

**GUÍA DE
BUENAS PRÁCTICAS
CLÍNICAS DE
INVESTIGACIÓN EN SALUD
HUMANA**

LISTADO DE ACRÓNIMOS

AC: Aseguramiento de la Calidad

BPC: Buenas Prácticas Clínicas

CC: Control de Calidad

CEI: Comité de Ética en Investigación

CIMD: Comité Independiente de Monitoreo de Datos

CRI: Comité de Revisión Institucional

EA: Evento Adverso

EAS: Evento Adverso Serio

FRC: Formulario de Reporte de Casos

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

OIC: Organización de Investigación por Contrato (CRO en Inglés)

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

POE: Procedimiento Operativo Estándar

RAM: Reacción Adversa Medicamentosa

BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS DE INVESTIGACIÓN EN SALUD HUMANA

CAPITULO 1

INTRODUCCION

CAPITULO 2

PRINCIPIOS DE BUENAS PRACTICAS CLINICAS

CAPITULO 3

COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION

3.1 Estructura y responsabilidades del Comité de Ética en investigación

3.2 Composición del CEI

3.3 Funciones y operaciones del CEI

3.4 Procedimientos

3.5 Registros

CAPITULO 4

CONSENTIMIENTO INFORMADO

4.1 Definición

4.2 Partes del Consentimiento Informado

4.3 Pautas para la Obtención del Consentimiento Informado

4.4 Elementos del Consentimiento Informado

4.5 Consentimiento Informado en Niños

CAPITULO 5

RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR

5.1 Competencia del Investigador y Acuerdos

5.2 Recursos Adecuados

5.3 Consentimiento Informado

5.4 Atención Médica a las Personas del Estudio

5.5 Comunicación con CEI

5.6 Cumplimiento con el Protocolo

5.7 Productos y Procedimientos en Investigación

5.8 Procesos de Asignación Aleatoria y Apertura del Ciego

5.9 Registros y Reportes

5.10 Informes de Avance

5.11 Informe de Seguridad

5.12 Terminación o Suspensión Prematura de un Estudio

5.13 Informes Finales por parte del Investigador

5.14 Aspectos Financieros

CAPITULO 6

RESPONSABILIDADES DEL PATROCINADOR

6.1 Aseguramiento de la Calidad y Control de Calidad

6.2 Organización de Investigación por Contrato (OIC: CRO en inglés)

6.3 Expertos Médicos

6.4 Diseño del Estudio

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

6.6 Selección del Investigador

6.7 Asignación de Tareas y Funciones

6.8 Compensación para los Sujetos e Investigadores

6.9 Financiamiento

6.10 Sometimiento a la Autoridad Sanitaria Competente y/o Regulatoria

- 6.11 Confirmación de la Revisión por parte del CEI
- 6.12 Información sobre los Productos en Investigación
- 6.13 Manufactura, Empaquetado, Etiquetado y Codificación de Productos y Procedimientos en Investigación
- 6.14 Suministro y Manejo de Productos en Investigación
- 6.15 Acceso a los Registros
- 6.16 Información de Seguridad
- 6.17 Reporte de Reacciones Adversas
- 6.18 Monitoreo
- 6.19 Auditoria
- 6.20 Incumplimiento
- 6.21 Terminación o Suspensión Prematura de un Estudio
- 6.22 Informes del Estudio Clínico
- 6.23 Estudios Multicéntricos

CAPITULO 7

PROTOCOLO DE ENSAYO CLINICO

- 7.1 Información General
- 7.2 Antecedentes
- 7.3 Objetivos del Ensayo
- 7.4 Diseño del Ensayo
- 7.5 Selección y Salida de los sujetos participantes
- 7.6 Tratamiento de los sujetos
- 7.7 Evaluación
- 7.8 Estadística
- 7.9 Acceso directo a los datos / documentos originales
- 7.10 Control y Garantía de Calidad

CAPITULO 8

GLOSARIO DE TERMINOS DE BUENAS PRACTICAS CLINICAS

GLOSARIO ESPECIALIZADO: MEDICINA GENOMICA-PROTEOMICA Y MEDICINA REGENERATIVA

CAPÍTULO 1 INTRODUCCION

Los estudios o ensayos clínicos son evaluaciones experimentales necesarias para encontrar nuevas respuestas preventivas, diagnósticas o terapéuticas ante distintos interrogantes surgidos de cambios socio - epidemiológicos o biológicos capaces de generar trastornos o enfermedades.

Un ensayo clínico es un estudio sistemático que sigue en un todo las pautas del método científico en seres humanos voluntarios y que tiene como objetivo evaluar la seguridad y eficacia de los medicamentos, productos afines, dispositivos, implante de células, tejidos u órganos, biomateriales, técnicas o distintos procedimientos preventivos, diagnósticos y/o terapéuticos utilizados.

Se han registrado importantes avances en farmacología en las últimas décadas, los cuáles fueron posibles en gran medida por el desarrollo de la investigación científica. A su vez la investigación científica se basa en parte en los estudios realizados en seres humanos.

En forma continua aparecen nuevas metodologías, tecnologías y procedimientos tales como la nanotecnología, tecnología de materiales y biorreactores, la terapia celular, proteómica, genómica, transcriptómica y metabolómica que se integran a la genética y epigenética para el desarrollo de la medicina reparadora o regenerativa y todas aquellas que requieran la validación científica correspondiente en un marco ético apropiado.

Es de observar que en otras áreas tales como cosméticos o alimentos especiales, se requiere la realización de estudios clínicos en humanos para acreditar o verificar propiedades que permitan definir en forma segura y clara su aplicación y contribución a la calidad de vida.

Estas nuevas realidades ponen en evidencia la necesidad de contar con guías nacionales que sirvan de referencia para las experiencias realizadas en el país en el área de investigación clínica en seres humanos, en concordancia con la normativa internacional.

Dichas guías deben procurar el resguardo de los sujetos de investigación, de la solidez científica y ética del estudio, establecer pautas que garanticen que los datos que surjan de las investigaciones puedan ser verificados y sean adecuadamente conservados, independientemente del lugar en donde se realice el estudio, para dar transparencia a la información y permitir que ésta esté disponible para la sociedad en general y la comunidad científica en particular.

En las décadas recientes y con el objeto de facilitar la aceptación de datos surgidos de ensayos clínicos realizados en distintos países la experiencia internacional ha conducido a armonizar procedimientos de buenas prácticas, hoy disponibles y que han surgido de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), la Comunidad Europea, los EEUU y Japón (y en carácter de observadores, Canadá y la Organización Mundial de la Salud). En ese marco se han producido guías que unifican criterios sobre diferentes temas relativos a medicamentos. En el seno de la Conferencia

Internacional de Armonización surgieron las Guías de Buenas Prácticas Clínicas, que definen una serie de pautas a través de las cuales los estudios clínicos puedan ser diseñados, implementados, finalizados, auditados, analizados e informados para asegurar su confiabilidad.

La organización Panamericana de la salud (OPS) ha producido también un documento: Documento de las Américas que ha servido de guía para el propio manual de Buenas Prácticas Clínicas de la OMS.

Los principios que las sustentan son universales, y por lo tanto se mantienen por encima de cualquier diferencia entre las personas, con el objetivo de salvaguardar la integridad física y psíquica de los sujetos involucrados, tal como lo establece la declaración de los derechos de las personas de Helsinki.

A la fecha, si bien se cuenta con un Régimen de Buenas Prácticas Clínicas en medicamentos, establecido en la Disposición ANMAT N° 5330/97, y sus modificatorias N° 690/05, N° 2124/05 y N° 2446/07, con su complementaria N° 3436/98, así como la Disposición ANMAT N° 969/97 y su complementaria N° 4457/06 para tecnología médica, y la ley N° 24.193 (t.o. Ley N° 26.066), su Decreto reglamentario N° 512/95 y la Resolución Ministerial N° 610/07 para prácticas que involucren órganos, tejidos y células, resulta necesaria una ampliación a manera de guía integral que alcance en forma global al conjunto de las investigaciones en seres humanos.

En este marco, en estas guías se definen criterios armonizados de Buenas Prácticas en Investigación que puedan servir de base tanto para los investigadores, como para los Comités de Ética, o patrocinantes sean estas universidades, empresas, instituciones o investigadores responsables así como criterios de control, supervisión y seguimiento de estas actividades.

Estas guías de Buenas Prácticas en Investigación tienen como objetivo sentar las bases generales orientadoras para el buen inicio, desarrollo y seguimiento de las investigaciones.

CAPÍTULO 2

PRINCIPIOS DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS DE INVESTIGACIÓN EN SALUD HUMANA

Los ensayos clínicos se realizan con la intención de obtener pruebas referentes a la eficacia y seguridad de productos o de intervenciones biomédicas que además de las pruebas preclínicas, clínicas y los datos de control de calidad, respalden sus resultados.

Los principios éticos, fundamentados principalmente en la Declaración de Helsinki y sus modificatorias, deben ser la base para la aprobación y la realización de los ensayos clínicos. Tres principios éticos básicos de similar fuerza moral: el respeto a las personas, la beneficencia y la justicia impregnan todos los principios de buenas prácticas clínicas (BPC) enumerados a continuación:

- 2.1 Los ensayos clínicos deben realizarse sólo si los beneficios previstos para cada sujeto del ensayo y para la sociedad superan claramente a los riesgos que se corren.
- 2.2 Aunque los beneficios de los resultados del ensayo clínico para la ciencia y la sociedad son importantes y deben tenerse en cuenta, las consideraciones fundamentales son las relacionadas con los derechos, las libertades fundamentales, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo.
- 2.3 Los beneficios para la ciencia no deben estar por encima de los beneficios para las personas.
- 2.4 Un ensayo se realizará de acuerdo a un protocolo que ha recibido previamente la aprobación en sus aspectos éticos y metodológicos.
- 2.5 La aprobación de los ensayos clínicos estará respaldada por información preclínica y, cuando proceda, por información clínica adecuada.
- 2.6 Los ensayos clínicos deben ser sólidos desde el punto de vista científico y estarán descritos en un protocolo preciso y detallado.
- 2.7 Se obtendrá de cada sujeto la autorización previa a su participación, luego de habersele proporcionado, en forma clara y comprensible, la información adecuada, veraz y oportuna acerca de sus derechos y de las características de la investigación.
- 2.8 El registro, la gestión y el almacenamiento de toda la información del ensayo clínico será adecuada para que la notificación, la interpretación y la verificación del ensayo sean precisas.

- 2.9 Se protegerá la confidencialidad de los registros que pudieran revelar la identidad de los sujetos, respetando las reglas de privacidad y de confidencialidad de acuerdo con los requisitos normativos aplicables.
- 2.10 Los productos utilizados en forma experimental se fabricarán, manejarán y almacenarán conforme a las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) aplicables, y se utilizarán conforme al protocolo aprobado.
- 2.11 Se utilizarán asimismo estándares adecuados para el manejo de implante de células, tejidos u órganos, biomateriales, técnicas o distintos procedimientos preventivos, diagnósticos y/o terapéuticos conforme al protocolo aprobado.
- 2.12 Se requiere de la existencia de sistemas de procedimientos operativos estándar que garanticen la calidad de cada instancia del ensayo.
- 2.13 El patrocinante deberá garantizar a los sujetos participantes la gratuidad de todos los fármacos, productos y procedimientos que hagan a la investigación.
- 2.14 Los sujetos voluntarios que intervengan en una investigación para recibir un beneficio potencial directo de sus resultados, podrán ser compensados solo en los gastos y/o el lucro cesante que se generen por su participación.
- 2.15 Los sujetos voluntarios sanos de una investigación podrán recibir una compensación razonable por su participación.
- 2.16 Las investigaciones que se realicen dentro del ámbito de una institución participante deberán contar con la autorización otorgada por su máxima autoridad, previa exigencia de revisión ética apropiada y de la aprobación de la autoridad sanitaria competente, si ésta lo dispone.
- 2.17 Todo ensayo clínico deberá contar con la previsión de cobertura para afrontar la totalidad de los gastos que el mismo demande en relación a las personas involucradas en dicho ensayo.
- 2.18 La cobertura de los riesgos o potenciales daños o perjuicios que pudieran derivarse para los sujetos de la investigación deberá garantizarse mediante la contratación de un seguro o la constitución de otra forma de garantía.
- 2.19 El reclutamiento de voluntarios deberá efectuarse bajo las modalidades aceptadas por los comités de ética intervinientes e incluirá la confidencialidad de los datos.
- 2.20 No se admitirá la modalidad de reclutamiento competitivo entre distintos investigadores, ni el pago a profesionales que envíen pacientes para su inclusión en el estudio.

CAPÍTULO 3 COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN (CEI)

3.1 Estructura y responsabilidades del Comité de Ética en Investigación

3.1.1 La responsabilidad de un Comité de Ética en Investigación al evaluar una investigación biomédica es contribuir a salvaguardar la dignidad, derechos, seguridad y bienestar de todos los y las participantes actuales y potenciales de la investigación; se debe tener especial atención a los estudios que involucren a personas o grupos vulnerables.

3.1.2 El CEI deberá tener en cuenta que las metas de la investigación nunca deben pasar por encima de la salud, bienestar y cuidado de los participantes en la investigación.

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

3.1.4 El CEI debe proporcionar una evaluación independiente, competente y oportuna de los aspectos éticos y de la calidad metodológico-científica de los estudios propuestos, debiendo evaluar asimismo que la investigación se fundamente sobre el último estado del conocimiento científico.

3.1.5 El CEI es responsable de proteger los intereses de los participantes de la investigación y de asegurar que los resultados de la investigación sean previsiblemente útiles para los grupos de similares características, edad o enfermedad a los que pertenezcan los voluntarios.

3.1.6 El CEI debe evaluar la investigación propuesta antes de su inicio, así como los estudios en desarrollo, en intervalos apropiados como mínimo una vez al año.

3.1.7 El CEI tiene autoridad, para aprobar, solicitar modificaciones previas a la aprobación, rechazar, o suspender un estudio de investigación, a través de sus dictámenes.

3.1.8 Para cumplir sus funciones, el CEI debe recibir y tener disponible toda la documentación relacionada con el estudio: protocolo, enmiendas al mismo, formularios de consentimiento informado y actualizaciones al mismo, currículum vitae actualizado del investigador, procedimientos de reclutamiento, información para el paciente, manual del investigador, información de seguridad disponible, información de pagos a los voluntarios sanos, información sobre compensaciones a los pacientes, acuerdos financieros, contribuciones y pagos entre la institución y el patrocinador, así como cualquier otro documento que el CEI pueda necesitar para cumplir con sus responsabilidades.

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

3.1.10 El CEI debe revisar tanto la cantidad como el método de pago a las personas, sujetos del estudio, con el objeto de asegurar la inexistencia de coerción o incentivo indebido para influenciar su reclutamiento. Asimismo, el CEI deberá revisar los contratos entre el patrocinador con el investigador y/o institución.

3.1.11 El CEI debe asegurarse que las cantidades, el prorrateo y la programación de los pagos, así como la información correspondiente a los mismos, incluyendo las formas de pago, estén estipuladas en forma escrita, clara y precisa, de manera tal que resulte para los sujetos de sencilla comprensión.

3.1.12 El CEI debe validar que el investigador, su equipo de colaboradores y las instalaciones son adecuados para el estudio clínico.

3.2 Composición del CEI

3.2.1 El CEI debe estar constituido en forma tal que asegure una evaluación y revisión competente de los aspectos científicos, médicos, éticos y jurídicos del estudio, libre de sesgos e influencias que pudieran afectar su independencia.

3.2.2 El CEI debe ser multidisciplinario y multisectorial en su composición e incluir expertos científicos relevantes balanceados en edad y sexo, asimismo es recomendable la participación de personas que representen los intereses y preocupaciones de la comunidad y que estén dispuestos a dar sus opiniones desde su inserción y conocimiento de la misma.

3.2.3 El CEI deberá integrarse con la cantidad de miembros titulares que resulte adecuada para cumplir en forma eficiente su cometido, preferentemente en número impar, debiendo ser el mínimo de integración de cinco miembros. Los mismos deben tener total independencia respecto a los beneficios de la investigación y ausencia de conflicto de interés.

3.2.4 Los miembros del CEI deben designar un presidente del Comité. El presidente del CEI debe ser un individuo competente e idóneo para tratar y ponderar los distintos aspectos que revisa el CEI, así como también para su dirección y conducción.

3.2.5 Al menos uno de los miembros debe ser no científico y en el caso de un Comité Institucional debe incluir un miembro externo (que no posea vínculo, ni interés particular con algún funcionario o personal de la institución). Asimismo es imprescindible que algunos de los miembros tengan conocimientos en bioética y/o posean conocimientos en metodología de la investigación.

3.2.6 El CEI debe dictar su Reglamento de funcionamiento y procedimientos del Comité en el que se establecerán reglas tales como número mínimo para obtener *quórum*, frecuencia de las reuniones, procedimientos de toma de decisiones y evaluación de decisiones. Podrán designarse miembros alternos. La forma de designación y las funciones de los miembros alternos deben estar establecidas en dicho Reglamento del CEI. Deberá mantenerse un listado actualizado de sus miembros en la que se identifiquen titulares y los suplentes o alternos. Cuando un

miembro suplente haya votado debe quedar documentada en las actas su carácter de miembro suplente como participante. El miembro suplente debe recibir toda la documentación necesaria para la evaluación del estudio del mismo modo en que la recibe un miembro titular.

3.2.7 Si la comunidad en donde va a desarrollarse el estudio tiene predominancia de sujetos que podrían llegar a constituir un grupo vulnerable como por ejemplo aborígenes, el CEI deberá incorporar un miembro con representatividad, perteneciente a dicho grupo, como alterno o consultor.

3.2.8 La constitución de un CEI debe evitar cualquier tipo de discriminación con relación al género de los participantes. El CEI puede invitar a participar a personas expertas en áreas específicas del conocimiento científico, en carácter de consultores, sin derecho a voto.

3.2.9 Si el CEI evaluara en forma regular estudios que incluyen poblaciones vulnerables como discapacitados físicos o mentales, niños, mujeres embarazadas, personas privadas de libertad, etc., deberá considerar la incorporación de miembros idóneos o con experiencia en el trabajo con esos grupos de personas.

3.2.10 Un investigador puede ser integrante de un CEI siempre que no mantenga conflicto de interés con la investigación. Cuando un investigador tenga conflicto de interés con la investigación no podrá participar ni en la evaluación inicial, ni en revisiones posteriores de un estudio, debiendo abstenerse de intervenir en las deliberaciones del CEI, así como en las votaciones en que se configure dicha situación. Al momento de conformarse el CEI, deberán ser tenidos en cuenta los potenciales conflictos de interés que pudieren existir.

3.3 Funciones y operaciones del CEI.

3.3.1 El CEI tiene autoridad para:

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

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

3.3.3 El CEI debe dictaminar por escrito el motivo de sus decisiones. En el caso que el CEI decida rechazar una investigación debe detallar por escrito las causas de sus decisiones y dar oportunidad al investigador de responder en forma personal o escrita.

3.3.4 El procedimiento de apelación de las decisiones del CEI debe estar previsto en el Reglamento de Funcionamiento y Procedimientos que deberá dictar y poner en conocimiento del interesado.

3.3.5 El proceso de revisión requiere que el CEI reciba toda la información necesaria para su actividad. Se debe garantizar que cada miembro reciba una copia del material.

3.3.6 En el Reglamento de Procedimientos el CEI deberá establecer el plazo en que emitirá el dictamen correspondiente a la revisión de la investigación.

3.3.7 El proceso de revisión y aprobación debe involucrar a todos los miembros titulares, sin perjuicio del quórum que se establezca en el Reglamento de Funcionamiento y Procedimiento para la evaluación de un estudio.

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

Se considerarán cambios menores aquellas modificaciones del protocolo que no afecten los principios éticos, científicos y metodológicos tenidos en cuenta al momento de su evaluación.

3.3.9 El CEI tiene autoridad para observar el proceso de consentimiento y la conducción del ensayo clínico.

3.3.10 Si el Comité Ético en Investigación suspende el estudio o retira su aprobación, deberá comunicar a los investigadores responsables, a las instituciones, al patrocinador y a la autoridad sanitaria competente, de la suspensión o terminación y de las causas que motivaron las mismas.

3.4 Procedimientos

3.4.1 El CEI debe cumplir sus funciones de acuerdo a normas escritas que establecerá en su Reglamento de funcionamiento y de procedimientos, en el que deberá incluirse:

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

3.4.1.2 Programación y periodicidad de las reuniones, convocatoria de las mismas, quórum para sesionar, conducción de las reuniones y determinación de los procedimientos para la aprobación o rechazo de una investigación;

3.4.1.3 Formas de evaluación inicial y continua del estudio de investigación y la evaluación de las solicitudes de extensiones para aprobaciones previamente otorgadas;

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

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

3.4.1.6 Velar que ningún sujeto sea admitido en un estudio antes de que el CEI emita su aprobación favorable por escrito;

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

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

3.4.2.1 Reacciones adversas medicamentosas serias e inesperadas.

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

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

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

3.4.3 Asegurar que se le informe sobre la cancelación de una aprobación otorgada por el CEI.

3.4.4 Asegurar que en caso de suspensión prematura del estudio el CEI sea notificado por el patrocinador y/o el investigador de las razones que motivan la suspensión y de los resultados obtenidos en el mismo hasta ese momento.

3.5 Registros

El CEI debe conservar todos los registros relevantes (por ej. procedimientos escritos, listas de miembros y su ocupación, documentos presentados, minutas de juntas y correspondencia) por un período de diez años después de terminar el estudio y hacerlos disponibles al momento que la autoridad sanitaria competente o regulatoria lo solicite.

CAPÍTULO 4

CONSENTIMIENTO INFORMADO

4.1 Definición

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

Por lo tanto, el consentimiento informado debe entenderse esencialmente como un proceso que se documente para:

- Asegurar que la persona controle la decisión de participar o no en una investigación clínica,
- Asegurar que la persona participe sólo cuando la investigación sea consistente con sus valores, intereses y preferencias.
- Verificar que la información brindada por el investigador principal o una persona capacitada (especialmente designada por el mismo) sea adecuadamente comprendida por el participante y que le hayan sido informadas otras alternativas disponibles y las posibles consecuencias de su participación en el estudio.
- Para otorgar un consentimiento verdaderamente informado, es decir, para asegurar que un individuo tome determinaciones libres y racionales sobre si la investigación clínica está de acuerdo con sus intereses, la información debe ser veraz, clara y precisa, de tal forma que pueda ser entendida por el sujeto al grado de que pueda establecer las implicaciones en su propia situación clínica, considerar todas las opciones y hacer preguntas, a efectos de tomar una decisión libre y voluntaria.

4.2 Partes del Consentimiento Informado

El Consentimiento Informado consta de dos partes:

- *Proceso de información para el Sujeto de Investigación*

En el proceso de consentimiento informado toda la información a ser comunicada a la persona deberá consignarse en un documento escrito, para cumplir con el principio ético sustantivo del consentimiento informado. Este será la base o la guía para la explicación verbal y discusión del estudio con el sujeto o su representante legal. Además de este documento podrán utilizarse otras fuentes de la información que recibirá el sujeto en el proceso de consentimiento informado.

Este documento debe tener indicado la gratuidad de todos los fármacos, productos y procedimientos relacionados con el estudio así como quiénes serán los responsables de su financiamiento y/o provisión.

- *Documento de Consentimiento Informado para la firma*

El documento de consentimiento informado es el que la persona o su representante legal, el investigador y testigos van a firmar y fechar, para dejar con ello una evidencia documentada o constancia de que el sujeto ha recibido información suficiente acerca del estudio, el producto de investigación, de sus derechos como sujeto de investigación y de su aceptación libre y voluntaria de participar en el estudio.

4.3 Pautas para la Obtención del Consentimiento Informado

4.3.1 Debe obtenerse el consentimiento informado voluntario de cada persona antes de que ésta participe en la investigación clínica.

4.3.2 En el consentimiento informado deben incluirse las dudas e interrogantes del sujeto de investigación.

4.3.3 El consentimiento informado se documenta por medio de un documento de consentimiento informado escrito, firmado y fechado en todas sus hojas.

4.3.4 El consentimiento informado deberá apegarse a las BUENAS PRACTICAS CLINICAS y a los principios éticos originados por la Declaración de Helsinki y sus modificatorias

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

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

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

4.3.8 La información verbal o escrita referente al estudio no deberá incluir lenguaje que ocasione que la persona o el representante legal renuncie o parezca renunciar a cualquier derecho legal, o que libere o parezca liberar al investigador, a la institución, al patrocinador o a su responsabilidad emergente del estudio.

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

4.3.10 El lenguaje utilizado en la información escrita y verbal sobre el estudio deberá ser práctico y no técnico, en el idioma del sujeto y adecuado a la comprensión de la persona o su representante legal y de los testigos. En caso que el idioma del individuo no fuera el utilizado corrientemente en el país o comunidad, la información al sujeto y el consentimiento se deberá proporcionar en su lengua.

4.3.11 Luego de brindada la información el investigador o su designado deben verificar su comprensión y dar a la persona o a su representante legal tiempo suficiente y oportunidad de preguntar sobre los detalles del estudio y decidir si va a participar o no en el mismo.

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

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

4.3.14 Si la persona o su representante legal no pueden leer, deberán participar al menos dos testigos que puedan hacerlo.

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

4.3.16 Antes de participar en el estudio, la persona o su representante legal deberá recibir un ejemplar del formulario de consentimiento informado firmado y fechado por el investigador. En caso de modificaciones al protocolo el participante del estudio deberá prestar un nuevo consentimiento, y recibir un ejemplar de las actualizaciones del documento firmado y fechado y de la información escrita actualizada que se proporcionó.

4.3.17 En el caso de menores de edad deberá siempre quedar acreditado documentadamente el vínculo por parte del que otorgue el consentimiento.

4.3.18 En el caso de estudios clínicos (terapéuticos y no terapéuticos) que incluyan personas que sólo pueden ser incluidas en el estudio con el consentimiento del representante legal (por ejemplo, menores de edad o pacientes con demencia), la persona deberá ser informada sobre el estudio, hasta donde sea compatible con su entendimiento y, si pudiera, deberá firmar y fechar personalmente su asentimiento por escrito, sin perjuicio del cumplimiento de las normativas legales vigentes, debiendo respetarse su objeción, aún cuando sea beneficioso para el sujeto, salvo que no haya otra alternativa médica razonable.

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

4.3.20 En situaciones de emergencia, si no es posible obtener el consentimiento informado de la persona, se deberá pedir el consentimiento del representante legal. Si no fuera posible el consentimiento previo de la persona o su representante, la inclusión de la persona en situación de emergencia debe encontrarse prevista en el protocolo previamente evaluado y aprobado por el CEI, en el que se haya tenido en cuenta dicha circunstancia de reclutamiento, y siempre que la inclusión importe un beneficio para el sujeto y no exista otra alternativa médica disponible. Se deberá informar a la persona o a su representante legal tan pronto como sea posible sobre su inclusión en el estudio y se solicitará el consentimiento previo a la continuación. En el caso de menores de edad deberá siempre quedar acreditado el vínculo y/o la representación documentadamente por parte del que otorgue el consentimiento.

4.4 Elementos del Consentimiento Informado

- a) El estudio que involucra la investigación;
- b) El objetivo o propósito del estudio;
- c) El/los tratamientos del estudio, la forma y probabilidad de asignación a cada tratamiento;
- d) El/los procedimientos del estudio que se van a seguir, incluyendo todos los procedimientos invasivos;
- e) Los aspectos experimentales del estudio;
- f) Los beneficios razonablemente esperados. Cuando no se pretende un beneficio clínico para el sujeto de investigación, él/ella tendrán que estar conscientes de esto;
- g) Los procedimientos o tratamientos alternativos disponibles para el sujeto de investigación y sus beneficios potenciales importantes;
- h) Los riesgos o molestias razonablemente previstos para el sujeto de investigación y, cuando sea el caso, para el embrión, feto o lactante;
- i) Los compromisos que asume el sujeto de la investigación;
- j) La gratuidad de todos los fármacos, productos y procedimientos relacionados al estudio y los obligados a su provisión y/o financiamiento;
- k) La compensación y el tratamiento disponible para la persona en caso de daño o lesión relacionada con el estudio;

- l) El pago de los gastos o costos anticipados, si los hubiera, a la persona por participar en el estudio, consignando monto, forma de pagos y periodicidad en caso de ser prorrateados.
- m) Debe hacerse constar que la participación de la persona en el estudio es voluntaria y que puede rehusarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento, sin necesidad de expresar las razones de su decisión, sin penalización o pérdida de los beneficios a que tiene derecho;
- n) El permiso que se otorgare a monitores, auditores, al CEI y a la autoridad sanitaria competente para acceder en forma directa a los registros de la investigación correspondientes al sujeto, para la verificación de los procedimientos y/o datos del estudio clínico, señalando sus alcances, respetando la confidencialidad de la persona de conformidad con lo establecido por las leyes y regulaciones aplicables, y haciendo constar que, al firmar el documento de consentimiento escrito, el sujeto o su representante legal están autorizando dicho acceso;
- ñ) La información acerca de que sus datos de identificación se mantendrán en forma confidencial y en un todo de acuerdo con las leyes y/o regulaciones aplicables, y que no se harán de conocimiento público, asegurando que si los resultados del estudio se publican, la identidad del sujeto de investigación se mantendrá en forma confidencial y resguardada;
- o) La garantía de comunicación oportuna al sujeto de investigación o a su representante legal de cualquier información nueva que pudiera ser relevante para decidir si mantiene el deseo de continuar su participación en el estudio;
- p) Las personas a contactar, con la autorización del sujeto, para mayor información referente al estudio y a los derechos del sujeto de investigación del estudio y a quien contactar en caso de algún daño relacionado con el estudio;
- q) Las circunstancias y/o razones previstas bajo las cuales se puede dar por terminado el estudio o la participación del sujeto en el estudio;
- r) La duración prevista de la participación del sujeto de investigación en el estudio, así como el cronograma de visitas a que se compromete;
- s) El número aproximado de sujetos que se espera participen en el estudio.
- t) La información correspondiente a sus derechos y los datos del investigador principal y del patrocinador a cargo de su cumplimiento.
- u) La asistencia y el tratamiento médico que se encuentra a su disposición en caso de necesitarlo y la indemnización a que tendrá derecho por los daños ocasionados como consecuencia del ensayo.

- v) La seguridad de recibir respuesta oportuna a preguntas, aclaraciones o dudas sobre los procedimientos, riesgos o beneficios relacionados con la investigación.
- w) Los acuerdos profesionales. Laborales y/o financieros entre el patrocinador, las instituciones participantes y/o el investigador.

4.5 Consentimiento Informado en Niños

4.5.1. La participación de menores en una investigación deberá siempre representar un beneficio directo importante para su salud o bienestar y la terapia de investigación deberá constituir el único tratamiento disponible para la enfermedad que presenta el niño.

4.5.2 En el caso de participación de menores de 18 años el consentimiento deberá ser firmado por los padres o el representante legal de acuerdo a las normas vigentes. Deberá siempre quedar acreditado documentadamente el vínculo de la/s persona/s que otorgue/n el consentimiento.

4.5.3 Los niños mayores de 7 años de edad deberán brindar su asentimiento para participar en el estudio, sin perjuicio del consentimiento a otorgar por los padres del menor.

4.5.4 En el texto del asentimiento se debe asegurar que las explicaciones brindadas son apropiadas para la comprensión de los niños a los cuales se les solicita su asentimiento, debiendo contener información sobre el ensayo clínico, su objeto, los riesgos, los beneficios, las incomodidades, las molestias, los compromisos a asumir, la libertad de retirarse del estudio en cualquier momento sin que ello implique perjuicio alguno para él o para sus familiares.

4.5.5 El asentimiento puede no ser una condición necesaria si un Comité de Ética en Investigación (CEI) considera que la capacidad de comprensión de los niños a incorporar en el estudio está limitada y no es posible realizar el pedido de asentimiento.

CAPÍTULO 5

RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR

5.1 Competencia del Investigador y Acuerdos

5.1.1 Los investigadores deben ser aptos –por su formación académica, adiestramiento y experiencia– para asumir la responsabilidad de la conducción apropiada del estudio; y deben proporcionar evidencia de dichos requisitos a través de su curriculum vitae actualizado y/o cualquier otra documentación relevante solicitada por el patrocinador, el CEI y/o la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si esta lo dispone.

5.1.2 El investigador debe estar completamente familiarizado con el uso apropiado de los productos en investigación, según lo descrito en el protocolo, en la Carpeta del Investigador vigente, y/o en la información del producto y en otras fuentes de información relevantes.

5.1.3 El investigador debe conocer y debe cumplir con los lineamientos de las BUENAS PRACTICAS CLINICAS establecidas en el presente documento y con los requerimientos de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, según las normas aplicables.

5.1.4 El investigador/ institución deben permitir el monitoreo y las auditorias del CEI, el patrocinador y la inspección de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si esta así lo dispone.

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

5.1.6 Es responsabilidad del investigador documentar la autorización otorgada por la máxima autoridad institucional para la realización del estudio y cumplir con todas las obligaciones contractuales que tenga con ésta para la realización de la investigación.

5.2 Recursos Adecuados

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

5.2.2 El investigador será responsable de verificar las condiciones de habilitación, adecuación y cumplimiento de la normativa vigente respecto del establecimiento en donde se lleva a cabo la investigación, verificando que el mismo sea compatible con los productos de la investigación, así como del correcto funcionamiento de todos los equipos, insumos y elementos a utilizar.

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

5.2.4 El investigador debe asegurarse de que todas las personas del equipo de investigación del estudio estén informadas adecuadamente sobre el protocolo, los productos y/o procedimientos de investigación así como de sus deberes y funciones relacionadas con el estudio.

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

5.2.6 El investigador deberá tener disponible para control por el Comité de Ética de todos los mecanismos por los cuales efectuó la convocatoria de voluntarios cuando estos no pertenezcan a su institución y/o no sean sus pacientes habituales.

5.3 Consentimiento Informado

La obtención del consentimiento informado, la elaboración del formulario correspondiente y la información a brindar al sujeto, es responsabilidad del investigador.

5.4 Atención Médica a las Personas del Estudio

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

5.4.2 Durante y después de la participación de una persona en un estudio, el investigador/ patrocinador deben asegurarse de que se proporcione atención médica apropiada a la persona en caso de algún evento adverso, incluyendo valores de laboratorio clínicamente significativos, relacionados con el estudio. El investigador/ institución deben informar a la persona cuando necesite atención médica por algunas enfermedades intercurrentes que hayan sido detectadas.

5.4.3 El investigador debe solicitar al sujeto que documente haber informado a su médico tratante o de cabecera, o a la institución responsable de la atención del sujeto de investigación, si éste último participa en un estudio.

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

5.4.5 El investigador debe procurar, a través de acuerdos previos con el patrocinador, la continuidad del tratamiento a los sujetos de investigación una vez finalizada su participación en el estudio si su interrupción pone en peligro su seguridad. La continuidad de este tratamiento o la entrega de los productos que se

utilizarán deberá ser expresamente autorizada por la autoridad correspondiente. El CEI debe verificar el cumplimiento de estos aspectos.

5.5 Comunicación con el CEI.

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

5.5.2 El investigador debe contar con la aprobación previa del estudio por parte de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si esta lo dispone, de acuerdo a las normas aplicables.

5.5.3 El investigador debe presentar ante el CEI, previo a su inicio, la solicitud por escrito de evaluación del estudio. Como parte de la solicitud escrita, el investigador deberá proporcionar al CEI una copia vigente de la Carpeta del Investigador o la información pertinente de acuerdo al tipo de estudio. Si la Carpeta del Investigador es actualizada durante el estudio, el investigador deberá proporcionar al CEI, en cada oportunidad, la nueva carpeta actualizada. Durante el estudio, el investigador debe proporcionar al CEI todos los documentos sujetos a su revisión.

5.6 Cumplimiento con el Protocolo

5.6.1 El investigador debe conducir el estudio de acuerdo con el protocolo acordado con el patrocinador, la aprobación del CEI y lo dispuesto por la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria.

5.6.2 El investigador y el patrocinador deberán firmar el protocolo o un contrato alternativo para confirmar su acuerdo. Los acuerdos firmados entre el investigador y/o la institución y/o el patrocinador deberán ser revisados por el CEI.

5.6.3 El investigador no deberá implementar ninguna desviación o cambio al protocolo sin el acuerdo del patrocinador, la revisión previa y opinión favorable documentada del CEI y la aprobación de las autoridades sanitarias cuando así corresponda, excepto cuando el cambio al protocolo sea necesario para eliminar peligros inmediatos para los sujetos del estudio o cuando los cambios involucren solo aspectos logísticos o administrativos (por ejemplo, cambio de monitores, cambio de número telefónico).

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

5.6.5 El investigador puede realizar una desviación o un cambio del protocolo para prevenir peligros inmediatos a los sujetos del estudio sin previa aprobación del CEI. Tan pronto como sea posible, deben enviarse la desviación o el cambio

implementado, las razones de esto y, si fuera apropiado, las enmiendas propuestas del protocolo:

- (a) al CRI para su revisión y aprobación
- (b) al patrocinador para su aprobación y, si se requiere
- (c) a la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si esta lo dispone y en las condiciones que ésta determine.

5.7 Productos y procedimientos en Investigación

5.7.1 La responsabilidad de llevar la contabilidad de los productos en investigación en el sitio de investigación recae en el investigador/ institución.

5.7.2 Cuando los productos de investigación no estén previstos y controlados por las reglamentaciones correspondientes a las BUENAS PRACTICAS de MANUFACTURA o BUENAS PRACTICAS de LABORATORIO por tratarse de técnicas y procedimientos no regulados ni aprobados, deberán contar con la aprobación del CEI, en relación a la metodología y procedimientos utilizados, antes de su utilización en el marco de un protocolo de investigación.

5.7.3 Cuando sea requerido, el investigador/ institución podrá asignar algunas o todas las actividades relacionadas con la contabilidad de los productos de investigación en el sitio donde se realiza el estudio a un farmacéutico u otra persona apropiada que esté bajo su supervisión.

5.7.4 El investigador/institución y/o un farmacéutico u otra persona apropiada que sea designada por el investigador/institución, deberá mantener los registros de entrega del producto al sitio del estudio, el inventario en el sitio, el uso en cada sujeto y la devolución al patrocinador o destrucción de los medicamentos sin utilizar de acuerdo a los requerimientos de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, y en las condiciones que la misma disponga. Estos registros deben incluir fechas, cantidades, números de lote/serie, fechas de caducidad (si aplica) y los números de código único asignados a los productos en investigación y a los sujetos del estudio. Los investigadores deben mantener los registros que documenten adecuadamente que se les proporcionó a los sujetos las dosis especificadas por el protocolo y conciliar todos el los productos en investigación que recibió del patrocinador.

5.7.5 Los productos en investigación deben almacenarse de acuerdo a lo especificado por el patrocinador y de acuerdo con los requerimientos de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria y normas aplicables.

5.7.6 El investigador debe asegurarse de que los productos en investigación se usen solamente de acuerdo con el protocolo aprobado.

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

5.8 Procesos de Asignación Aleatoria y Apertura del Ciego

5.8.1 El investigador debe seguir los procedimientos de asignación aleatoria del estudio, si los hubiera, y deberá asegurarse de que el código solamente se abra en conformidad con el protocolo. Si el estudio es ciego, el investigador debe documentar y explicar rápidamente al patrocinador cualquier rompimiento prematuro del código (por ejemplo, rompimiento accidental, rompimiento por un evento adverso serio) de los productos en investigación.

5.9 Registros y Reportes

5.9.1 El investigador es el responsable de completar y verificar los datos en los registros de la investigación del sujeto incluido en el estudio, en el lugar cabecera de la investigación, asegurando la exactitud y actualización de los mismos.

En caso de investigaciones multicéntricas (o que se lleven a cabo con la participación de sujetos de distintas jurisdicciones) el investigador deberá asegurar que la información generada quede registrada además en los establecimientos de salud locales, con la debida preservación de los datos sensibles de los sujetos.

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

5.9.3 Los datos reportados en el FRC deberán ser consistentes con los documentos fuente, de lo contrario deberán consignarse las discrepancias.

5.9.4 Cualquier cambio o corrección a un FRC deberá ser fechado, inicializado y no deberá cubrir el dato original; esto aplica para los cambios o correcciones escritas y electrónicas). Los patrocinadores deberán, instruir a los investigadores y/o a los representantes designados por los investigadores para hacer estas correcciones. Los patrocinadores deberán contar con procedimientos escritos para asegurarse que los cambios o correcciones en el FRC hechos por los representantes designados del patrocinador estén documentados, y el investigador los endose. El investigador deberá guardar registros de los cambios y correcciones.

5.9.5 El investigador/institución deberá mantener los documentos del estudio según lo especificado en los Documentos Esenciales para la Conducción de un Estudio Clínico y según lo estipulado por las normas aplicables. El investigador/institución deberán tomar medidas para prevenir la destrucción accidental o prematura de estos documentos

5.9.6 Los documentos esenciales deberán guardarse por diez años después de la aprobación del producto en el país o hasta que hayan transcurrido al menos diez 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 de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria o un acuerdo con el patrocinador. En caso de dudas el investigador deberá consultar con el patrocinador

5.9.7 A petición del monitor, auditor, CEI o autoridad sanitaria o regulatoria competente el investigador/institución deberán tener disponibles para su acceso directo todos los registros requeridos relacionados con el estudio.

5.10 Informes de Avance

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

5.10.2 Los resúmenes escritos deben presentarse a la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si esta lo dispone de acuerdo a la modalidad que ésta establezca.

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

5.11 Informe de Seguridad

5.11.1 Todos los eventos adversos serios (EAS) deberán reportarse inmediatamente al CEI, al patrocinador y a la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si esta lo dispone, excepto aquellos EAS que el protocolo u otro documento (por ejemplo, Carpeta del Investigador) identifica que no necesitan un reporte inmediato. Los reportes inmediatos deberán ser seguidos por medio de reportes escritos detallados. Los reportes inmediatos y de seguimiento deberán identificar a los sujetos por los números de código único asignados a los sujetos del estudio en lugar de los nombres, números de identificación personal y/o direcciones.

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

5.11.3 Cuando se reporten fallecimientos, el investigador deberá proporcionar al patrocinador y al CEI cualquier información adicional que se le solicite, con la correspondiente autorización judicial, en caso de corresponder. (por ejemplo, informes de autopsia, o informes médicos de egreso).

5.12 Terminación o Suspensión Prematura de un Estudio

5.12.1 Toda investigación biomédica podrá ser suspendida por el investigador responsable, el patrocinador, el Comité Ético en Investigación y/o la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, con motivos fundados que justifiquen la suspensión.

5.12.2 Si el estudio se termina o se suspende prematuramente por cualquier razón, el investigador conjuntamente con el patrocinador deberá informar rápidamente a los sujetos del estudio y proporcionar, cuando corresponda, un tratamiento y un seguimiento apropiado para los pacientes, debiendo informar además a la autoridad correspondiente.

5.12.3 Si el investigador termina un estudio sin previo acuerdo con el patrocinador, deberá informar al patrocinador, al Comité Ético en Investigación y a la autoridad sanitaria competente si ésta lo dispone, fundamentando las razones que determinan tal decisión.

5.13 Informes Finales por parte del Investigador

5.13.1 Al terminar el estudio, el investigador deberá enviar a la institución y al patrocinador todos los informes requeridos y al CEI un resumen del resultado del estudio así como a la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si esta lo dispone, según la modalidad que estas establezcan.

5.13.2 El investigador será quien informe a los participantes sobre los resultados de la investigación cuando estos estén disponibles.

5.14 Aspectos Financieros

5.14.1 Los aspectos financieros del estudio deberán documentarse en un acuerdo entre el patrocinador y el investigador, debiendo someterse a la revisión del CEI.

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

5.14.3 El investigador deberá declarar sus acuerdos financieros o de honorarios toda vez que le sea requerido por el CEI, los patrocinadores, la institución y o las autoridades gubernamentales. Esta declaración puede ser requerida antes y al final del estudio.

CAPÍTULO 6

RESPONSABILIDADES DEL PATROCINADOR

6.1 Aseguramiento de la Calidad y Control de Calidad

6.1.1 El patrocinador es responsable de poner en marcha y mantener sistemas para un aseguramiento de la calidad y control de calidad con Procedimientos Operativos Estándar escritos para asegurar que los estudios sean conducidos y los datos sean generados, documentados (registrados) y reportados en cumplimiento con el protocolo, las BUENAS PRACTICAS CLINICAS establecidas en el presente documento de acuerdo a normas aplicables.

6.1.2 El patrocinador es responsable de asegurar un acuerdo entre todas las partes involucradas para que se garantice el acceso directo a los datos/documentos fuente e informes relacionados con el estudio, a las instituciones participantes, al CEI, al monitor y a la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, a los efectos de realizar auditorias o inspecciones cuando proceda. Asimismo, deberá garantizar a los sujetos de la investigación el acceso directo a sus datos personales.

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

6.2 Organización de Investigación por Contrato (OIC: CRO en inglés)

6.2.1 Un patrocinador y/o investigador podrá transferir algunas de sus tareas y/o relacionadas con el estudio a una OIC, sin perjuicio de la responsabilidad final que le corresponde al patrocinador y/o investigador en la ejecución del protocolo de investigación, los resultados del ensayo clínico, el cuidado de los sujetos de investigación y la calidad e integridad de los datos del estudio.

6.2.2 Las OIC deberán estar en condiciones de asegurar la calidad y el control de calidad de las tareas y/o funciones asumidas, debiendo documentar estos procedimientos por escrito, antes del inicio del estudio.

6.2.3 Se deberá especificar por escrito todas las tareas y funciones relacionadas con el estudio que sean transferidas y asumidas por una OIC, detallando delegaciones parciales y/o totales.

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

6.2.5 Las obligaciones establecidas respecto del patrocinador en este documento en relación a las tareas y funciones relacionadas con el estudio, serán de aplicación para las OIC.

6.2.6 En el caso que la OIC contratada por el patrocinador sea extranjera deberá contar con una representación legal en la República Argentina, constituida de acuerdo a las normas vigentes.

6.3 Expertos Médicos

6.3.1 El patrocinador y/o investigador deberán designar apropiadamente personal médico idóneo que esté disponible para asesorar sobre preguntas o problemas médicos relacionados con el estudio.

6.4 Diseño del Estudio

6.4.1 El patrocinador y/o investigador deberá contar con profesionales idóneos (bioestadistas, farmacólogos, biólogos, odontólogos, médicos y otros) en todas las etapas del proceso del estudio, desde el diseño del protocolo y formulario de reporte de casos hasta la planificación de los análisis, para preparar y analizar el informe intermedio y final del estudio clínico.

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

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

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

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

(a) Asegurar y documentar que los sistemas electrónicos de procesamiento de datos estén en conformidad con los requerimientos establecidos en cuanto a la integridad, exactitud, confiabilidad, consistencia en la ejecución propuesta y confidencialidad;

(b) Mantener los Procedimientos Operativos Estándar para usar estos sistemas;

(c) Asegurar que los sistemas estén diseñados para permitir cambios en los datos, de tal forma que éstos se documenten, sin que se borren los datos anteriores registrados, a fin de poder mantener un seguimiento de las ediciones, de los datos y de la auditoria;

(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 una copia de respaldo de los datos;

(g) Salvaguardar el ciego, si lo hubiera (por ejemplo, mantenerlo durante la entrada de datos y el procesamiento).

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

6.5.5 El patrocinador y/o investigador deberán utilizar un código de identificación de sujetos inequívoco que permita la identificación de todos los datos reportados de cada sujeto, manteniendo la confidencialidad.

6.5.6 El patrocinador y/o investigador u otros administradores del sistema de procesamiento de los datos deberán conservar todos los documentos esenciales específicos pertenecientes al estudio de conformidad con los requerimientos de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si esta lo dispone.

6.5.7 Si el patrocinador suspende el desarrollo clínico de un producto en investigación, deberá conservar todos los documentos esenciales específicos durante al menos diez años después de la suspensión formal o en conformidad con las normas aplicables.

6.5.8 Si el patrocinador suspende el desarrollo clínico de un producto en investigación, éste deberá notificarlo a todos los Investigadores/instituciones del estudio y a la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si esta lo dispone.

6.5.9 Cualquier transferencia de los datos deberá informarse a la autoridad competente según ésta lo establezca.

6.5.10 Los documentos esenciales específicos del patrocinador deberán guardarse hasta diez años después de la finalización o suspensión formal de la investigación. Estos documentos deberán guardarse por un período mayor si lo estipularan los requerimientos de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria.

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

6.5.12 El patrocinador es responsable de que se suspenda en forma precautoria toda investigación donde se hayan verificado desvíos reiterados al protocolo y a su cumplimiento, que comprometan la seguridad de los pacientes, así como de informar a la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria.

6.6 Selección del Investigador

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

6.6.2 Es responsabilidad del patrocinador establecer la capacitación e idoneidad del investigador, su equipo y la institución antes, en el inicio y durante el estudio. Todo el personal de la institución, que participa en el estudio, debe estar involucrado en las actividades de información y entrenamiento.

6.6.3 Antes de llegar a un acuerdo con un investigador/institución para conducir un estudio, el patrocinador deberá proporcionarles el protocolo y un ejemplar de la Carpeta del Investigador actualizada y le dará suficiente tiempo para revisar el protocolo y la información proporcionada.

6.6.4 El patrocinador deberá formalizar un acuerdo con el investigador/institución en el que se determinen las responsabilidades que debe asumir el investigador/institución con respecto a:

- (a) cumplir con el protocolo acordado por el patrocinador y aprobado por el CEI;
- (b) conducir el estudio de conformidad con las BUENAS PRACTICAS CLINICAS y con todo otro requerimiento legal aplicable;
- (c) cumplir con los procedimientos de registro y reporte de datos;
- (d) permitir el monitoreo, auditoria e inspección; y
- (e) conservar los documentos esenciales relacionados con el estudio hasta que el patrocinador informe al investigador/institución de que dichos documentos ya no se necesitan. El patrocinador y el investigador/institución deberán firmar el protocolo o un documento alterno para confirmar este acuerdo.

6.7 Asignación de Tareas y Funciones

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

6.8 Compensación para los Sujetos e Investigadores

6.8.1 Los pagos a las personas deberán ser prorrateados y no depender de que el sujeto termine el estudio;

6.8.2 El patrocinador deberá prever mediante la contratación de un seguro o la constitución de otra forma de garantía que suponga plena cobertura, los riesgos de las personas participantes en el estudio, de manera tal que quede asegurada en forma previa al comienzo de su participación la cobertura de los eventuales daños y perjuicios que pudieran derivarse de la aplicación del protocolo de investigación.

6.8.3 Las políticas y procedimientos del patrocinador deberán contemplar los costos del tratamiento, los gastos y compensaciones a pagar a los sujetos del estudio, así como también la cobertura, mediante alguna forma de garantía, de los daños que pudieran ocasionarse a los sujetos como consecuencia de su participación en la investigación. Cuando los sujetos del estudio reciban compensaciones, el método y la forma de pago deberán someterse a la revisión del CEI.

6.8.4 Se considerará configurado el daño cuando el sujeto de la investigación haya sufrido lesión o muerte atribuibles a los procedimientos de investigación, sea que se trate de un perjuicio ocasionado por acciones como por omisiones.

6.9 Financiamiento

6.9.1 Los aspectos financieros del estudio deben estar documentados en acuerdos entre el patrocinador, el investigador y las Instituciones participantes. Los acuerdos realizados por el patrocinador con el investigador o la Institución y con cualquier otra parte involucrada en el estudio clínico, deberán ser por escrito y formar parte de la documentación de la investigación.

6.10 Sometimiento a la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria.

6.10.1, El patrocinador deberá presentar ante la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria toda solicitud y/o documentación que resulte necesaria, de conformidad con las normas vigentes según la jurisdicción de que se trate, a los efectos de la autorización, aceptación y/o revisión, correspondiente al estudio de investigación, antes de su inicio o bien, durante su desarrollo, según corresponda, conforme aquella lo disponga. Toda presentación efectuada deberá estar fechada y debe incluir la información suficiente para la identificación del protocolo.

6.11 Confirmación de la Revisión por parte del CEI

6.11.1 El patrocinador deberá obtener de los investigadores/instituciones:

- (a) El nombre y la dirección del CEI, de los investigadores e instituciones;
- (b) Una declaración del CEI de que está organizado y aplica las BUENAS PRACTICAS CLINICAS, las leyes y regulaciones vigentes.
- (c) La aprobación u opinión favorable del CEI, debidamente documentada, del protocolo de investigación, del formulario de consentimiento informado escrito, así como de cualquier otra información escrita que se le proporcione a los sujetos, de los procedimientos de reclutamiento de sujetos y documentos relacionados con los pagos y compensaciones disponibles para los sujetos, incluyendo cualquier otro documento que el CEI haya solicitado.

6.11.2 Si el CEI condiciona su aprobación a algunos cambios en cualquier aspecto del estudio, tales como enmiendas al protocolo, modificación del formulario de consentimiento informado, información escrita que le será proporcionada a los sujetos y/o información relacionada con otros procedimientos, el patrocinador deberá solicitar al investigador/institución una copia de las modificaciones realizadas y la fecha en que el CEI otorgó su aprobación/opinión favorable, debiendo obtener la aprobación de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si esta lo dispone.

6.11.3 El patrocinador deberá obtener del investigador la documentación y las fechas de cada nueva aprobación efectuada por el CEI correspondientes a nuevas revisiones del estudio, con la opinión favorable del CEI, o bien, de retiro o suspensión de la aprobación favorable oportunamente otorgada.

6.12 Información sobre los Productos en Investigación

6.12.1 Al planear los estudios, el patrocinador deberá asegurarse de que estén disponibles los datos de seguridad y eficacia de estudios preclínicos y/o estudios clínicos para sustentar la administración de éste en seres humanos, vías de administración, dosis, período de tiempo y población, del estudio que se va a investigar.

6.12.2 El patrocinador deberá actualizar la Carpeta del Investigador tan pronto como surja información nueva significativa.

6.12.3 El patrocinador deberá proveer todos los aspectos puntuales de desarrollo, control y procedimientos para aquellas investigaciones que incluyan productos no definidos y/o no registrados por las BUENAS PRACTICAS de MANUFACTURA.

6.13 Manufactura, Empaquetado, Etiquetado y Codificación de Productos y Procedimientos en Investigación

6.13.1 El patrocinador deberá asegurarse que los productos en investigación (incluyendo comparadores activo y placebo, si se utilizaran) estén identificados apropiadamente de acuerdo a su etapa de desarrollo, sean fabricados de acuerdo con los procedimientos de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) aplicables según

el tipo de producto y codificados y etiquetados de tal forma que se proteja el estudio a ciegas, si éste fuera el caso, de acuerdo a la normas aplicables.

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

6.13.3 Los productos en investigación deberán envasarse para prevenir su contaminación o un deterioro inaceptable durante el transporte y almacenamiento.

6.13.4 En estudios clínicos ciegos, el sistema de codificación para los productos en investigación deberá incluir un mecanismo que permita una rápida identificación de los mismos en caso de una emergencia médica, pero sin pérdida de la condición de "ciego" del resto de los sujetos.

6.13.5 Toda modificación en los productos de investigación deberán ser comunicados al investigador y a la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si esta lo dispone.

6.14 Suministro y Manejo de Productos en Investigación

6.14.1 El patrocinador es responsable de suministrar en forma gratuita a los investigadores/instituciones los productos en Investigación durante el desarrollo del estudio. Debe asimismo procurar su provisión a los sujetos, una vez finalizada su participación en el estudio, cuando la interrupción del tratamiento ponga en peligro su seguridad y o sea indispensable la continuidad del tratamiento.

6.14.2 El patrocinador no deberá suministrar los productos en investigación al investigador/institución hasta que el obtenga toda la documentación requerida (por ejemplo, aprobación/opinión favorable del CEI y la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si esta lo dispone).

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

6.14.4 Los procedimientos deben señalar la recepción adecuada y segura, el manejo, almacenamiento, entrega y recolección de los productos no utilizados y así como la devolución de los mismos, a los patrocinadores y o su disposición alternativa y de acuerdo con los requerimientos que la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria establezca.

6.14.5 El patrocinador deberá:

(a) Asegurar la entrega oportuna de los productos de investigación a los investigadores;

(b) Mantener registros que documenten el envío, la recepción, disposición, devolución y destrucción de los productos de investigación.

(c) Mantener un sistema para la recuperación de los productos de investigación (por ejemplo por devolución de producto deficiente, reclamo después de terminar el estudio, reclamo por producto vencido o excedente) llevando el correspondiente registro.

(d) Mantener un sistema para la destrucción de los productos de investigación sin usar y de la documentación de esta disposición final cuidando la preservación del medio ambiente.

6.14.6 El patrocinador deberá:

(a) Tomar las medidas necesarias para asegurar que los productos o los insumos de la investigación se mantengan estables durante el periodo de uso;

(b) Mantener cantidades suficientes de los productos en investigación utilizados en los estudios para reconfirmar las especificaciones, si esto fuera necesario y mantener registros de los análisis de la muestra de lotes y sus características. Hasta donde lo permita la estabilidad del producto, se deberán mantener muestras, ya sea hasta que se complete el análisis de los datos del estudio o de acuerdo al requerimiento de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria.

(c) El patrocinador establecerá para cada estudio la modalidad de monitoreo de los productos o los insumos de la investigación que se requiera a los efectos de la observación del protocolo

6.15 Acceso a los Registros

6.15.1 El patrocinador deberá asegurarse de que esté especificado en el protocolo y en el consentimiento informado, el permiso otorgado en favor de los investigadores/instituciones para acceder directamente a los datos/documentos fuente, así como para efectuar monitoreos, auditorias, revisiones del CEI e inspecciones de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, relacionada con el estudio.

6.15.2 El patrocinador deberá asegurar a los sujetos de la investigación el acceso a la información referida a su persona, así como la protección de la confidencialidad sobre sus datos sensibles.

6.16 Información de Seguridad

6.16.1 El patrocinador y el investigador son responsables de la evaluación continua a efectos de mantener la seguridad de los productos en investigación.

6.16.2 El patrocinador deberá notificar de inmediato a los investigadores/instituciones interesados y a la autoridad competente de los hallazgos que pudieran afectar de manera adversa la seguridad de los sujetos, tengan impacto en la conducción del estudio o alteren la aprobación otorgada por el CEI, previo a continuar el estudio.

6.17 Reporte de Reacciones Adversas

6.17.1 El patrocinador debe reportar inmediatamente a los investigadores/instituciones interesadas, a los CEI, cuando se requiera, y a la autoridad sanitaria competente y o regulatoria todas las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) o no medicamentosas que sean serias e inesperadas.

6.17.2 Dichos reportes inmediatos deberán cumplir con los requerimientos de la autoridad sanitaria competente y o regulatoria.

6.17.3 El patrocinador deberá enviar a la autoridad sanitaria competente y o regulatoria, si esta lo dispone, todas las actualizaciones y reportes periódicos de seguridad.

6.18 Monitoreo

6.18.1 Propósito

Los objetivos del monitoreo de un estudio son verificar que:

- (a) Los derechos y el bienestar de los seres humanos estén protegidos;
- (b) Los datos reportados del estudio estén completos, sean exactos y se puedan verificar de los documentos fuente;
- (c) La conducción del estudio esté de conformidad con los protocolos y sus enmiendas debidamente aprobados, de acuerdo con las BPC y con los requerimientos que la autoridad sanitaria competente y o regulatoria disponga.

6.18.2 Selección y Calificaciones de los Monitores

- (a) El patrocinador deberá designar a los monitores;
- (b) Los monitores deben ser capacitados apropiadamente y deberán tener el conocimiento científico y/o clínico necesario para monitorizar un estudio adecuadamente.
- (c) Los monitores deberán estar totalmente familiarizados con el producto de investigación, el protocolo, el formulario de consentimiento informado escrito y con

cualquier otra información escrita que se le proporcione a los sujetos, con los POEs del patrocinador, las BPC y con los requerimientos de la autoridad sanitaria competente y o regulatoria.

6.18.3 Alcance y Naturaleza del Monitoreo

El patrocinador debe:

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

6.18.4 Responsabilidades del Monitor

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

- a) Actuar como la línea principal de comunicación entre el patrocinador y el investigador;
- b) Verificar que el investigador sea calificado, cuente con los recursos adecuados durante todo el desarrollo del estudio, en lo que respecta a las instalaciones, el laboratorio, los equipos. Asimismo que el personal sea idóneo para conducir de forma segura y apropiada el estudio y que estas condiciones se mantengan durante el mismo;
- c) Verificar con respecto a los productos en investigación que:
 - (i) los tiempos y condiciones de almacenamiento sean adecuados, aceptables y que los suministros sean suficientes durante el estudio.
 - (ii) los productos de investigación sean suministrados solamente a los sujetos que son elegibles para recibirlos y a las dosis especificadas en el protocolo.
 - (iii) se les proporcione a los sujetos las instrucciones necesarias sobre el uso, manejo, almacenamiento y devolución apropiados de los productos de investigación.
 - (iv) la recepción, el uso y la devolución de los productos en investigación en los sitios donde se realiza el estudio esté controlado y documentado adecuadamente.
 - (v) La disposición de los productos de investigación sin usar, en los sitios donde se realiza el estudio, cumpla con los requerimientos de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria si esta lo dispone, y cuente con la conformidad del patrocinador.

(d) Verificar que el investigador siga el protocolo aprobado y todas las enmiendas aprobadas, si las hubiera;

(e) Verificar que se haya obtenido el consentimiento informado escrito de cada sujeto antes del inicio de su participación en el estudio;

(f) Asegurar que el investigador reciba la Carpeta del Investigador vigente, todos los documentos y los suministros del estudio necesarios para conducir apropiadamente el estudio y para cumplir con las normas aplicables;

(g) Asegurarse que el investigador y el personal de la investigación estén adecuadamente informados sobre el estudio;

(h) Verificar que el investigador y el personal del estudio estén llevando a cabo las funciones específicas que les corresponden, de conformidad con el protocolo y con los acuerdos celebrados entre el patrocinador y el investigador/institución;

(i) Verificar que los procedimientos de inclusión/selección de los sujetos incorporen solo sujetos elegibles;

(j) Reportar la tasa de reclutamiento de sujetos;

(k) Verificar que la fuente de datos/documento y otros registros de la investigación sean precisos, completos y se mantengan actualizados, conservados y se resguarde la confidencialidad;

(l) Verificar que el investigador proporcione todos los informes, notificaciones, solicitudes correspondientes y que estos documentos sean precisos, completos, oportunos, legibles, estén fechados e identifiquen el estudio;

(m) Revisar que los datos del FRC, documentos fuente y de otros registros relacionados con el estudio sean precisos, estén completos y que coincidan al compararlos unos y otros. El monitor específicamente deberá verificar que:

(i) Los datos requeridos por el protocolo se reporten exactamente en el FRC y que sean consistentes con los documentos fuente.

(ii) Cualquier modificación a la dosis y/o tratamiento esté bien documentada para cada uno de los sujetos del estudio.

(iii) Los eventos adversos, medicación concomitante y enfermedades intercurrentes sean reportadas en conformidad con el protocolo en el FRC.

(iv) Se reporten claramente en el FRC las visitas a las que no acudan los sujetos, así como las pruebas y exámenes que no se realizaron.

(iv) Todos los retiros del estudio, de los sujetos incluidos, se reporten y se dé una explicación en el FRC.

(n) Informar al investigador cualquier error, omisión o ilegibilidad en los datos del FRC. El monitor deberá asegurarse de que se hagan las correcciones pertinentes , dejando constancia de la enmienda efectuada y sus razones, debiendo las mismas ser fechadas y rubricadas por el investigador o un miembro del equipo de investigación autorizado a tal efecto en forma documentada;

(ñ) Determinar si todos los eventos adversos (EAs) son reportados apropiadamente dentro de los períodos de tiempo requeridos por las BPC, el protocolo, el CEI, el patrocinador y por la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria si esta lo dispone;

(o) Comunicar desviaciones del protocolo, POE, BPC y requerimientos reguladores aplicables al investigador y tomar las medidas apropiadas para prevenir una reiteración de las desviaciones detectadas.

6.18.5 Procedimientos de Monitoreo. Los monitores deberán apegarse a los POE escritos, establecidos por el patrocinador, así como a todos los procedimientos que especifique el patrocinador para monitorear un estudio específico.

6.18.6 Informe de Monitoreo

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

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

(c) Los informes deberán incluir un detalle de lo que el monitor revisó, así como de las observaciones referentes a hallazgos, hechos, desviaciones significativas y conclusiones, acciones tomadas o por tomarse, señalando las recomendaciones para asegurar el cumplimiento.

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

6.19 Auditoria

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

6.19.1 El propósito de una auditoria por parte del patrocinador, es evaluar la conducción del estudio y el cumplimiento del protocolo, los POE, las BPC y los requerimientos de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria. Esta función es independiente de las funciones de monitoreo o control de calidad de rutina.

6.19.2 Selección y Aptitudes de los Auditores

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

b) El patrocinador deberá asegurarse que los auditores sean calificados en base a su capacitación y experiencia para conducir auditorias apropiadamente.

6.19.3 Procedimientos de Auditoria

- a) El patrocinador deberá asegurarse que la auditoria de estudios clínicos/sistemas de recolección de datos se realice en conformidad con los procedimientos determinados por el patrocinador para la realización de auditorias.
- b) El plan y los procedimientos de auditoria de un estudio determinados por el patrocinador, deberán guiarse por la importancia del estudio, el número de sujetos, el tipo, la complejidad, el nivel de riesgo para los sujetos y cualquier otro problema identificado.
- c) Las observaciones y hallazgos de los auditores deben ser documentados.
- d) Los informes de auditoría deberán ser suministrados a la autoridad sanitaria cuando así lo disponga, en casos específicos cuando haya evidencia de un incumplimiento serio de las BPCs o en el curso de procedimientos legales.
- e) Cuando lo requieran las normas aplicables o la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, el patrocinador deberá proporcionar un certificado de auditoria.

6.20 Incumplimiento

6.20.1 El incumplimiento con el protocolo, incluyendo los POE, las BPC y/o los requerimientos de las autoridades sanitarias competentes por parte de un investigador/institución, deberá conducir a una acción inmediata por parte del patrocinador para asegurar el cumplimiento del protocolo.

6.20.2 Cuando el monitoreo, y/o las auditorias identifiquen incumplimientos del protocolo por parte de un investigador/institución, el patrocinador deberá separar del estudio al investigador/institución y notificando de ello en forma inmediata a la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria y al CEI.

6.21 Terminación o Suspensión Prematura de un Estudio

6.21.1 Si el patrocinador suspende o termina un estudio prematuramente por cualquier razón deberá comunicarlo a los investigadores, al Comité Ético en Investigación y a la autoridad sanitaria competente, explicando las causas que motivaron dicha suspensión, incluyendo todos los datos obtenidos hasta el momento de la investigación.

6.21.2 Si el estudio se termina o se suspende prematuramente por cualquier razón, el patrocinador deberá informar rápidamente a los sujetos del estudio y asegurar, cuando corresponda, un tratamiento y un seguimiento apropiado para los pacientes, debiendo informar sobre los tratamientos dispuestos a la autoridad correspondiente, si ésta así lo dispone.

6.21.3 Si la autoridad sanitaria competente suspende un estudio deberá comunicarlo al patrocinador, al investigador y al CEI.

6.21.4 No se admitirán como causal para la suspensión de un estudio razones de índole comercial o financiera del patrocinador, así como las vinculadas a la conveniencia de la introducción de un fármaco, dispositivo o procedimiento en el mercado.

6.22 Informes del Estudio Clínico

Cuando el estudio se complete o se interrumpa, el patrocinador deberá asegurarse de que se elaboren los informes correspondientes a efectos de ser comunicados a la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si esta lo dispone, de acuerdo a los requerimientos establecidos.

6.23 Estudios Multicéntricos

6.23.1 Para estudios multicéntricos, el patrocinador deberá asegurar que todos los investigadores conduzcan el estudio en estricto cumplimiento con el protocolo acordado con el patrocinador, con aprobación otorgada por el CEI y con lo establecido por la autoridad sanitaria competente.

6.23.2 El patrocinador deberá asegurar que el FRC esté diseñado para registrar los datos requeridos de todos los sitios del estudio multicéntrico. Para aquellos investigadores que estén recolectando datos adicionales también deberán proporcionarse FRC-suplementarios, diseñados para recolectar dichos datos.

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

6.23.4 EL patrocinador deberá asegurar que todos los investigadores hayan recibido instrucciones para el seguimiento del protocolo, el cumplimiento de un conjunto uniforme de estándares para la evaluación de hallazgos clínicos y de laboratorio y de cómo completar el FRC

6.23.5 El patrocinador deberá asegurar que se facilite la comunicación entre investigadores.

CAPÍTULO 7

PROTOCOLO DEL ENSAYO CLÍNICO

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

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

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, cuando corresponda;
- c) Nombre y domicilio del patrocinador y del monitor;
- d) Nombre y currículum vitae del investigador responsable de la realización del ensayo y la dirección y número de teléfono del lugar del ensayo;
- e) Nombre, título, domicilio y número de teléfono de los asesores científicos del ensayo;
- f) Nombre, currículum vitae, domicilio y número de teléfono del médico o de los coinvestigadores relacionados con el/los lugar/es del ensayo (si no coincide con el investigador);
- g) Nombre y domicilio del laboratorio clínico y otros centros médicos y/o técnicos y/o instituciones involucradas en el ensayo;
- h) Resumen del protocolo.

7.2 Antecedentes

- a) Identificación y descripción del producto u objeto de la investigación;
- b) Justificación del estudio;
- c) Resumen de los hallazgos de estudios preclínicos que tengan potencialmente un significado clínico y de los ensayos clínicos realizados que sean relevantes para el ensayo actual;
- d) Resumen de los riesgos y beneficios potenciales y conocidos -si los hay- para los sujetos involucrados en la investigación;
- e) Descripción y justificación de los procedimientos vinculados al estudio;

- f) Notificación de que el ensayo será realizado de acuerdo con el protocolo, las buenas prácticas clínicas (BPC) y los requisitos y normas aplicables;
- g) Descripción de la población a ser estudiada;
- h) Referencias de publicaciones científicas y datos que sean relevantes para el ensayo y que constituyan antecedentes del mismo.

7.3 Objetivos del ensayo

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

7.4 Diseño del ensayo

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

- a) Descripción de los objetivos primarios y secundarios -si los hubiere- y de las variables que serán valoradas durante el ensayo.
- b) Una descripción del tipo/diseño del ensayo que se va a realizar (ej.: doble ciego, controlado, paralelo) y un esquema del diseño del ensayo, procedimientos, cronología y etapas del estudio a que corresponde.
- c) Una descripción de las medidas a adoptar para minimizar/evitar sesgos, incluyendo tales como aleatorización, ciego u otras.
- d) Una descripción de las reglas o criterios para suspender total o parcialmente el ensayo, o retirar un sujeto del protocolo.
- e) Cuando corresponda, el mantenimiento de los códigos de aleatorización y procedimiento para la apertura de los mismos.
- f) La identificación de cualquier dato que deba ser registrado en los formularios de reporte de caso (FRC) o deba ser considerado como dato original (cuando no exista registro escrito o electrónico previo de los datos).

7.5 Selección y salida de los sujetos participantes

7.5.1 Criterios de selección

Criterios de inclusión de los sujetos incluyendo definición de criterios diagnósticos.

7.5.2 Criterios de exclusión de los sujetos

Criterios de inadmisibilidad de los sujetos para su inclusión en el protocolo incluyendo definición de criterios diagnósticos.

7.5.3 Criterios de salida

Criterios/procedimiento de salida de los sujetos, especificando:

- Cuándo y cómo se retiran los sujetos del ensayo/tratamiento en investigación.
- El tipo de datos que se recogerán y el calendario de recolección.
- Si los sujetos son reemplazados, y en tal caso cómo.
- El seguimiento para los sujetos que abandonen el ensayo/tratamiento.

7.6 Tratamiento de los sujetos

7.6.1 En aquellos ensayos que involucren tratamiento farmacológico u otros procedimientos asociados, deberá informarse:

- El nombre de todos los productos, la dosificación, la vía/modo de administración y el periodo de tratamiento incluyendo el periodo de seguimiento para los sujetos de cada rama del ensayo;
- La medicación/tratamientos/procedimientos permitidos (incluyendo la medicación de rescate) y establecer aquellos que no serán permitidos antes y/o durante el ensayo;
- Los procedimientos para monitorizar el cumplimiento por parte del sujeto.

7.7 Evaluación

Evaluación de la eficacia:

- Especificación de los criterios de eficacia.
- Métodos y cronograma para la evaluación, recolección y análisis los criterios de eficacia.

Evaluación de Seguridad

- Especificación de los parámetros de seguridad.
- Métodos y cronograma para la evaluación, recolección y análisis los criterios de seguridad.
- Establecer procedimientos para registrar, documentar y comunicar eventos adversos y enfermedades intercurrentes, así como para suministrar informes sobre los mismos.
- Definir el modo y duración del seguimiento de los sujetos que hubieren padecido eventos adversos.

7.8 Estadística

7.8.1 Descripción de los métodos estadísticos a ser empleados, incluyendo el cronograma de cualquier análisis intermedio.

7.8.2 Número de sujetos que se prevé incluir. En ensayos multicéntricos debe especificarse el número de sujetos a incluir en cada lugar en que se realiza el ensayo. Deberá justificarse el tamaño de la muestra, incluyendo la potencia del estudio y la justificación clínica.

7.8.3 Nivel de significación propuesto.

7.8.4 Criterios para la finalización del ensayo.

7.8.5 Previsiones para el registro de datos perdidos, no usados o espúreos.

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

7.8.7 Selección de los sujetos evaluables (aquellos que se incluirán en los análisis).

7.9 Acceso directo a los datos / documentos originales

7.9.1 El patrocinador debe establecer en el protocolo y en el consentimiento informado que el investigador y la institución permitirán el acceso directo a los documentos / datos originales, a:

- los monitores, las auditorias, al Comité de Ética (CEI);
- las inspecciones de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si esta lo dispone;
- a los sujetos de la investigación cuando se trate de sus datos personales.

7.10 Control y Garantía de Calidad

En el protocolo se establecerán las instrucciones y consideraciones prácticas para el control y aseguramiento de la calidad.

7.10.1 Ética

- a) Descripción de las consideraciones éticas relacionadas con el ensayo.
- b) Consideraciones éticas generales de la investigación, donde se trata sobre balance de los beneficios y riesgos individuales a los que se exponen los sujetos (información sobre eficacia y seguridad).
- c) Impacto esperado a nivel de la sociedad y beneficios potenciales esperados del ensayo para las poblaciones portadoras de la enfermedad u otras.

- d) Justificación de la necesidad de llevar a cabo un ensayo de rigor científico y metodológico, en atención a los riesgos, inconvenientes y/o contratiempos a los que serán sometidos los sujetos.
- e) Descripción de las revisiones, aprobaciones y eventuales enmiendas al protocolo, por parte del CEI y de la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria, si ésta lo dispone.
- f) Información que se le brindará a los sujetos sobre las características del ensayo y los procedimientos para solicitar y obtener la aprobación de su participación de los sujetos (Consentimiento Informado por Escrito).
- g) Especificación de cómo se protegerá la confidencialidad de la información y de los datos de identidad y quiénes tendrán acceso a los mismos.
- h) Especificación de los criterios de inclusión y exclusión de los sujetos a participar en la investigación, así como, en caso de incorporarse grupos vulnerables, la justificación de su participación.

7.10.2 Manejo de los datos y mantenimiento de los registros

- a) Se explicitarán los procedimientos para la entrada y manejo de datos.
- b) Se explicitará la forma de archivo de documentación y condiciones de almacenamiento y acceso a los mismos.
- c) Se preservará la confidencialidad

7.10.3 Financiamiento y Seguros:

Deberá estipularse el modo de financiamiento, y seguros cuando corresponda, si no se contemplan en un contrato aparte.

CAPÍTULO 8

GLOSARIO de TÉRMINOS BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

Acceso Directo

Autorización para examinar, analizar, verificar y reproducir cualquier registro e informe que sea importante para la evaluación de un estudio clínico. Cualquiera de las partes (por ejemplo, autoridades y auditores del patrocinador) que tenga acceso directo, deberá tomar todas las precauciones razonables, dentro de lo estipulado por la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria y de acuerdo a las normas aplicables, para mantener la confidencialidad de la identidad de los sujetos y de la información de que disponga del patrocinador.

Aprobación (en relación a los CEI)

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

Aseguramiento de la Calidad (AC)

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

Asignación Aleatoria (“randomización”)

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

Auditoría

Un examen sistemático e independiente de las actividades y documentos relacionados con el estudio para determinar si, las actividades realizadas y los datos registrados, analizados y reportados se han llevado a cabo con exactitud de acuerdo al protocolo, procedimientos operativos estándar (POEs) del patrocinador, las Buenas Prácticas Clínica (BPC) y las normas aplicables.

Auditoría de los Datos del Estudio

Un examen sistemático de las actividades y documentos relacionados con el estudio para determinar si, las actividades realizadas y los datos registrados, analizados y reportados, se han llevado a cabo con exactitud de acuerdo al protocolo, procedimientos operativos estándar (POEs) del patrocinador, las Buenas Prácticas Clínica (BPC) y las normas aplicables.

Auditoría, Certificado de

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

Auditoría, Documentos de

Documentación que permite una reconstrucción del curso de los eventos.

Auditoría, Reporte de

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

Autoridad sanitaria competente

Refiere a la autoridad nacional o provincial responsable de la aplicación de un cuerpo de normas establecidas para el cumplimiento de las buenas prácticas en investigación clínica en seres humanos dentro del ámbito de su territorio y de llevar a cabo otras funciones relacionadas con la investigación biomédica.

Autoridades Regulatorias

Refiere a las autoridades responsables de la regulación de productos y procedimientos médicos y de la investigación de los mismos. Pueden ser administraciones (ANMAT), institutos (INCUCAI) u otras formas de organización nacional o provincial. En investigaciones sometidas a estas autoridades las funciones son: revisar los datos, auditar, realizar inspecciones, aprobar, desaprobar o suspender las investigaciones

Bienestar de los sujetos del estudio

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

Buenas Prácticas Clínicas

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

Buenas prácticas de manufactura

Conjunto de procedimientos y normas destinados a garantizar la producción uniforme de productos que satisfagan las normas de identidad, actividad, pureza incluyendo los respectivos programas de control y aseguramiento de calidad

Buenas prácticas de laboratorio

Un estándar de organización y trabajo de laboratorio, bajo los cuales los estudios se planifican, realizan, controlan, registran y exponen. Su objetivo es asegurar la calidad e integridad de todos los datos obtenidos durante un estudio determinado y también reforzar la seguridad.

Carpeta del Investigador (“Investigator’s Brochure” o “Dossier del Investigador”)

Una compilación de los datos clínicos y no clínicos sobre los productos de investigación que es relevante para el estudio de los productos en investigación en seres humanos.

Código de Identificación del Sujeto

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

Comité Coordinador

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

Comité de Ética en Investigación (CEI)

Una organización integrada por miembros profesionales multidisciplinarios, y por miembros no profesionales, independiente de los patrocinantes e investigadores, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los seres humanos involucrados en un estudio, resguardando el respeto a su autonomía y constituyéndose como garantía de esa protección, a través de la revisión ética del protocolo del estudio, de la idoneidad científica de los investigadores, de la adecuación de las instalaciones, de los métodos y materiales que se usarán al obtener y documentar el consentimiento informado de los sujetos del estudio y de la pertinencia de la investigación, cuyo dictamen, en relación con la ponderación ética de la investigación, es decisivo para la viabilidad de un estudio clínico.

Independientemente de la forma de organización, la instancia de la cual dependan, la regulación que los rija o su denominación (Comité Hospitalario de Ética, Comité de Bioética, Comité de Ética Biomédica, Comité de Ética Clínica, Comité Independiente de Ética en Investigación, etc.) e inclusive del ámbito al que pertenezcan, sea público o privado, siempre se tratará de aquel Comité que realice el control ético de la investigación biomédica de acuerdo con las BPC que describe esta Guía.

Comité de revisión institucional (CRI) también denominados Comités de Docencia e Investigación en Argentina

Una organización integrada en el ámbito de la institución donde se conduce la investigación, por miembros médicos, y otros científicos, cuya responsabilidad es garantizar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los seres humanos involucrados en un estudio por medio de, entre otras cosas, la revisión, aprobación y revisión del protocolo de estudio y sus enmiendas y la constancia documentada el consentimiento de informado de los sujetos del estudio.

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

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

Comparador (Producto)

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

Confidencialidad

El no revelar a otros, que no sean personas autorizadas, información reservada del patrocinador o de un sujeto.

Conflicto de Interés

Existe conflicto de interés cuando quienes intervienen en la investigación, se encuentran en condición o situación de obtener una eventual ventaja personal, financiera o de otro tipo, mediante su influencia o participación en el curso de la investigación, en los procesos de toma de decisión o en la interpretación de los datos científicos relacionados con la investigación. En el conflicto de interés pueden estar comprendidos los investigadores, los miembros del equipo de la investigación o las instituciones, por tanto puede presentarse como una situación personal o individual, o bien colectiva.

Las circunstancias que puedan configurar un conflicto de interés deben conocerse al comienzo de la investigación.

Consentimiento Informado

Un proceso mediante el cual un sujeto confirma voluntariamente su deseo de participar en un estudio en particular, después de haber sido informado y haber comprendido todos los aspectos de éste que sean relevantes para que tome la decisión de participar o no. El consentimiento informado se documenta por medio de un formulario de consentimiento informado escrito, foliado, firmado y fechado en todas sus hojas.

Contrato

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

Control de Calidad (CC)

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

Cumplimiento (en relación con los estudios)

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

Datos Fuente

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

Documentación

Todos los registros, en cualquier forma (incluyendo los escritos, electrónicos, magnéticos, ópticos y escaneos (scans), rayos x y electrocardiogramas, etc.) que describen o registran los métodos, conducción y/o resultados de un estudio, los factores que afectan a un estudio y las acciones tomadas.

Documentos Esenciales

Documentos que individual y colectivamente permiten una evaluación de la conducción de un estudio y de la calidad de los datos generales.

Documentos Fuente

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

Enmienda al Protocolo

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

Estudio a Ciegas/Enmascaramiento

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

Estudio Clínico o Ensayo clínico

Cualquier investigación que se realice en seres humanos con intención de descubrir o verificar los efectos clínicos, biológicos, farmacológicos y/o cualquier otro efecto de todo producto para la salud en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa a productos de investigación, con el objeto de comprobar la seguridad y/o eficacia de los productos, o para ampliar el conocimiento científico disponible sobre los productos, sobre una enfermedad o sobre la biología humana.

Estudio Clínico, Informe de un

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

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

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

Estudio Multicéntrico

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

Estudio No clínico

Estudios biomédicos no realizados en seres humanos. Suelen ser estudios preclínicos efectuados en modelos experimentales.

Evento Adverso (EA)

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

Evento Adverso Serio (EAS)

Cualquier ocurrencia desfavorable acaecida durante el transcurso y en el contexto de una investigación sobre un producto o procedimiento diagnóstico o terapéutico que:

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

Lo precedente sin que sea necesaria la existencia presumible de nexo causal entre la aplicación del producto o tratamiento y el evento adverso.

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

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

Guía o directrices

Estándares éticos y científicos que establecen pautas para el diseño, conducción, realización, registro, análisis, monitoreo, auditoría y reporte de procesos de buenas prácticas clínicas en investigación en salud humana, que proporciona una garantía sobre la credibilidad y precisión de los datos, así como sobre la protección de los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos en investigación.

Inspección

La acción de realizar una revisión de los documentos, instalaciones, registros y de cualquier otro recurso relacionado con el estudio clínico, sea donde fuere que se encuentre localizado: en el sitio donde se realiza el estudio, en las instalaciones del patrocinador y/o de la organización de investigación por contrato (OIC) o en otros sitios. Ésta inspección la realiza la autoridad sanitaria competente y o regulatoria.

Inspector

Persona designada por la autoridad sanitaria competente y o regulatoria que realiza inspecciones del estudio.

Institución o centro

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

Investigador

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

Investigador Coordinador

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

Monitoreo

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

Monitoreo, Informe de

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

Normas Aplicables

Normas y regulaciones dictadas por la autoridad regulatoria competente que rigen la conducción de estudios clínicos de investigación en seres humanos.

Opinión (en relación al Comité de Ética en Investigación)

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

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

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

Patrocinador

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

Patrocinador-Investigador

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

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

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

Producto en Investigación

Una forma farmacéutica de un ingrediente activo, producto médico, un producto biológico, células, tejidos, órganos y/o procedimientos con fines preventivos, diagnósticos o terapéuticos, o un placebo que se está probando o usando como referencia en un estudio clínico, incluyendo productos con una autorización de comercialización cuando se utilizan o se acondicionan (formulado o empacado) en una manera diferente a la aprobada o cuando se usan para obtener mayor información sobre un uso previamente aprobado.

Protocolo

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

Protocolo, Enmienda

Véase Enmienda al Protocolo

Reacción Adversa Medicamentosa (RAM)

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

Reacción Adversa Medicamentosa Inesperada

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

Reglamento de funcionamiento y procedimientos del CEI

Normas dictadas por el CEI para determinar los detalles de su composición, funcionamiento y procesos de toma de decisiones. Comprende las normas de procedimientos que deberán observarse a efectos de permitir la evaluación y revisión de los aspectos científicos, médicos, éticos y jurídicos del estudio por parte del CEI.

Representante Legal

Persona de existencia visible o ideal, autorizada bajo las leyes aplicables para aceptar, en representación de un candidato probable, la participación de éste en el estudio clínico.

Sitio donde se realiza el Estudio

El/los lugar/es donde se realizan las actividades relacionadas con el estudio. Ver institución o centro.

Sub-investigador o Co-investigador

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

Sujeto del Estudio¹

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

Sujetos Vulnerables

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

Testigo Imparcial

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

Vigilancia del Cumplimiento de las BPCs

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

GLOSARIO ESPECIALIZADO: MEDICINA GENOMICA-PROTEOMICA y MEDICINA REGENERATIVA

¹ En este documento, Sujeto, Individuo, Persona se usan con el mismo significado

Biorreactores

Son reactores biológicos, utilizados para permitir el crecimiento celular. Los biorreactores resultan indispensables para el crecimiento de células madre y producción de células hemáticas que intervienen en el sistema inmune.

Ingeniería tisular- Biomateriales. En el sentido más básico la ingeniería de tejidos combina células con materiales de anclaje o anidadores de origen animal, vegetal o artificial, para generar o construir productos tisulares funcionales.

Los construidos con componentes sintéticos pueden ser totalmente artificiales o bioartificiales denominados "órganos biohíbridos", combinación de componentes biológicos y sintéticos, a menudo incorporan múltiples tecnologías que involucran sensores, nuevos biomateriales e innovativos sistemas de transporte

Célula Madre

(Sinonimia:, Célula Troncal, Célula Estaminal, Stem cell en inglés). Es una célula indiferenciada que posee la capacidad de dividirse indefinidamente sin perder sus propiedades y con capacidad para producir progenies que maduran en células especializadas. Su enorme potencial proliferativo le permite dar origen a muchas estirpes celulares. Las células madre pueden ser de 2 dos tipos según su procedencia:

a) célula madre embrionaria que existen en el embrión durante su desarrollo y b) célula madre adulta que existe en los distintos tejidos del organismo pero con un potencial proliferativo menor.

Un ejemplo bien reconocido del empleo de las células madre adultas es el de la Célula Madre Hematopoyética. El trasplante de médula ósea, mejor llamado trasplante de Células Madre de la sangre, o de Células Progenitoras Hematopoyéticas es el mejor ejemplo del empleo de las células madre para reconstituir un tejido enfermo, el tejido hemático.

Epigenética: Es la rama de la genética que estudia el material no nucleotídico asociado al ADN de los genes, particularmente el código de proteínas de tipo histona y sus modificaciones, que influyen sobre la expresión y represión de genes.

Fenotipo: Es la expresión del genotipo y esta vinculado a la estructura del organismo, su forma, su tamaño y síntesis de las diferentes opciones de proteínas, y a su interacción con las influencias ambientales.

Genes: Son secuencias específicas de bases nitrogenadas en el ADN (orden lineal de nucleótidos en los que están incluidas) que codifican instrucciones para la elaboración de proteínas (en forma de tripletes para cada uno de los aminoácidos que componen las proteínas). Constituyen las unidades básicas funcionales de la herencia. Son solo el 2% del genoma humano, que contienen 30.000 a 40.000 genes. Un gen puede codificar más que una proteína y una proteína puede ser codificada por genes distintos.

Genética: Es una disciplina dedicada al estudio de los genes (considerados como unidad) y sus efectos.

Genoma: Corresponde a una larga tira de material genético y extragenético (molécula de ADN o ácido desoxi-ribonucleico) contenida en el núcleo celular y en la mitocondria (material materno) que resulta única para cada individuo. La mayor

parte del genoma contiene secuencias no codificantes pero necesarias para mantener la integridad estructural de los cromosomas y la regulación en tiempo y espacio de la producción de proteínas. El genoma humano contiene varios miles de millones de pares de bases

Genómica: Es una disciplina que estudia las funciones e interacciones de la totalidad de los genes del genoma humano. La genómica amplía y enriquece el horizonte de la genética. La ciencia genómica se sustenta en el acceso experimental a la totalidad del genoma y puede aplicarse tanto a las patologías predominantemente genéticas (fibrosis quística, enfermedad de Huntington, etc) como a otras enfermedades (cáncer, tuberculosis, mal de Chagas, VIH y enfermedades neurodegenerativas como Parkinson, Alzheimer, etc).

Genotipo: es el conjunto de la información genética contenida en el genoma de un individuo que puede ser transmitida a su descendencia y comprende no solo los genes que codifican proteínas si no toda la información contenida en el ADN genómico.

Medicina Genómica: Surge de la aplicación a las ciencias de la salud de los conocimientos originados a través del Proyecto del Genoma Humano y sus proyecciones biotecnológicas La Medicina Genómica es la utilización del análisis del genotipo para incrementar la calidad de la atención médica a través de: la identificación de la predisposición al padecimiento de enfermedades en individuos presintomáticos; el establecimiento de conductas médicas de carácter preventivo; la selección de una farmacoterapia específica; el diseño personalizado de estrategias terapéuticas basadas en la constitución genética del individuo.

Medicina Regenerativa

Es un área emergente que busca la reparación o sustitución de tejidos y órganos mediante la aplicación de métodos relacionados principalmente con la Terapia Celular y Génica, Ingeniería Tisular y Sustancias Biorregenerativas Intenta ser una especialidad que aplica principios de la ingeniería y de las ciencias de la vida y de la salud a la fabricación de sustitutos biológicos que mantengan, mejoren o restauren la función de órganos tejidos y células en el cuerpo humano. Es de naturaleza eminentemente interdisciplinaria, la ingeniería de tejidos incluye conceptos de ramas tan diversas como la biología celular y molecular, la microfabricación, la robótica y ciencias de los materiales, particularmente a escala nano (10^{-9} unidades): nanotecnología, para diseñar partes de reemplazo del cuerpo humano.

Metaboloma: Es el conjunto de las moléculas que integran las rutas metabólicas de una célula o tejido. Se puede usar el término de forma global para identificar todos los compuestos que son metabolizados y sus productos de reacción o metabolomas de un determinado tipo celular en una circunstancia definida.

Metabolómica: Consiste en el análisis de moléculas que forman parte de las diversas rutas metabólicas en condiciones diferenciales entre dos estados o circunstancias disímiles, para un tipo celular determinado.

Proteoma: Es el conjunto de todas las proteínas de una célula y es específico para cada tipo de célula y su momento biológico. A diferencia del genoma que es relativamente fijo, el proteoma es dinámico y cambia permanentemente en respuesta a las señales intracelulares y del medio ambiente. Actualmente solo se conoce el 50% del proteoma humano.

Proteómica: Estudia el comportamiento de las proteínas en las células normales y enfermas, lo que permite conocer la etiopatogenia de las enfermedades, diagnosticar precozmente la predisposición a los procesos patológicos, sus comienzos, conocer las alteraciones de las proteínas durante los mismos y diseñar métodos de diagnóstico y terapéutica.

Tejido

Un tejido es una asociación o conjunto de células de la misma naturaleza, diferenciadas de un modo determinado, ordenadas regularmente, con un comportamiento fisiológico común. Es uno de los niveles de organización biológica, situado entre el nivel celular y el nivel de órgano. Cada Tejido posee células madre capaces de auto renovarse con sus propias características morfológicas y funcionales lo cual permite perpetuar esta población y células hijas que dan origen a células maduras con las características propias de ese tejido.

Terapia Celular

Es un área muy vasta con un campo de aplicaciones potenciales en distintas condiciones genéticas, y en tejidos enfermos, mecánicamente injuriados o metabólicamente deficientes. Forma parte de la medicina regenerativa. En el área de tejidos mecánicamente injuriados, se está trabajando en fracturas óseas, corazones, hígado riñón y páncreas dañados. En trastornos genéticos, en la distrofia muscular de Duchenne, en la enfermedad de Gaucher, en determinados cánceres, leucemias, linfomas y otras.

Transcriptoma: Es el conjunto de todos los genes de un determinado ser que transcriben a ARN mensajero (mARN) en un tipo de célula específico y en su momento biológico. Se puede usar el término de forma global para identificar todos los genes conocidos que son transcritos a partir de un genoma o de transcriptomas de un determinado tipo celular en una circunstancia definida.

Transcriptómica: Estudia la transcripción de genes a un ARN mensajero en condiciones diferenciales entre dos estados o circunstancias disímiles, para un tipo celular determinado.

Transplante Alogeneico

Implante de células, tejidos u órganos desde un miembro de una especie a otro genéticamente diferente pero de la misma especie

Transplante Autólogo

Implante de células, tejidos u órganos desde un miembro de una especie a sí mismo, por lo que no induce respuesta inmune ni rechazo.