsabilidad del investigador obtener el consentimiento escrito del sujeto que participará en el ensayo clínico luego de haberlo informado adecuadamente en relación al mismo y haber constatado que el sujeto, o su representante legalmente aceptado, comprendió a cabalidad la información y sus implicaciones.

5.4. Atención médica a los sujetos del ensayo

5.4.1. El médico (u odontólogo calificado cuando sea el caso) designado como investigador será el responsable de todas las decisiones médicas (u odontológicas) relacionadas con el ensayo.

5.4.2. Durante y después de la participación de un sujeto en un ensayo, el investigador debe asegurarse de que se proporcione atención médica apropiada a éste en caso de algún evento adverso, incluyendo valores de laboratorio anormales y/o clínicamente significativos. El investigador debe informar a la persona cuando necesite atención médica por alguna enfermedad intercurrente que haya sido detectada.

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

5.4.4. Aunque una persona no está obligada a dar razones para retirarse prematuramente de un ensayo, el investigador debe hacer un esfuerzo razonable para averiguar el(los) motivo(s), respetando completamente los derechos del sujeto.

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

5.5. Comunicación con el Comité de ética

5.5.1. Antes de iniciar un ensayo, el investigador deberá contar con la aprobación escrita y fechada del Comité de ética del protocolo de ensayo, el formulario de consentimiento del sujeto informado, las actualizaciones del mismo, procedimientos de reclutamiento de sujetos (ej.: anuncios) y de cualquier otra información escrita que se le proporcionará a las personas.

5.5.2. El investigador debe contar con la aprobación previa del ensayo por parte de la Autoridad reguladora.

5.5.3. Como parte de la solicitud escrita del investigador al Comité de ética, el mismo deberá consignar una copia vigente del Folleto del Investigador o la información pertinente de acuerdo al tipo de ensayo. Si el Folleto del investigador es actualizado durante el ensayo, el investigador deberá comunicarlo al Comité. Durante el ensayo, el investigador debe proporcionar al Comité todos los documentos sujetos a su revisión.

5.6. Cumplimiento con el protocolo

5.6.1. El investigador debe conducir el ensayo de acuerdo con el protocolo acordado con el patrocinador y aprobado por el Comité de ética y por la Autoridad reguladora.

5.6.2. El investigador y el patrocinador deberán firmar el protocolo para confirmar su acuerdo.

5.6.3. El investigador no debe realizar modificación alguna o desviación al protocolo sin el acuerdo del patrocinador, así como la revisión previa y aprobación documentada del Comité de ética y de la Autoridad reguladora.

5.6.4. El investigador deberá documentar y explicar cualquier desviación del protocolo aprobado.

5.6.5. El investigador puede realizar una desviación o un cambio del protocolo para prevenir peligros inmediatos a los sujetos del ensayo sin previa aprobación del Comité de ética. 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 para su aprobación: al Comité de ética, al patrocinador y a la Autoridad reguladora.

5.7. Producto en investigación

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

5.7.2. Cuando se permita, el investigador podrá asignar algunas o todas las actividades sobre la contabilidad del producto en investigación en los sitios donde se realiza el ensayo, a un farmacéutico u otra persona apropiada que esté bajo su supervisión directa.

5.7.3. El investigador, o el farmacéutico, o la persona apropiada que sea designada por el investigador, deberá mantener los registros de entrega del producto al sitio del ensayo, el inventario en el sitio, el uso en cada sujeto y la devolución al patrocinador o disposición alterna del(de los) medicamento(s) sin utilizar de acuerdo a los requerimientos reguladores. Estos registros deben incluir fechas, cantidades, números de lote/serie, fechas de caducidad (si aplica) y los números de código único asignados al producto en investigación y a los sujetos del ensayo. El investigador debe 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.

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

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

5.7.6. El investigador o la 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.

5.8. Procesos de asignación aleatoria y apertura del ciego

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

patrocinador cualquier rompimiento prematuro del código (ej.: rompimiento accidental o rompimiento por un evento adverso serio) del producto en investigación.

5.9. Registros y reportes

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

5.9.2. Los datos registrados en el FRD que se deriven de los documentos fuente, deberán ser consistentes con los documentos fuente o si no se deberán explicar las discrepancias.

5.9.3. Cualquier cambio o corrección a un FRD deberá ser fechado, signado con iniciales y explicado (si fuera necesario) y no deberá cubrir el dato original (por ejemplo: se debe mantener un seguimiento de la auditoría; esto aplica para los cambios o correcciones escritas y electrónicas). El investigador deberá guardar registros de los cambios y correcciones.

5.9.4. El investigador deberá mantener los documentos del ensayo según lo especificado en los documentos esenciales para la conducción de un ensayo clínico (Anexo 1) y según lo estipulado por los requerimientos reguladores aplicables. El investigador deberá tomar medidas para prevenir la destrucción accidental o prematura de estos documentos.

5.9.5. Los documentos esenciales deberán guardarse por cinco (5) años después de la aprobación del Registro Sanitario del producto en el país o hasta que hayan transcurrido al menos dos años de la discontinuación formal del desarrollo clínico del producto de investigación, o por un período mayor de tiempo si así lo estipulan los requerimientos reguladores locales o un acuerdo con el patrocinador.

5.9.6. A petición del monitor, del auditor, del Comité de ética o de la Autoridad reguladora, el investigador deberá tener disponibles para su acceso directo todos los registros requeridos relacionados con el ensayo.

5.10. Informes de avance

5.10.1. El investigador deberá presentar al Comité de ética resúmenes escritos del estatus del ensayo en forma anual o con mayor frecuencia si así lo solicitara el Comité.

5.10.2. Los resúmenes escritos deben presentarse al patrocinador con la frecuencia que éste establezca.

5.10.3. El investigador deberá presentar en un período no mayor de 24 horas reportes escritos al Comité de ética y al patrocinador sobre cualquier cambio significativo que afecte la conducción del ensayo y/o incremente los riesgos para los sujetos.

5.11. Informe de seguridad

5.11.1. Todos los eventos adversos serios y/o anomalías de laboratorio identificadas durante el ensayo como críticas para las evaluaciones de seguridad el investigador deberá reportarlos inmediatamente (dentro de las primeras 24 horas siguientes a su ocurrencia) al Comité de ética y al patrocinador. Los reportes inmediatos deberán ser seguidos 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 ensayo en lugar de los nombres

del sujeto, números de identificación personal y/o direcciones. Cuando la investigación involucre a un producto ya registrado y en uso en el país, el investigador deberá también cumplir con los requerimientos reguladores aplicables relacionados con el reporte de eventos adversos serios y reacciones adversas medicamentosas serias e inesperadas a la Autoridad reguladora, señalando que el evento ya fue notificado al Comité de ética y al patrocinador (con el fin de evitar la doble contabilidad del mismo).

5.11.2. En los casos de fallecimiento, el investigador deberá proporcionar al Comité de ética y al patrocinador cualquier información adicional que éstos soliciten (ej.: informes de autopsia e informes médicos de egreso).

5.12. Terminación o suspensión prematura del ensayo clínico

5.12.1. Si el ensayo se termina o se suspende prematuramente por cualquier razón, el investigador deberá informarlo inmediatamente a los sujetos del ensayo, deberá asegurar un tratamiento y un seguimiento apropiado para ellos.

5.12.2. Si el investigador termina o suspende un ensayo sin previo acuerdo del patrocinador, deberá informarlo inmediatamente al Comité de ética y al patrocinador y proporcionar a ambos por escrito una explicación detallada de los motivos de dicha terminación o suspensión.

5.12.3. Si el patrocinador termina o suspende un ensayo, el investigador deberá informarlo inmediatamente al Comité de ética y proporcionarle por escrito una explicación detallada de los motivos de dicha terminación o suspensión.

5.12.4. Si el Comité de ética termina o retira su aprobación a la continuación de un ensayo, el Investigador deberá informarlo inmediatamente al patrocinador y proporcionarle por escrito una explicación detallada de los motivos de dicha terminación o retiro de aprobación.

5.13. Informe(s) final(es) por parte del investigador

Al terminar el ensayo, el investigador proporcionará al patrocinador todos los informes requeridos, al Comité de ética un resumen del resultado del ensayo y a la Autoridad reguladora cualquier informe que ésta solicite.

5.14. Aspectos financieros

5.14.1. Los aspectos financieros del ensayo deberán documentarse en un acuerdo entre el patrocinador y el investigador.

5.14.2. Este acuerdo debe incluir la evidencia de aceptación de la institución para la provisión de las instalaciones y servicios y de los pagos propuestos por el patrocinador.

5.14.3. El investigador debe declarar su(s) interés(es) financiero(s) cuando ello le sea requerido por el Comité de ética, el patrocinador y la Autoridad reguladora. Esta declaración puede ser requerida antes y al final del ensayo e involucrar a la(el) cónyuge y/o sus hijos.

Capítulo 6

EL PATROCINADOR

A los efectos de esta normativa el patrocinador es la persona, institución u organización responsable de iniciar, administrar, controlar y financiar un ensayo clínico.

6.1. Sometimiento a la Autoridad reguladora

Antes de iniciar un ensayo clínico, el patrocinador deberá presentar la solicitud y recaudos pertinentes ante la Autoridad reguladora para su evaluación y aprobación respectiva.

6.2. Selección del investigador

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

6.2.2. Es responsabilidad del patrocinador establecer la capacitación del investigador, de su equipo y del centro de investigación antes del inicio y durante el desarrollo del ensayo. Todo el personal del centro que participa en el ensayo debe estar involucrado en las actividades de capacitación.

6.2.3. Antes de llegar a un acuerdo con un investigador para conducir un ensayo, el patrocinador deberá proporcionar al(a los) investigador(es) el protocolo y un ejemplar del Folleto del Investigador actualizado y darle tiempo suficiente para revisar el protocolo y la información proporcionada.

6.2.4. El patrocinador deberá obtener un acuerdo del investigador para:

- a. Conducir el ensayo de conformidad con la BPC, los requerimientos reguladores aplicables y con el protocolo acordado por el patrocinador y al que el Comité de ética le dio su aprobación.
- b. Cumplir con los procedimientos de registro/reporte de datos.
- c. Permitir la monitorización, la auditoría y la inspección.
- d. Conservar los documentos esenciales relacionados con el ensayo hasta que el patrocinador informe al investigador de que dichos documentos ya no se necesitan.

El patrocinador y el investigador deberán firmar el protocolo o un documento alterno para confirmar este acuerdo.

6.3. Constancia de evaluación del Comité de ética

6.3.1 El patrocinador deberá obtener del investigador:

- a. Identificación de la institución y de su Comité de ética.
- b. Una declaración del Comité de ética que indique que está organizado y funciona de acuerdo a la BPC y a las leyes y regulaciones aplicables.
- c. Aprobación documentada del Comité de ética y copia de la versión actualizada del protocolo, de las formas de consentimiento del sujeto informado y de cualquiera otra información escrita destinada a los sujetos, de los procedimientos de reclutamiento de sujetos y de los documentos relacionados con los pagos y compensación disponibles para los sujetos, así como de cualquier otro documento que el Comité haya solicitado.

6.3.2. Si el Comité de ética condiciona su aprobación a algún cambio en cualquier aspecto del ensayo, como: enmiendas al protocolo, al formulario de consentimiento del sujeto informado o en cualquier información escrita destinada a los sujetos y/o a otros procedimientos, el patrocinador deberá solicitar al investigador una copia de las modificaciones realizadas y la fecha en las que el Comité de ética las aprobó.

6.3.3. El patrocinador deberá obtener del investigador la documentación y las fechas de cualquier re-aprobación/reevaluación del Comité de ética y de cualquier retiro o suspensión de la aprobación.

6.4. Diseño del ensayo

El patrocinador deberá emplear profesionales calificados (por ejemplo: bioestadísticos, farmacólogos clínicos y médicos) según sea el caso, en todas las etapas del proceso del ensayo, desde el diseño del protocolo y de los Formularios de recolección de datos hasta la planificación de los análisis, para preparar y analizar el informe intermedio y final del ensayo clínico.

6.5. Asignación de tareas y funciones

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

6.6. Administración del ensayo, manejo de datos y custodia de registros

6.6.1. El patrocinador deberá emplear profesionales calificados para supervisar la conducción global del ensayo, manejar y verificar los datos, realizar los análisis estadísticos y preparar los informes del ensayo.

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

6.6.3. Cuando se utilicen sistemas de manejo electrónico de datos del ensayo y/o sistemas electrónicos remotos, el patrocinador deberá:

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

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

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

6.6.6. El patrocinador u otros propietarios de los datos deberán conservar todos los documentos esenciales específicos del patrocinador pertenecientes al ensayo (Anexo 1), en conformidad con los requerimientos reguladores aplicables.

6.6.7. Si el patrocinador suspende el desarrollo clínico de un producto en investigación (por ejemplo: para alguna o todas las indicaciones, vías de administración o formas de dosificación), deberá conservar todos los documentos esenciales específicos del patrocinador durante al menos 2 años después de la suspensión formal o en conformidad con lo que establezca la Autoridad reguladora.

6.6.8. Si el patrocinador suspende el desarrollo clínico de un producto en investigación, éste deberá notificarlo a todos los Investigadores del ensayo y a la Autoridad reguladora.

6.6.9. Cualquier transferencia de la propiedad de los datos deberá informarse a la Autoridad reguladora.

6.6.10. Los documentos esenciales específicos del patrocinador deberán guardarse hasta al menos 2 años después de la aprobación de una solicitud de comercialización en el país y/o hasta transcurridos al menos 2 años desde la suspensión formal del desarrollo clínico del producto en investigación. Sin embargo, estos documentos deberán guardarse por un período mayor si así lo estipula la Autoridad reguladora o si lo necesitara el patrocinador.

6.6.11. El patrocinador deberá informar por escrito al(a los) investigador(es) de la necesidad de mantener los registros y deberá notificarles e igualmente cuando éstos ya no se requieran.

6.7. Compensación para los sujetos y los investigadores

6.7.1. El patrocinador cubrirá los costos que representan para los sujetos las pruebas de laboratorio y/o diagnóstico, los procedimientos, los medicamentos contemplados en el ensayo y demás gastos (si los hubiese) que, a juicio de la Autoridad reguladora, estén directamente relacionados con el ensayo.

6.7.2. El patrocinador emitirá una constancia en la que indique que asume la responsabilidad y los gastos por los daños causados al sujeto que interviene en la investigación por efectos asociados al producto en investigación, placebo, comparador(es) y/o procedimientos empleados durante la conducción del ensayo; ó en su defecto copia de la póliza de seguro médico, invalidez o muerte que ampare a los sujetos incluidos en la investigación.

6.7.3. El patrocinador deberá amparar a los investigadores con un seguro de responsabilidad civil profesional contra demandas que surjan del ensayo, excepto en los casos en que éstas (si las hubiere) sean debidas a mala práctica o negligencia médica.

6.7.4. Los sujetos de un ensayo clínico no deben recibir remuneración, honorarios o retribución económica alguna a cambio de su participación en el mismo. Sin embargo, será aceptable de manera excepcional un pago razonable a los sujetos cuando se trate de

investigaciones cuyo objetivo sea determinar las características de biodisponibilidad, bioequivalencia y farmacodinamia de un medicamento en voluntarios sanos y en los casos de fármacos (como: antineoplásicos, inmunosupresores o antirretrovirales) que por su naturaleza y perfil farmacológico sólo deben ser administrados a individuos enfermos.

6.7.5. En los ensayos cuyo objetivo sea evaluar la eficacia y seguridad de un producto en sujetos con una afección o enfermedad específica, será aceptable un pago bajo la modalidad de compensación, y como tal se denominará, que cubra los gastos en que incurra el paciente como consecuencia de su participación en el ensayo (como: transporte, alojamiento, comunicación y alimentación). En tales casos, el protocolo y los formularios de consentimiento del sujeto informado deberán incluir detalladamente la información respectiva.

6.8. Financiamiento

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

6.9. Aseguramiento de la calidad

6.9.1. El patrocinador es responsable de implementar y mantener sistemas de control y aseguramiento de la calidad, los cuales deberán ser detallados por escrito en los procedimientos operativos estándar (POEs) para asegurar que los ensayos sean conducidos y los datos sean generados, documentados y reportados en cumplimiento con el protocolo, la Buena Práctica Clínica (BPC) y los requerimientos reguladores aplicables.

6.9.2. El patrocinador es responsable de asegurar que exista un acuerdo entre todas las partes involucradas para que se garantice el acceso directo a los sitios relacionados con el ensayo, datos/documentos fuente e informes, con el objeto de que el patrocinador pueda realizar monitorización y auditoría, y la Autoridad reguladora pueda efectuar una inspección.

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

6.10. Información sobre el producto en investigación

6.10.1. Durante la planificación de un ensayo clínico el patrocinador deberá asegurarse de que estén disponibles los datos de seguridad y eficacia de ensayos preclínicos y/o ensayos previos con el producto en investigación para justificar la administración de éste en seres humanos por la vía, a las dosis, durante el período de tiempo y en la población del ensayo que se van a investigar.

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

6.11. Manufactura, empaque, etiquetado y codificación del producto en investigación

6.11.1. El patrocinador deberá asegurarse de que el producto en investigación (incluyendo comparadores activos y placebo, si aplicara) sea identificado apropiadamente de acuerdo a la etapa de desarrollo del mismo, sea manufacturado de acuerdo con cualquier procedimiento de Buena Prácticas de Manufactura (BPM) aplicable, y sea codificado y etiquetado de tal forma

que se proteja el carácter ciego del ensayo, si fuese el caso. Además, el etiquetado deberá cumplir con los requerimientos reguladores aplicables.

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

6.11.3. El producto en investigación deberá empacarse adecuadamente para prevenir su contaminación o un deterioro inaceptable durante su transporte y almacenamiento.

6.11.4. En ensayos clínicos ciegos 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 sin romper la condición de “ciego” del resto de los sujetos. El respaldo de estos códigos ciegos estará en el centro de investigación bajo la custodia del investigador y/o su delegado, y otro respaldo lo conservará el patrocinador.

6.11.5. Si se realizan cambios significativos en la formulación del producto en investigación o en la de los comparadores durante el desarrollo clínico, los resultados de cualquier estudio adicional (por ejemplo: estabilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad) necesario para evaluar si estos cambios alterarían significativamente el perfil farmacocinético del producto, deberán estar disponibles antes de utilizar la nueva formulación en otros ensayos clínicos.

6.12. Suministro y manejo del producto en investigación

6.12.1. El patrocinador es responsable de suministrar en forma gratuita al investigador el producto en Investigación durante el desarrollo del ensayo y debe procurar, dentro del marco regulador aplicable, la provisión del tratamiento a los sujetos de investigación una vez finalizado el ensayo, si la interrupción del tratamiento pone en peligro su seguridad.

6.12.2. El patrocinador no deberá suministrar el producto en investigación al investigador sin haber obtenido la autorización documentada del Comité de ética y de la Autoridad reguladora.

6.12.3. El patrocinador deberá suministrar al investigador procedimientos escritos incluyan las instrucciones a seguir para el adecuado manejo y almacenamiento del producto en investigación para el ensayo y su documentación. Los procedimientos deben señalar lo relativo a la recepción adecuada y segura, el manejo, el almacenamiento, la dispensación, la recolección de producto no usado por los sujetos y la devolución del producto en investigación no usado al patrocinador (o disposición alternativa si fuese autorizada por el patrocinador y en cumplimiento con los requerimientos reguladores aplicables).

6.12.4. El patrocinador deberá:

- a. Asegurar la entrega oportuna del producto en investigación al(a los) investigador(es).
- b. Mantener registros que documenten el envío, la recepción, disposición, devolución y destrucción del producto en investigación (Anexo1).
- c. Mantener un sistema para la recolección del producto de investigación y documentarla (por ejemplo: por devolución de producto deficiente, reclamo después de terminar el ensayo, reclamo por producto vencido).
- d. Mantener un sistema para la disposición del producto en investigación sin usar y su documentación.

- e. Tomar las medidas necesarias para garantizar que el producto en investigación se mantenga estable durante el periodo de uso.
- f. Reservar cantidades suficientes del producto en investigación utilizado en los ensayos para reconfirmar las especificaciones, si fuese necesario, y mantener los registros y características de los análisis de la muestra de un lote. Hasta donde lo permita la estabilidad del producto se deberán mantener muestras, ya sea hasta que se complete el análisis de los datos del ensayo o de acuerdo a los requerimientos reguladores aplicables, lo que represente el periodo más extenso de retención.

6.13. Acceso a los registros

6.13.1. El patrocinador deberá asegurar que esté especificado en el protocolo o en otro acuerdo escrito, que el(los) investigador(es) debe(n) permitir el acceso directo a los datos/documentos fuente para la monitorización, auditorías, revisión del Comité de ética e inspección reguladora relacionada con el ensayo.

6.13.2. 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 la monitorización, auditoría, revisión del Comité de ética e inspección reguladora relacionada con el ensayo.

6.14. Información de seguridad

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

6.14.2. El patrocinador deberá notificar inmediatamente al(a los) investigador(es), interesado(s), al Comité de ética y a la Autoridad reguladora de hallazgos que pudiesen afectar de manera adversa la seguridad de los sujetos, tener impacto en la conducción del ensayo o modificar la aprobación del Comité de ética para continuar el ensayo.

6.15. Reporte de eventos adversos y reacciones adversas medicamentosas (RAMs)

6.15.1. El patrocinador debe reportar inmediatamente al(a los) investigador(es) interesado(s), al Comité de ética y a la Autoridad reguladora todos los eventos adversos serios y las RAMs serias e inesperadas que ocurran durante el desarrollo del ensayo clínico.

6.15.2. Los eventos adversos serios y las RAMs serias e inesperadas ocurridas durante el desarrollo de un ensayo clínico en el país (o simultáneamente fuera de él) el patrocinador deberá reportarlos (mediante informe escrito o vía electrónica) a la Autoridad reguladora dentro de los siete (07) días siguientes a su conocimiento. Los detalles del acontecimiento, incluida la respectiva relación de causalidad, deberán consignarse dentro de los ocho (08) días siguientes al reporte anterior.

6.15.3. Si el evento adverso serio o RAM seria e inesperada implica modificaciones en los documentos propios del ensayo (por ejemplo: Consentimiento del sujeto informado, Protocolo del ensayo, Folleto del investigador), el reporte debe acompañarse con el documento objeto de la modificación.

6.15.4. El patrocinador deberá enviar a la Autoridad reguladora todas las actualizaciones y reportes periódicos de seguridad, según lo estipulado por los requerimientos reguladores aplicables.

6.15.5. Los eventos adversos no serios y RAMs no serias se reportarán semestralmente en los informe de seguridad correspondientes y/o dentro del informe final del ensayo.

6.16. Monitorización

6.16.1. Objetivos

Los objetivos de la monitorización de un ensayo son verificar que:

- a.** Los derechos y el bienestar de los sujetos estén protegidos.
- b.** Los datos reportados del ensayo estén completos, sean exactos y se puedan verificar de los documentos fuente.
- c.** La conducción del ensayo esté en conformidad con el protocolo/enmiendas aprobado, con la BPC y con los requerimientos reguladores aplicables.

6.16.2. Selección y calificaciones de los monitores

- a.** El patrocinador deberá designar a los monitores.
- b.** Los monitores deben ser profesionales de la salud entrenados apropiadamente por el patrocinador y deberán tener el conocimiento científico y/o clínico necesario para monitorizar un ensayo adecuadamente.
- c.** Se debe documentar la calificación del monitor.
- d.** Los monitores deberán estar totalmente familiarizados con el producto en investigación, el protocolo, el formulario de consentimiento del sujeto informado y con cualquier otra información escrita que se le vaya a proporcionar a los sujetos, con los POEs del patrocinador, la BPC y con los requerimientos reguladores aplicables.

6.16.3. Alcance y naturaleza de la monitorización.

El patrocinador debe:

- a.** Asegurarse que los ensayos sean monitorizados adecuadamente.
- b.** Determinar el alcance y naturaleza de la monitorización basándose en consideraciones tales como el objetivo, diseño, complejidad, ensayos ciegos, tamaño y puntos de medición del ensayo.
- c.** Disponer de un plan de monitorización escrito.

6.16.4. Responsabilidades del monitor.

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

- a.** Actuar como la línea principal de comunicación entre el patrocinador y el investigador.
- b.** Verificar que el investigador sea calificado y cuente con los recursos adecuados y éstos se mantengan durante el ensayo.
- c.** Verificar que las instalaciones, incluyendo el laboratorio, equipo y el personal, sean los apropiados para conducir de forma segura y apropiada el ensayo y se mantengan de esta manera durante el mismo.
- d.** Verificar con respecto al producto en investigación que:
 - i.** Los tiempos y condiciones de almacenamiento sean aceptables.
 - ii.** Los suministros sean suficientes durante todo el ensayo.
 - iii.** El producto en investigación sea suministrado solamente a los sujetos que son elegibles para recibirlo y a las dosis especificadas en el protocolo.
 - iv.** Se les proporcione a los sujetos las instrucciones apropiadas y necesarias sobre el uso, manejo, almacenamiento y devolución del producto en investigación.
 - v.** La recepción, el uso y la devolución del producto en investigación en los sitios donde se realiza el ensayo esté controlado y documentado adecuadamente.

- vi. La disposición del producto en investigación sin usar, en los sitios donde se realiza el ensayo, cumpla con los requerimientos reguladores aplicables y esté en conformidad con el patrocinador.
- e. Verificar que el investigador siga el protocolo aprobado y todas las enmiendas aprobadas, si las hubiera.
- f. Verificar que se haya obtenido el consentimiento escrito de cada sujeto informado antes de su participación en el ensayo.
- g. Asegurar que el investigador reciba el Folleto del Investigador vigente, todos los documentos y los suministros del ensayo necesarios para conducir apropiadamente el mismo y para cumplir con los requerimientos reguladores aplicables.
- h. Asegurarse que el investigador y todo su personal estén adecuadamente informados sobre el ensayo y sus procedimientos.
- i. Verificar que el personal del investigador esté llevando a cabo las funciones específicas del ensayo en conformidad con el protocolo y con cualquier otro acuerdo por escrito entre el patrocinador y el investigador y que no hayan delegado estas funciones a personas no autorizadas. Todas las responsabilidades individuales de cada uno de los miembros del equipo de investigación deben estar declaradas y documentadas antes de iniciar el ensayo.
- j. Verificar que el investigador solo está incluyendo sujetos elegibles que cumplen con los criterios de inclusión preestablecidos.
- k. Reportar la tasa de reclutamiento de sujetos.
- l. Verificar que los datos/documentos fuente y otros registros de la investigación sean precisos, completos, se mantengan actualizados y resguardados.
- m. Verificar que el investigador proporcione todos los informes, notificaciones, solicitudes y sometimientos requeridos y que estos documentos sean precisos, completos, oportunos, legibles, estén fechados e identifiquen el ensayo.
- n. Asegurar que los datos del formulario de recolección de datos (FRD), documentos fuente y otros registros relacionados con el ensayo, sean precisos y estén completos. El monitor específicamente deberá verificar que:
 - i. Los datos requeridos por el protocolo se reporten exactamente en el FRD y que sean consistentes con los documentos fuente.
 - ii. Cualquier modificación de la dosis y/o tratamiento esté bien documentada para cada uno de los sujetos del ensayo.
 - iii. Los eventos adversos, medicación concomitante y enfermedades intercurrentes sean reportadas en conformidad con el protocolo en el FRD.
 - iv. Se reporten claramente las visitas a las que no acuden los sujetos, así como las pruebas y exámenes que no se realizaron.
 - v. Todos los retiros de sujetos del ensayo se reporten y se dé una explicación en el FRD.
- o. Informar al investigador de cualquier error, omisión o ilegibilidad en los datos del FRD. El monitor deberá asegurarse de que se hagan las correcciones, añadiduras o tachaduras pertinentes, se fechen y se dé una explicación (si fuese necesario) y las inicialice el investigador o un miembro del equipo de investigación del ensayo que esté autorizado a realizar e inicializar cambios en el FRD en lugar del investigador. Esta autorización debe documentarse.
- p. Determinar si todos los eventos adversos son reportados apropiadamente dentro de los períodos de tiempo requeridos por la BPC, el protocolo, el Comité de ética, el patrocinador y los requerimientos reguladores aplicables.
- q. Determinar si el investigador conserva los documentos esenciales (Anexo 1).
- r. Comunicar desviaciones del protocolo, los POEs, la BPC y requerimientos reguladores aplicables al investigador y tomar las medidas apropiadas para prevenir una recurrencia de las desviaciones detectadas.

6.16.5. Procedimientos de monitorización

El monitor deberá apegarse a los POEs escritos establecidos por el patrocinador, así como a todos los procedimientos que especifique el patrocinador para monitorizar un ensayo específico.

6.16.6. Informe de monitorización

- a. El monitor deberá presentar un reporte escrito al patrocinador después de cada visita al lugar donde se realiza el ensayo.
- b. El informe debe incluir la fecha, lugar, nombre del monitor y nombre del investigador o de otros individuos a quien haya contactado.
- c. Los informes deberán incluir un resumen de lo que el monitor revisó así como declaraciones referentes a hallazgos, desviaciones mayores/menores, conclusiones, acciones tomadas o por tomarse y/o acciones recomendadas para asegurar el cumplimiento del protocolo..
- d. El representante designado del patrocinador debe documentar la revisión y seguimiento del informe de monitorización.

6.17. Auditoría

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

6.17.1. Objetivo

El objetivo de una auditoría por parte del patrocinador es evaluar la conducción del ensayo y el cumplimiento con el protocolo, los POEs, la BPC y los requerimientos reguladores aplicables. Será independiente y separada de las funciones de monitorización o control de calidad de rutina del patrocinador.

6.17.2. Selección y calificación de los auditores

- a. El patrocinador deberá designar para realizar auditorías personas independientes de los ensayos clínicos/sistemas de recolección de datos.
- b. El patrocinador deberá asegurarse que los auditores, con base en su adiestramiento y experiencia, estén calificados para conducir auditorías apropiadamente. Se deberán documentar las calificaciones del auditor.

6.17.3. Procedimientos de auditoría

- a. El patrocinador deberá asegurarse que la auditoría se realice en conformidad con los procedimientos escritos del patrocinador sobre qué auditar, cómo 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 ensayo del patrocinador deberán fundamentarse en la importancia del ensayo para someterse a la Autoridad reguladora, el número de sujetos en el ensayo, el tipo y la complejidad del ensayo, el nivel de riesgo para los sujetos del ensayo y cualquier problema identificado.
- c. Las observaciones y hallazgos del(de los) auditor(es) deben ser documentados.
- d. La Autoridad reguladora podrá solicitar el acceso a un informe de auditoría cuando haya evidencia de un incumplimiento serio de la BPC, o en el curso de procedimientos legales.
- e. Cuando lo requiera la ley o la regulación aplicable, el patrocinador deberá proporcionar un certificado de auditoría.

6.18. Incumplimiento

6.18.1. El incumplimiento con el protocolo, los POEs, la BPC y/o los requerimientos reguladores 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.

6.18.2. Si la monitorización y/o las auditorías identifican un incumplimiento serio y/o persistente por parte de un investigador, el patrocinador deberá terminar la participación de dicho investigador en el ensayo y notificarlo rápidamente a la Autoridad reguladora.

6.19. Terminación o suspensión prematura de un ensayo

Si se termina o suspende prematuramente un ensayo, el patrocinador deberá informar inmediatamente al(a los) investigador(es) y a la Autoridad reguladora de ello y de los motivos para tomar dicha decisión. También el Comité de ética deberá ser informado en forma oportuna, explicándosele las razones de la terminación o suspensión por parte del investigador o del patrocinador.

6.20. Informes del ensayo

Ya sea que el ensayo clínico se complete o se termine en forma prematura, el patrocinador deberá asegurarse de que se preparen los informes del ensayo y les sean entregados a la Autoridad reguladora. El patrocinador debe asegurarse de que los informes del ensayo cumplan con los requerimientos reguladores aplicables.

6.21. Ensayos multicéntricos

En ensayos multicéntricos, el patrocinador deberá asegurar que:

- a. Todos los investigadores conduzcan el ensayo en estricto cumplimiento con el protocolo aprobado por la Autoridad reguladora y el Comité de ética.
- b. El FRD esté diseñado para registrar los datos requeridos de todos los sitios del ensayo multicéntrico. Para aquellos investigadores que estén recolectando datos adicionales (por ejemplo: para sub-estudios) también deberán proporcionarse FRD suplementario, diseñados para tal fin.
- c. Las responsabilidades de los investigadores participantes estén documentadas antes de iniciar el ensayo.
- d. Todos los investigadores hayan recibido instrucciones para el seguimiento del protocolo, el cumplimiento de un conjunto uniforme de estándares para la evaluación de los hallazgos clínicos y de laboratorio y de cómo llenar el FRD.
- e. Se facilite la comunicación entre los investigadores del ensayo.

6.22. Organización de investigación por contrato (OIC)

6.22.1. El patrocinador podrá transferir cualquiera o todas sus tareas y funciones relacionadas con el ensayo a una organización de investigación por contrato (OIC), pero la responsabilidad final de la calidad e integridad de los datos del ensayo recaerá siempre en el patrocinador.

6.22.2. La OIC deberá ser una empresa legalmente registrada en el país, acreditada por la Autoridad reguladora y que cuente con profesionales venezolanos calificados para ejercer sus funciones.

6.22.3. La OIC deberá implementar sistemas de control y aseguramiento de la calidad. Estos procedimientos deberán documentarse por escrito antes del inicio del ensayo.

6.22.4. Se deberá especificar por escrito antes del inicio del ensayo cualquier tarea y función relacionada con el ensayo que sea transferida y asumida por una OIC.

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

6.22.6. Todas las referencias que se hacen al patrocinador en estas Normas también aplican para la OIC hasta donde ésta haya asumido las tareas y funciones del patrocinador relacionadas con el ensayo.

Capítulo 7

EL PROTOCOLO DEL ENSAYO CLÍNICO

A los efectos de esta normativa el protocolo del ensayo clínico es un documento que suscriben el patrocinador y el investigador que describe los antecedentes, fundamentos, objetivos, diseño, metodología, consideraciones éticas, aspectos estadísticos y organización del ensayo y conforme al cual se realizará el mismo. Todo cambio que posteriormente se requiera y realice al protocolo será igualmente acordado y firmado por ambas partes y anexado al mismo como enmienda.

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

7.1. Información general

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

7.2. Antecedentes

- a. Nombre y descripción del producto en investigación.
- b. Justificación del ensayo.
- c. Resumen de los hallazgos de ensayos no clínicos que tengan potencialmente un significado clínico y de los ensayo clínicos realizados que sean relevantes para el ensayo actual.
- d. Resumen de los riesgos y beneficios potenciales y conocidos, si los hubiere, para los seres humanos.
- e. Descripción y justificación de la vía de administración, dosificación y periodos de tratamiento.
- f. Notificación de que el ensayo será realizado de acuerdo con el protocolo, la Buena Práctica Clínica y los requerimientos reguladores pertinentes.
- g. Descripción de la población que se va a estudiar.

- h. Referencias de la literatura y datos que sean relevantes para el ensayo y que aporten antecedentes sobre el mismo.
- i. Información sobre investigaciones previas con el producto -si las hubiere-.

7.3. Objetivos del ensayo

7.4. Diseño del ensayo

- a. Descripción de las variables primarias (y secundarias si las hubiese), que se medirán durante el ensayo.
- b. Descripción del tipo/diseño del ensayo que se va a realizar (ej: doble ciego, controlado con placebo, paralelo) y un esquema del diseño del ensayo, procedimientos y etapas del ensayo a que corresponde).
- c. Descripción de las medidas tomadas para evitar el sesgo, incluyendo: aleatorización y cegamiento.
- d. Descripción del tratamiento del ensayo y de la dosificación del producto en investigación. También incluye la descripción de la forma farmacéutica, empaquetado y etiquetado del producto en investigación.
- e. Descripción de la secuencia y duración de todos los periodos del ensayo, incluyendo el seguimiento si lo hubiere.
- f. Descripción de los criterios para retirar sujetos de del ensayo, para suspender una parte del ensayo o el ensayo completo.
- g. Procedimientos para el recuento del producto en investigación, incluyendo el placebo y el comparador si lo hubiere.
- h. Mantenimiento de los códigos de la asignación aleatoria al tratamiento del ensayo y los procedimientos para abrir los códigos.
- i. Identificación de cualquier dato que se registrará directamente en los formularios de recolección de datos (es decir, sin ningún registro de dato escrito o electrónico previo) y que se considerará data fuente.

7.5. Selección y retiro de los sujetos

- a. Criterios de selección
 - Criterios de inclusión de los sujetos.
 - Criterios de exclusión de los sujetos.
- b. Criterios/Procedimientos de retiro de los sujetos especificando:
 - Cuándo y cómo retirar los sujetos del ensayo con el producto en investigación.
 - El tipo de datos que se colectarán de estos sujetos y el calendario de recolección.
 - Si los sujetos serán reemplazados y cómo.
 - El seguimiento de los sujetos retirados del ensayo con el producto en investigación.

7.6. Tratamiento de los sujetos

- a. El tratamiento que se administrará, incluyendo el nombre de todos los productos, la dosis, el esquema de dosis, la vía de administración y el período de tratamiento, incluyendo el período de seguimiento de los sujetos de cada brazo del ensayo.
- b. Medicamentos/tratamientos concomitantes permitidos (incluyendo la medicación de rescate) y no permitidos antes y/o durante el ensayo.
- c. Procedimientos para monitorizar el cumplimiento por parte del sujeto.

7.7. Evaluación

- a. Evaluación de la eficacia:
 - Especificación de los parámetros de eficacia.
 - Métodos y fechas para evaluar, registrar y analizar los parámetros de eficacia.
- b. Evaluación de Seguridad

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

7.8. Estadística

- a. Descripción de los métodos estadísticos a ser empleados, incluyendo las fechas de cualquier análisis intermedio que se haya planeado.
- b. Número de sujetos que se planea incluir y razón por la cual se eligió el tamaño de la muestra, incluyendo explicaciones sobre (o cálculos de) la potencia del ensayo y la justificación clínica.
- c. En ensayos multicéntricos debe especificarse el número de sujetos a incluir en cada país y por cada Centro a nivel nacional.
- d. Nivel de significación que se va a usar.
- e. Criterios para la finalización del ensayo.
- f. Procedimientos para explicar datos perdidos, no usados o falsos.
- g. Procedimientos para comunicar desviación del plan estadístico original (cualquier desviación del plan estadístico original debe describirse y justificarse en el protocolo y/o en el informe final).
- h. Selección de los sujetos que se incluirán en los análisis (ej.: todos los sujetos aleatorizados, todos los sujetos tratados, todos los sujetos que cumplan los criterios de inclusión, sujetos evaluables).

7.9. Acceso directo a los datos/documentos originales

El patrocinador debe especificar en el protocolo o en otro contrato escrito que el investigador permitirá la monitorización, auditorías, revisiones del Comité de ética e inspecciones reguladoras relacionadas con el ensayo, facilitando el acceso directo a los documentos/datos originales.

7.10. Control y garantía de calidad

Se establecerán las instrucciones y consideraciones prácticas del control de calidad.

7.11. Consideraciones éticas

Descripción de las consideraciones éticas relacionadas con el ensayo, entre las cuales deben incluirse:

- a. Consideraciones en torno al balance beneficio/riesgo.
- b. Justificación del diseño del ensayo en relación a la necesidad de llevar a cabo un ensayo de rigor científico y metodológico que justifique los riesgos a los que serán sometidos los sujetos.
- c. Descripción de las revisiones y aprobaciones del protocolo del ensayo por parte del Comité de ética y de la Autoridad reguladora.
- d. Descripción de la Información que se le brindara a los sujetos sobre las características del ensayo y los procedimientos para solicitar y obtener la aprobación de participación de los sujetos (Consentimiento del sujeto informado por escrito).
- e. Especificación de cómo se protegerá la confidencialidad de la información y de los datos de su identidad y quienes tendrán acceso a los mismos.

7.12. Manejo de los datos y custodia de los registros

7.13. Financiamiento y seguros

7.14. Política de publicaciones

Capítulo 8

EL FOLLETO DEL INVESTIGADOR

A los efectos de esta normativa el folleto del Investigador es una compilación de los datos clínicos y no clínicos del producto en investigación que son relevantes para su estudio en seres humanos, cuyo objetivo es proporcionar a los investigadores y demás personas involucradas en el ensayo la información necesaria para la cabal comprensión del mismo y facilitar el cumplimiento del protocolo.

La información contenida en el folleto del investigador debe presentarse en forma objetiva, concisa, simple, balanceada y su redacción ser carente de sentido o intención promocional, de manera que su lectura y evaluación permita al investigador, al Comité de ética y a la Autoridad reguladora la formación de un juicio propio y no sesgado de la naturaleza del ensayo, su relevancia, su justificación, su pertinencia y relación riesgo/beneficio.

El folleto del investigador deberá incluir los siguientes elementos (cada uno con sus respectivas referencias bibliográficas, cuando corresponda):

8.1. Hoja de título

Contendrá la siguiente información:

- a. El nombre del patrocinador
- b. El número de la investigación
- c. El nombre genérico (según el patrón DCI/OMS) del producto en investigación o código, si para el momento no tiene nombre genérico.
- d. Nombre comercial (si lo tuviese y el patrocinador lo propone)
- e. Fecha de liberación
- f. Número de edición
- g. Fecha de publicación
- h. Número y fecha de de la edición a la que está reemplazando (si fuese el caso)

8.2. Declaración de confidencialidad

El patrocinador -si lo propone- podrá incluir una declaración para solicitar a los investigadores considerar al folleto como un documento confidencial, de uso exclusivo del equipo del investigador, del Comité de ética y de la Autoridad reguladora.

8.3. Tabla de contenido o índice

8.4. Resumen

Resumen de la información físico-química, farmacéutica, farmacológica, farmacocinética, metabólica, clínica y toxicológica disponible del producto en investigación.

8.5. Introducción

Párrafo introductorio que contenga el nombre químico (y también genérico y comercial si corresponde) del producto en investigación, todos los principios o ingredientes activos, clase farmacológica a la que pertenece y su posición dentro de la misma (ventajas frente al resto de los productos de dicha clase), fundamento o justificación para llevar a cabo la investigación y la

indicación profiláctica, terapéutica o de diagnóstico propuesta. Debe incluir además la orientación general que se seguirá en la evaluación clínica del producto.

8.6. Propiedades físico-químicas y farmacéuticas del producto, incluyendo su formulación

- a. Descripción de las sustancias activas del producto en investigación (incluyendo la fórmula química y/o estructural) y un resumen de las propiedades físico-químicas y farmacéuticas relevantes.
- b. Descripción de la formulación que se utilizará, incluyendo los excipientes (justificándolos en caso de ser ello clínicamente relevante).
- c. Instrucciones para el manejo y almacenamiento de las formas de dosificación.
- d. Mención de cualquier similitud estructural con otros compuestos conocidos (si las hubiese).

8.7. Ensayos no clínicos

Descripción del resultado de todos los ensayos relevantes farmacológicos no clínicos, toxicológicos, farmacocinéticos y del metabolismo del producto en investigación. El resumen debe incluir la metodología empleada, los resultados obtenidos y una discusión sobre la relevancia de los hallazgos para la indicación terapéutica que se investiga para y los posibles efectos colaterales no deseados en humanos. La información proporcionada incluirá lo siguiente, cuando corresponda:

- Especies estudiadas
- Número y sexo de los animales en cada grupo
- Dosis unitaria (por ejemplo: miligramos/kilogramo -mg/kg-)
- Intervalo de dosis
- Vía de administración
- Duración del tratamiento
- Información sobre la distribución sistémica
- Duración del seguimiento después de la primera administración del producto
- Monitorización posterior a la administración del producto
- Resultados, incluyendo los siguientes aspectos:
 - Naturaleza y frecuencia de los efectos farmacológicos o tóxicos
 - Severidad o intensidad de los efectos farmacológicos o tóxicos
 - Tiempo hasta la aparición u ocurrencia de efectos
 - Reversibilidad de los efectos
 - Duración de los efectos
 - Relación dosis/respuesta

A objeto de hacer más clara la presentación de los datos y facilitar su visualización, se recomienda (en la medida de lo posible) utilizar formato de tablas y/o listados.

En la información que se aporte se deberán analizar los hallazgos más importantes de los ensayos, incluyendo la respuesta a la dosis (relación dosis/respuesta), la relevancia para los seres humanos y cualquier otro aspecto a estudiar en humanos.

Cuando aplique, se deben comparar los hallazgos de la dosis efectiva y no tóxica en la misma especie animal (discusión del índice terapéutico) y señalar la relevancia de esta información para la dosis propuesta en humanos. Siempre que sea posible, las comparaciones deben hacerse en términos de los niveles del producto en sangre o tejidos, en lugar de mg/kg.

- a. Farmacología no clínica

Descripción de los aspectos farmacológicos del producto en investigación y -cuando sea relevante- de sus metabolitos más importantes en animales. El resumen debe incluir los estudios que evalúan la actividad terapéutica potencial (por ejemplo: modelos de la eficacia, unión a receptores y especificidad), así como aquellos que evalúan seguridad (por ejemplo: estudios especiales para evaluar acciones farmacológicas diferentes a los efectos terapéuticos deseados).

b. Farmacocinética y metabolismo del producto en animales

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

c. Toxicología

Descripción de los efectos toxicológicos observados en las especies animales estudiadas, con los siguientes títulos, cuando sea el caso:

- Dosis única
- Dosis múltiple o repetidas
- Carcinogenicidad
- Ensayos especiales (por ejemplo, irritación y sensibilización).
- Toxicidad reproductiva
- Genotoxicidad (mutagenicidad)

8.8. Efectos en humanos

Discusión detallada de los efectos conocidos en humanos del producto en investigación, incluyendo información sobre farmacocinética, metabolismo, farmacodinamia, relación dosis/respuesta, seguridad, eficacia y otros parámetros farmacológicos. Debe incluir resumen de todos los ensayos clínicos realizados y -si existe disponible- resultados obtenidos en estudios de post-comercialización.

a. Farmacocinética y metabolismo del producto en humanos

La Información disponible sobre la farmacocinética del producto en investigación, que incluya:

- Absorción, metabolismo, unión a proteínas, distribución y eliminación.
- Biodisponibilidad (absoluta -cuando sea posible- y/o relativa) utilizando una forma de dosificación de referencia.
- Subgrupos de población (por ejemplo: sexo, edad y función orgánica alterada).
- Interacción con otros medicamentos y/o con los alimentos.
- Otros datos farmacocinéticos que sean pertinentes y/o de utilidad para la evaluación.

b. Eficacia y seguridad

La Información disponible sobre la eficacia, farmacodinamia, relación dosis/respuesta y seguridad del producto en investigación (incluyendo metabolitos cuando sea el caso) obtenida en experiencias previas en humanos (voluntarios sanos y/o pacientes), incluyendo discusión de las implicaciones clínicas de esta información. La información proporcionada incluirá, si corresponde:

- Resúmenes de las reacciones adversas según la indicación del producto en los distintos subgrupos estudiados, incluyendo discusión de las diferencias observadas en los patrones de presentación/incidencia -si las hubiese.
- Descripción de los posibles riesgos y reacciones adversas presumidas con el uso del producto, sobre la base de experiencias anteriores con el mismo.

- Precauciones a considerar o medidas especiales de vigilancia que deben mantenerse durante el uso del producto.
 - Para todo excipiente sin antecedentes de uso en humanos se deberán presentar estudios que avalen la seguridad de su empleo.
- c. Experiencias de comercialización**
Identificación de los países en donde se ha comercializado o aprobado el producto en investigación (si fuese el caso), así como de aquellos donde fue rechazado, retirado del mercado o suspendido su Registro, explicando las razones según la circunstancia. Debe incluir en forma resumida cualquier información relevante que surja sobre el producto luego de aprobada su comercialización (por ejemplo: formulaciones, dosis, vías de administración o reacciones adversas).

8.9. Resumen de datos para el investigador

Discusión general de los datos clínicos y no clínicos y resumen de la información de diversas fuentes sobre los diferentes aspectos del producto, siempre que sea posible. Debe incluir discusión de los informes publicados sobre los productos relacionados -si los hubiese- y orientación al investigador en el reconocimiento y tratamiento reacciones adversas y/o de una posible sobredosis, con base en experiencia previa en humanos y en la farmacología del producto en investigación.

8.10. Referencias

Listado de publicaciones e informes oficiales, así como cualquier otro documento de respaldo a la información contenida en el folleto.

Capítulo 9

LA INSPECCIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

A los efectos de esta normativa las inspecciones son procedimientos oficiales de revisión que realiza la Autoridad reguladora a los documentos, instalaciones, registros y demás elementos vinculados al ensayo clínico, con el objetivo de verificar que el mismo se desarrolla conforme al protocolo, a la Buena Práctica Clínica y a los requerimientos reguladores aplicables.

9.1. Generalidades

9.1.1. Las inspecciones se dirigirán principalmente a los investigadores y centros de investigación. Sin embargo, cuando la Autoridad reguladora lo considere pertinente, podrán extenderse a otras instancias involucradas en la actividad, como el patrocinador, las Organizaciones de Investigación por Contrato (OICs) y demás entidades externas (si las hubiese) que realicen procedimientos específicos relacionados con el ensayo.

9.1.2. Las inspecciones podrán realizarse antes del inicio del ensayo, durante su desarrollo o luego de su finalización.

9.1.3. Serán criterios para realizar inspección a un ensayo clínico:

- a.** La participación de sujetos vulnerables.
- b.** Productos en investigación de riesgo elevado.
- c.** Irregularidades en el reporte de datos.

- d. Quejas o denuncias por conductas inapropiadas del investigador, por procedimientos anormales del centro de investigación, o relativas al desempeño del patrocinador en el cumplimiento de sus responsabilidades.
- e. Cualquier información o dato en los informes de avance o de seguridad que, a juicio de la Autoridad reguladora, genere preocupación o dudas respecto a la seguridad de los participantes o a la calidad y fidelidad de los resultados del ensayo.

9.2. Planificación de la inspección

9.2.1. Previo a la inspección el(los) inspector(es) deberán:

- a. Conocer los objetivos del ensayo clínico, los criterios de inclusión y exclusión, los procedimientos analíticos previstos, la información disponible del producto en investigación, su perfil de seguridad y los requisitos específicos para su manejo y almacenamiento, así como los medicamentos concomitantes permitidos y no permitidos.
- b. Elaborar un plan de inspección específico para el ensayo, el investigador y el centro a inspeccionar.
- c. Diseñar un formato de inspección con la lista de documentos del ensayo que se revisarán, las pautas para la obtención del consentimiento del sujeto informado, las historias clínicas, el circuito del producto en investigación, las dependencias o áreas del centro de investigación que se visitarán y cualquier otro aspecto que se considere pertinente a los fines de la inspección.

9.3. Anuncio de la inspección

9.3.1. Las inspecciones serán anunciadas al patrocinador, al investigador principal y al centro de investigación con una antelación de al menos siete (07) días continuos, a objeto de garantizar la disposición de las partes involucradas y la disponibilidad de la documentación que se requiera.

9.3.2. El anuncio previo de inspección podrá omitirse cuando exista alguna información en los informes de seguridad que, a juicio de la Autoridad reguladora, amerite una acción inmediata de revisión y control, o en circunstancias en las que por denuncia o inconsistencias en el reporte de datos se presuma una mala práctica o alguna situación de riesgo para los pacientes.

9.3.3. El anuncio de inspección se realizará mediante comunicación escrita, en la que se indicará la fecha y hora programada, el nombre del(los) inspector(es) que actuará(n) en el procedimiento y la documentación que deberá estar disponible en el momento de la inspección.

9.3.4. El inspector que haga el anuncio deberá verificar la recepción de la comunicación por parte de los destinatarios.

9.3.5. El cambio de fecha o la suspensión de una inspección ya anunciada sólo podrá hacerla la Autoridad reguladora ante imprevistos de fuerza mayor que justifiquen la medida.

9.4. Conducción de la inspección

9.4.1. Entrevista inicial

9.4.1.1. En la fecha y hora anunciadas los inspectores se presentarán en el sitio a inspeccionar ante el investigador principal, le explicarán la naturaleza y alcances de la

inspección y resumirá(n) brevemente los métodos y procedimientos que se emplearán para su desarrollo.

9.4.1.2. Durante la entrevista pueden estar presentes los miembros del equipo del investigador y los representantes del patrocinador.

9.4.1.3. Los inspectores podrán entrevistar al inicio o durante la inspección a otras personas involucradas en la investigación, incluyendo (si fuese necesario) a los sujetos del ensayo.

9.4.2. Revisión de los registros del ensayo

9.4.2.1. Los inspectores deben revisar el procedimiento de reclutamiento de los sujetos para el ensayo.

9.4.2.2. Los inspectores deben verificar que en el proceso de obtención del consentimiento del sujeto informado se cumplieron las condiciones establecidas en el Capítulo 4 de estas Normas, fundamentalmente en lo relativo a:

- a. Que el formulario de consentimiento del sujeto informado tenga la aprobación del Comité de ética.
- b. Que cada formulario de consentimiento esté debidamente fechado y firmado por el sujeto o por su representante legalmente aceptado (si fuese el caso), por el testigo imparcial (si aplica) y por la persona que condujo la discusión del consentimiento.
- c. Que en los casos de consentimientos obtenidos de un representante legalmente aceptado, la potestad de dicha representación esté debidamente documentada.
- d. Que el consentimiento del sujeto informado haya sido obtenido por el investigador principal o por la persona autorizada por delegación de funciones debidamente documentada.
- e. Que el consentimiento del sujeto informado haya sido obtenido antes de la aplicación de los criterios de inclusión, así como de cualquier otro procedimiento propio del ensayo.

9.4.2.3. Los inspectores deben verificar si el protocolo (y sus enmiendas, si las hubiese) aprobado por el Comité de ética y la Autoridad reguladora coincide con el que posee el investigador, fundamentalmente en lo referido a:

- a. Los criterios de inclusión y exclusión.
- b. El número de sujetos.
- c. Frecuencia de la obtención de datos clínicos y naturaleza de los mismos.
- d. Dosis, frecuencia y vías de administración de los tratamientos.
- e. Procedimientos de aleatorización y de cegamiento.

9.4.2.4. Los inspectores deben revisar los documentos fuente y verificar si se corresponden con los formularios de recolección de datos (FRD). Los documentos fuente deben contener información que respalde, fundamentalmente:

- a. Si los sujetos existen y se les realizaron los procedimientos previstos en el protocolo.
- b. Si los sujetos admitidos en el ensayo cumplen con los criterios de inclusión
- c. Si los tratamientos recibidos por los sujetos concuerdan con los contemplados en el protocolo.
- d. Si se comunicaron oportunamente al patrocinador todos los eventos adversos serios ocurridos durante el ensayo.
- e. Si los datos clínicos se obtuvieron y comunicaron completa y correctamente.

9.4.2.5. Los inspectores deben verificar que el producto en investigación y el comparador:

- a. Se almacenan según las especificaciones dadas por el patrocinador.
- b. Se encuentran apropiadamente almacenados, separando los productos usados de los no usados, y los vencidos ó que no cumplieron las condiciones de almacenamiento se coloquen en lugar separado o se hayan devuelto al patrocinador.
- c. Se administran a los sujetos según la asignación establecida en el protocolo y en las dosis, frecuencia, duración y vías de administración allí previstas.

9.4.2.6. Los inspectores deben revisar los registros de recepción y distribución del producto en investigación y el comparador para verificar:

- a. La identidad de los productos.
- b. El circuito de distribución de los productos según las fechas de recepción, entrega y devolución, cantidad, identidad, números de lote y fechas de vencimiento.

9.4.2.7. Los inspectores podrán solicitar y llevarse consigo copias de los registros del ensayo y muestras del(los) producto(s) en investigación, si lo consideran necesario.

9.4.3. Acta de la inspección

9.4.3.1. Al final de la inspección se elaborará un acta en la que se registrarán en forma precisa y objetiva los hallazgos y observaciones derivados del proceso, así como los problemas e irregularidades detectadas (si las hubiese), incluyendo las explicaciones y/o comentarios del investigador y del patrocinador al respecto.

9.4.3.2. Del acta de inspección se elaborarán 2 copias y se registrarán, tanto en el original como en las copias, las firmas del investigador principal (o del secundario, en ausencia del principal), la del patrocinador y la del(los) inspectores que participaron en el procedimiento. Una de las copias será entregada al investigador, otra al patrocinador y la original quedará en poder del(los) inspector(es).

9.5. Informe técnico de la inspección

9.5.1. Posterior al acto de inspección, el(los) inspector(es) elaborará(n) un informe técnico en el que se detallarán los resultados del proceso. El informe debe incluir, además de los elementos que identifican al ensayo (título, productos involucrados, patrocinador, investigador(es), sitio del ensayo, número de sujetos y fecha de inicio):

- a. La razón o motivos de la inspección.
- b. La naturaleza y alcances de la inspección.
- c. La identificación de las personas que suministraron información durante la inspección.
- d. Los documentos o registros inspeccionados.
- e. Las observaciones y comentarios del(los) inspector(es) con base en el contenido del acta de inspección.
- f. Las recomendaciones (si las hubiesen) que a juicio del(los) inspector(es) se consideren pertinentes.

9.5.2. El informe deberá incluir como pruebas copias de los registros y documentos obtenidos durante la inspección para documentar los resultados cuestionables (si los hubiere). En el informe se hará alusión a dichas pruebas.

9.5.3. El informe deberá enviarse a la Autoridad reguladora para su consideración, dentro de los 15 días continuos siguientes a la inspección.

9.5.4. El(los) inspector(es) que participaron en el proceso quedarán a disposición de la Autoridad reguladora para cualquier aclaratoria que a dicho respecto se considere necesaria.

Capítulo 10

ENMIENDAS

A los efectos de esta normativa se entenderá por enmienda la descripción escrita de algún cambio o aclaración formal en el protocolo o en los documentos relacionados con el consentimiento del sujeto informado que no modifique los objetivos del ensayo, el tratamiento, el(los) producto(s) en investigación, los beneficios esperados o los riesgos previsibles.

10.1. Para la consideración de una solicitud de enmienda por parte de la Autoridad reguladora el interesado deberá presentar informe escrito que justifique el cambio propuesto, acompañado de la respectiva autorización del Comité de ética.

10.2. Las enmiendas requerirán siempre para su aplicación la aprobación previa del Comité de ética y de la Autoridad reguladora. No obstante, en situaciones en las que los cambios propuestos sean necesarios en aras de la seguridad de los sujetos o cuando involucren sólo aspectos logísticos o administrativos del ensayo, las enmiendas podrán aplicarse sin dicha autorización previa, reservándose la Autoridad reguladora en tales casos la potestad de negarlas posteriormente si, luego de evaluarlas, son consideradas cuestionables o injustificadas.

10.3. Las enmiendas que involucren cambios en los objetivos del ensayo clínico, en la duración del mismo, en el(los) producto(s) en investigación o que podrían afectar la seguridad de los sujetos o modificar su decisión de continuar en el ensayo, serán consideradas improcedentes y, en consecuencia, deberán tramitarse como solicitud de autorización de un nuevo ensayo clínico. El interesado, no obstante, podrá presentar ante la Autoridad reguladora para su evaluación los argumentos que a su juicio justifiquen la viabilidad de los cambios propuestos como enmiendas.

Capítulo 11

SANCIONES

11.1. La Autoridad reguladora podrá imponer sanciones a los investigadores, Centros de investigación, Comités de ética, Organización de Investigación por Contrato y patrocinadores que incurran en infracción o incumplimiento las disposiciones contenidas en la presente normativa.

11.2. Según la naturaleza de la infracción cometida y las consecuencias que la misma pudiese implicar para la seguridad de los sujetos y/o para garantizar la calidad y objetividad de los resultados del ensayo, las sanciones pueden comprender:

- Amonestación.

- Suspensión de un investigador o de un Centro de investigación durante el curso de un ensayo clínico.
- Cancelación del ensayo clínico e invalidación de sus resultados.
- Inhabilitación temporal o definitiva de un investigador, Comité de ética, Centro de investigación o patrocinador para su participación en futuros ensayos clínicos.
- Comunicación de la sanción, en el caso de un investigador, al Colegio profesional al que esté adscrito.
- Publicación de la sanción.

11.3. Cuando por negligencia o impericia del investigador, del patrocinador o del Centro de investigación se produzcan daños o lesiones a los sujetos de un ensayo clínico, la aplicación de las sanciones contempladas en el artículo anterior no exime al infractor de la aplicación de las sanciones administrativas, civiles y penales previstas en las leyes de la República Bolivariana de Venezuela.

Capítulo 12

GLOSARIO DE TÉRMINOS

ACCESO DIRECTO: Facultad de la Autoridad reguladora, el Comité de ética, el monitor y el auditor para examinar, analizar, verificar y reproducir cualquier registro e informe que sea importante para la evaluación de un ensayo clínico.

APROBACIÓN: Decisión afirmativa o aceptación del Comité de ética y/o de la Autoridad reguladora para la realización de un ensayo clínico, en correspondencia con el protocolo, la Buena Práctica Clínica (BPC) y los requerimientos reguladores aplicables.

ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD: Conjunto de acciones planificadas y desarrolladas por el patrocinador para garantizar que la conducción del ensayo y el procesamiento administrativo de los datos generados concuerdan con los lineamientos de la Buena Práctica Clínica (BPC) y los requerimientos reguladores aplicables.

ASIGNACIÓN ALEATORIA: Proceso de ubicación de los sujetos de un ensayo clínico en los grupos de tratamiento o control utilizando como método el azar para evitar el sesgo.

AUDITORÍA: Examen sistemático e independiente de las actividades y documentos relacionados con el ensayo clínico para determinar si las actividades evaluadas se realizaron y los datos se registraron, analizaron y reportaron con exactitud de acuerdo al protocolo, a los procedimientos operativos estándar (POEs) del patrocinador, a la Buena Práctica Clínica (BPC) y a los requerimientos reguladores aplicables. Una vez finalizada dicha revisión, el auditor evaluará los resultados y entregará al patrocinador un informe o reporte escrito sobre el particular.

AUTORIDAD REGULADORA: Instancia oficial del Estado que dicta las Normas para la conducción de los ensayos clínicos en el país y autoriza su realización. De conformidad con lo dispuesto en los artículos 33° y 71° de la Ley de Medicamentos, corresponde dicha facultad al Ministerio del Poder Popular para la Salud, a través de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos. Para ello, la Junta Revisora se apoyará en la experticia técnica del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” en lo que respecta a la evaluación de la documentación requerida al patrocinador para considerar su solicitud, así como a la vigilancia del ensayo durante su desarrollo.

BIODISPONIBILIDAD: Medida de la magnitud y velocidad en las que el principio activo de una forma farmacéutica se absorbe desde su sitio de administración y alcanza la circulación sistémica.

BIOEQUIVALENCIA: Comparación de la biodisponibilidad de 2 ó más equivalentes farmacéuticos de origen diferente; considerando como equivalentes farmacéuticos a productos con idéntica forma farmacéutica que contienen la misma cantidad o concentración de un mismo principio activo.

BUENA PRÁCTICA CLÍNICA (BPC): Patrón ético y científico para el diseño, conducción, monitorización, auditoría, registro, análisis y reporte de ensayos clínicos que provee una garantía de protección de los derechos fundamentales de las personas que intervienen en los mismos como sujetos, así como de la calidad y objetividad de los resultados que se obtengan.

CEGAMIENTO: Procedimiento mediante el cual se oculta a los participantes de un ensayo la asignación de los sujetos a los distintos grupos de tratamiento que comprende el ensayo. En el cegamiento simple el sujeto, mas no el investigador, desconoce la asignación. En el doble cegamiento, tanto el sujeto como el investigador ignoran el tratamiento asignado. En el triple cegamiento, además del sujeto y el investigador, la persona que analiza los datos desconoce el tratamiento recibido por los sujetos.

CENTRO DE INVESTIGACIÓN, INSTITUCIÓN O SITIO DEL ENSAYO: Entidad pública o privada, agencia o instalación médica u odontológica donde se conduce un ensayo clínico.

CÓDIGO DE IDENTIFICACIÓN DEL SUJETO: Un identificador único que el investigador asigna a cada sujeto del ensayo 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 ensayo.

COMITÉ DE ÉTICA: Organización perteneciente a la Institución o Centro de Investigación, independiente del patrocinador y del investigador, formalmente constituida conforme a normas internacionales, integrada por profesionales de la salud, científicos, miembros no médicos/no científicos y miembros de la comunidad, cuya función es garantizar la protección de los derechos, la dignidad, la seguridad y el bienestar de sujetos de un ensayo clínico por medio de, entre otros aspectos, la aprobación y revisión constante del protocolo, la idoneidad de los investigadores y lo adecuado de las instalaciones, métodos y material que se usarán para la obtención y documentación del consentimiento del sujeto informado.

COMITÉ INDEPENDIENTE DE MONITORIZACIÓN DE DATOS (CIMD): Comité de expertos independiente que establece el patrocinador para evaluar a intervalos de tiempo predeterminados el progreso de un ensayo clínico, los datos de seguridad y los puntos críticos para la medición de eficacia y, con base en sus observaciones, recomendar al patrocinador continuar, modificar o detener un ensayo.

CONSENTIMIENTO DEL SUJETO INFORMADO: Un proceso mediante el cual un sujeto confirma voluntariamente su deseo de participar en un ensayo clínico, luego de haber sido adecuada y detalladamente informado sobre todos los aspectos relevantes de la investigación y que son de su interés para la toma de dicha decisión.. El consentimiento debe documentarse por medio de una formulario específico para tal fin, el cual debe estar fechado y ser firmado por el sujeto.

CONTRATO: Acuerdo escrito, fechado y firmado entre el patrocinador, una OIC, el Investigador y demás partes involucradas en el ensayo, que establece cualquier arreglo sobre la delegación y distribución de labores y obligaciones y, si fuese el caso, asuntos financieros. El protocolo debe servir

de base para un contrato. Según el número de partes involucradas en un ensayo clínico, el mismo puede comprender varios contratos individuales.

DATO FUENTE: Toda información sobre hallazgos clínicos, observaciones u otras actividades en un ensayo clínico necesaria para la reconstrucción y evaluación del mismo, documentada en registros originales o copias certificadas por su responsable, denominados documentos fuente.

DOCUMENTOS ESENCIALES: Documentos que individual y colectivamente permiten una evaluación de la conducción de un ensayo y de la calidad de los datos generados (Ver: Anexo 1 - “Documentos esenciales para la conducción de un ensayo clínico”).

DOCUMENTOS FUENTE: Documentos y registros originales de los datos clínicos usados en un ensayo, tales como: historias clínicas, expedientes de los sujetos, registros de laboratorio y farmacia, informes de imágenes y las imágenes mismas, datos registrados en instrumentos automatizados, medios magnéticos o microfichas y negativos fotográficos. Incluye copias certificadas de ellos.

DROGA EN INVESTIGACIÓN: Ver. “Producto en investigación”

ENMIENDA: Descripción escrita de algún cambio o aclaración formal en el protocolo o en los documentos relacionados con el consentimiento del sujeto informado que no modifique los objetivos del ensayo, el tratamiento, el producto en investigación, los beneficios esperados o los riesgos previsibles.

ENSAYO CLÍNICO: Estudio que evalúa en seres humanos las propiedades farmacodinámicas y parámetros farmacocinéticos de un producto en investigación a objeto de comprobar su eficacia y seguridad en la prevención, tratamiento o diagnóstico de una enfermedad o condición clínica.

ENSAYO CLÍNICO MULTICÉNTRICO: Ensayo conducido de acuerdo a un mismo protocolo pero en más de un sitio, institución o centro de investigación y, por lo tanto, realizado por más de un investigador y un coordinador que se encarga del procesamiento de toda la data.

ENSAYO NO CLÍNICO: Ensayos biomédicos no realizados en seres humanos.

EVENTO ADVERSO: Cualquier ocurrencia desfavorable en el sujeto de un ensayo clínico y que no necesariamente tiene una relación causal con el tratamiento recibido.

EVENTO ADVERSO SERIO: Cualquier ocurrencia desfavorable que resulte en la muerte del sujeto de un ensayo clínico, o que amenace su vida, haga necesaria su hospitalización o la prolongación de ésta, produzca invalidez o incapacidad permanente o significativa, o dé lugar a una anomalía o malformación congénita.

FASES DEL ENSAYO CLÍNICO: Las etapas que comprende la investigación clínica para el desarrollo de un medicamento antes de su aceptación y/o aprobación oficial (Registro Sanitario). Según el objetivo de cada una se definen 3 fases (I, II y III), además de una cuarta fase (IV) correspondiente al seguimiento del producto durante su comercialización, una vez aprobado. A saber:

- **Ensayos de fase I:** Ensayos a realizar con una droga nueva o producto en investigación con el propósito de determinar su acción farmacológica, parámetros farmacocinéticos y rango posológico de seguridad. Se llevan a cabo en voluntarios sanos y, excepcionalmente, en individuos enfermos (en el caso de fármacos como antineoplásicos, inmunosupresores o

antirretrovirales que, por su naturaleza y perfil farmacológico, sólo deben ser administrados a personas con la patología para la cual están indicados).

- **Ensayos de fase II:** Ensayos a realizar en sujetos con una enfermedad específica con el propósito de determinar en forma preliminar la eficacia del producto en investigación y su relación dosis/respuesta en la patología que se trata, así como ampliar los datos de seguridad obtenidos en la fase I.
- **Ensayos de fase III:** Ensayos a realizar en una muestra numerosa de pacientes con el propósito de evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con el producto en investigación en las condiciones de uso que se consideran habituales, comparándolo con las alternativas terapéuticas disponibles para la indicación estudiada.
- **Ensayos de fase IV:** Ensayos a realizar con un producto ya aprobado y en comercialización con el propósito de evaluar su eficacia ahora en las condiciones reales de uso en la población a la cual se destina, complementar la información relativa a su perfil de seguridad obtenida en las fases previas y corroborar su relación riesgo/beneficio a largo plazo.

FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS (FRD): Documento impreso, óptico o electrónico, diseñado para registrar todos los datos clínicos requeridos en el protocolo para ser reportados al patrocinador sobre cada sujeto del ensayo.

FOLLETO DEL INVESTIGADOR: Compilación de los datos clínicos y no clínicos del producto en investigación que son relevantes para su estudio en seres humanos y cuyo objetivo es proporcionar a los investigadores y demás personas involucradas en el ensayo la información necesaria para la cabal comprensión del mismo y facilitar el cumplimiento del protocolo. Es también llamado manual del investigador.

INFORME DE MONITORIZACIÓN: Informe escrito del monitor al patrocinador, conforme a los procedimientos operativos estándar (POEs) del patrocinador, después de cada visita al sitio del ensayo y/o cualquier otra comunicación relacionada con el ensayo.

INSPECCIÓN: Revisión oficial llevada a cabo por la Autoridad reguladora de los documentos, instalaciones, registros y demás elementos que, a su juicio, se relacione con el ensayo clínico y que deben encontrarse en el centro de investigación, en la sede del patrocinador, o de la Organización de Investigación por Contrato (OIC), o en cualquier otro sitio donde se considere necesario inspeccionar. Los resultados de la inspección se documentan en un acta de inspección que suscriben los involucrados en el proceso (por ejemplo: el inspector, el patrocinador, el investigador o sub-inspector y/o el representante de la OIC, según sea el caso).

INSPECTOR: Profesional competente para realizar inspecciones del ensayo en nombre de la Autoridad reguladora.

INSTITUCIÓN, CENTRO DE INVESTIGACIÓN O SITIO DEL ENSAYO: Cualquier entidad pública o privada, agencia o instalación médica u odontológica donde se conduce un ensayo clínico.

INVESTIGADOR: Profesional médico u odontólogo responsable de la conducción de un ensayo clínico en un centro de investigación. Si el ensayo es conducido por un grupo de investigadores, el investigador a quien el patrocinador designe como responsable o líder del grupo se le reconocerá como el investigador principal y a los demás como los investigadores secundarios.

INVESTIGADOR COORDINADOR: Investigador en un ensayo multicéntrico a quien el patrocinador le asigna la responsabilidad de coordinar a los investigadores en los diferentes centros participantes.

MONITORIZACIÓN: Vigilancia del proceso de un ensayo clínico a objeto de asegurar que el mismo sea conducido, registrado y reportado de conformidad con el protocolo, los procedimientos operativos estándar (POEs), la Buena Práctica Clínica (BPC) y los requerimientos reguladores aplicables.

ORGANIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN POR CONTRATO (OIC): Sociedad, organización o corporación profesional registrada en el país y acreditada por la Autoridad reguladora, contratada por el patrocinador para realizar algunas de sus tareas y obligaciones relacionadas con el ensayo mediante la suscripción de un contrato.

PATROCINADOR: Persona, institución u organización responsable de iniciar, administrar, controlar y financiar un ensayo clínico.

PLACEBO: Producto similar en apariencia al producto en investigación pero sin principio activo, y por lo tanto farmacológicamente inerte, utilizado como control en un ensayo clínico.

POBLACIÓN VULNERABLE: Ver: "Sujetos vulnerables".

PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTÁNDAR (POEs): Instrucciones detalladas y escritas para lograr uniformidad en la ejecución de una función específica.

PRODUCTO COMPARADOR: Producto comercializado, o en investigación, o placebo que se usa como control de referencia en un ensayo clínico.

PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN: Forma farmacéutica de un principio activo objeto de la investigación o que se utiliza como comparador activo en un ensayo clínico, incluyendo los productos con Registro Sanitario cuando se usen o combinen (en la formulación o en el envase) de manera diferente a la autorizada, o cuando se empleen para indicaciones no aprobadas.

PROTOCOLO: Documento que describe los antecedentes, fundamentos, objetivos, diseño, metodología, consideraciones éticas, aspectos estadísticos y organización de un ensayo clínico.

REACCIÓN ADVERSA MEDICAMENTOSA (RAM): Toda respuesta nociva y no intencional a un producto en investigación, independientemente de la dosis administrada. En el caso de productos con Registro Sanitario y ya comercializados: toda respuesta nociva y no intencional que ocurra con la administración del producto en las indicaciones y con las dosis oficialmente aceptadas.

REACCIÓN ADVERSA MEDICAMENTOSA INESPERADA: Toda reacción adversa cuya naturaleza o severidad no es consistente con la información aplicable del producto descrita en el folleto del investigador (si se trata de un producto en investigación) o en el prospecto y/o expediente del producto (si se trata de un producto con Registro Sanitario).

REACCIÓN ADVERSA MEDICAMENTOSA SERIA: Toda reacción adversa que, a cualquier dosis, produzca la muerte del sujeto, amenace su vida, haga necesaria la hospitalización o la prolongación de ésta, produzca invalidez o incapacidad permanente o significativa.

REPRESENTANTE LEGALMENTE ACEPTADO: Persona autorizada bajo las leyes aplicables para aceptar, en representación de un sujeto potencial, la participación de éste en un ensayo clínico.

REQUERIMIENTOS REGULADORES: Disposiciones legales y normativas que rigen la conducción de los ensayos clínicos.

SITIO DEL ENSAYO, CENTRO DE INVESTIGACIÓN O INSTITUCIÓN: Cualquier entidad pública o privada, agencia o instalación médica u odontológica donde se conduce un ensayo clínico.

SUJETO DEL ENSAYO: Individuo, sano o enfermo, que participa en un ensayo clínico ya sea como receptor del producto en investigación o como un control.

SUJETOS VULNERABLES: Individuos cuyo deseo de participar en un ensayo clínico puede ser mal influenciado por la expectativa -justificada o no- de los beneficios asociados con su participación, o por coerción o amenaza por parte los investigadores, o de personas jerárquicamente superiores u otra relación desigual. Incluye sujetos con absoluta o relativa incapacidad o limitación para proteger sus propios intereses por tener insuficiente poder, intelecto, educación, autonomía o autodeterminación, como: grupos subordinados, menores de edad, pacientes con trastornos mentales, enfermedades incurables, personas en asilos, sin empleo o indigentes, pacientes en situaciones de emergencia, grupos étnicos de minoría, personas sin hogar, nómadas, refugiados, presidiarios y, en general, aquellos que no pueden dar su consentimiento.

SUSPENSIÓN O TERMINACIÓN PREMATURA DEL ENSAYO CLÍNICO: Interrupción de un ensayo clínico durante su desarrollo. Dicha medida puede ser tomada por el investigador, por el Comité de ética, por el patrocinador o por la Autoridad reguladora cuando se presume o demuestre un riesgo no previsto que comprometa la seguridad de los sujetos del ensayo, la objetividad o validez de los resultados, o se incurra en violación de las condiciones que dieron lugar a la aprobación del ensayo.

TESTIGO IMPARCIAL: Persona independiente del investigador y no vinculada al ensayo que interviene en el proceso de la obtención del consentimiento del sujeto informado como garante de que se respeten los derechos e interés de un participante potencialmente vulnerable por su condición cultural, educativa, social o económica.

Anexo 1

DOCUMENTOS ESENCIALES PARA LA CONDUCCIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO

Los documentos esenciales son aquellos que de manera individual y colectiva permiten la evaluación de la conducción de un ensayo clínico y de la calidad de los datos generados, a la vez que hacen posible demostrar el cumplimiento del investigador, el patrocinador y el monitor con lo contemplado en el protocolo, la Buena Práctica Clínica y los requerimientos reguladores aplicables.

A continuación se señala la lista mínima de documentos esenciales agrupados en tres secciones, según la etapa del ensayo durante la cual normalmente son generados:

- antes de que inicie la fase clínica del ensayo.
- durante la conducción clínica del ensayo.
- después de completar o finalizar el ensayo.

Los documentos esenciales deben estar en todo momento disponibles para ser objeto de auditoría por el patrocinador y a de inspección por parte de la Autoridad reguladora.

1. Antes de iniciar la fase clínica del ensayo

1.1. Folleto del investigador.

1.2. Protocolo y enmiendas (si las hubiese) firmado por el patrocinador y el investigador.

1.3. Aprobación del protocolo por parte de la Autoridad reguladora.

1.4. Información dirigida a los sujetos de ensayo.

- Formulario de consentimiento de informado.
- Cualquier otra información escrita.
- Anuncio para el reclutamiento de sujetos (si lo hubiese).

1.5. Integración del Comité de ética

1.6. Aprobación del Comité de ética de:

- Protocolo y sus enmiendas.
- Formulario de consentimiento del sujeto informado y cualquier otra información escrita para entregar a los sujetos.
- Procedimiento o anuncio para el reclutamiento de sujetos (si lo hubiese).
- Pagos y compensación para el sujeto (si los hubiese).

1.7. Contrato o acuerdo firmado entre las partes involucradas, incluyendo aspectos financieros, entre (cuando aplique):

- Investigador y patrocinador.
- Patrocinador y OIC.
- Investigador y OIC.

1.8. Pólizas de seguro (para los sujetos y los investigadores).

1.9. *Curriculum vitae* y demás documentos que evidencien las aptitudes del(de los) investigador(es) que participan en el ensayo.

1.10. Valores y/o rangos normales para los procedimientos médicos, de laboratorio, las técnicas y/o las pruebas contempladas en el protocolo.

1.11. Certificación, acreditación o validación de las instalaciones donde se realizarán los procedimientos médicos, de laboratorio, las técnicas y/o las pruebas contempladas en el protocolo.

1.12. Etiqueta del envase del(de los) producto(s) en investigación.

1.13. Instrucciones para el manejo, almacenamiento y disposición del(de los) producto(s) en investigación (si no están incluidas en el folleto del investigador).

1.14. Registro de las fechas de envío, número de lote y método de embarque del(delos) productos) en investigación y los materiales relacionados con el ensayo.

1.15. Certificado(s) de análisis del(de los) producto(s) en investigación.

1.16. Procedimientos de decodificación para los estudios ciegos.

1.17. Método de aleatorización.

1.18. Informe de monitorización previo al ensayo.

2. Durante la conducción clínica del ensayo

2.1. Actualizaciones (si las hubiese) del folleto del investigador.

2.2. Aprobación de la Autoridad reguladora de enmiendas al protocolo (si las hubiera).

2.3. Decisiones del Comité de ética respecto a:

- Cambios en su estructura o composición.
- Enmiendas al protocolo.
- Cambios al formulario de consentimiento del sujeto informado (si los hubiese).
- Cualquier otra información escrita nueva dirigida al sujeto.
- Anuncio para el reclutamiento de nuevos sujetos (si fuese el caso).
- Cualquier otro documento aprobado, asunto o información nueva relativa al ensayo en curso.

2.4. *Curriculum vitae* de investigador(es) nuevo(s).

2.5. Actualización (si la hubiese) de los valores y/o rangos normales para los procedimientos médicos, de laboratorio, las técnicas y/o las pruebas contempladas en el protocolo.

2.6. Certificación, acreditación o validación de nuevas instalaciones (si fuese el caso) donde se realizarán los procedimientos médicos, de laboratorio, las técnicas y/o las pruebas contempladas en el protocolo.

2.7. En caso de nuevos envíos de producto(s) en investigación, registro de las fechas de envío, del(de los) respectivo(s) número(s) de lote y método de embarque.

2.8. En caso de nuevos envíos de producto(s) en investigación, los respectivos certificado(s) de análisis.

2.9. Informes de visitas de monitorización.

2.10. Formularios de consentimiento del sujeto informado firmados.

2.11. Documentos fuente.

2.12. Formularios de reporte de datos (FRD) firmados, fechados y llenados.

2.13. Documentación de las correcciones del FRD.

2-14. Notificación del investigador al patrocinador sobre eventos adversos serios e informes relacionados.

2.15. Notificación del patrocinador (y del investigador cuando sea el caso) a la Autoridad reguladora y al Comité de ética sobre reacciones adversas medicamentosas serias inesperadas o alguna otra información de seguridad.

2.16. Notificación del patrocinador al(a los) investigador(es) sobre alguna nueva información de seguridad:

2.17. Lista de códigos de identificación de sujetos.

2.18. Lista cronológica de los sujetos incluidos.

2.19. Contabilidad del(los) producto(s) en investigación en el sitio donde se realiza el ensayo.

2.20. Registro de firmas de las personas autorizadas para registrar datos en los FRD.

2.21. Registro de muestra biológicas (si las hubiera) tomadas durante el ensayo.

3. Después de completar o finalizar el ensayo

3.1. Contabilidad final del(de los) producto(s) en investigación usados y no usados (sobrantes) en el sitio donde se realizó el ensayo.

3.2. Documentación de la destrucción por parte del patrocinador (si fuese el caso) del(de los) producto(s) en investigación no usados.

3.3. Lista completa de códigos de identificación de los sujetos.

3.4. Certificado de auditoría (si lo hubiera).

3.5. Informe final de monitorización de cierre o finalización del ensayo.

3.6. Asignación de tratamiento y documentación de decodificación.

3.7. Informe final del investigador al Comité de ética.

3.8. Informe final del ensayo clínico por parte del patrocinador.

Anexo 2

REQUISITOS PARA LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO ANTE EL INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE “RAFAEL RANGEL”

(PENDIENTE)

----- o -----