



MMS/sam

**APRUEBA GUÍA DE INSPECCIÓN DE ESTUDIOS CLINICOS  
FARMACOLÓGICOS ELABORADO POR EL  
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS DEL INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE  
CHILE.**

**RESOLUCIÓN EXENTA N° \_\_\_\_\_/**

**23.07.2012 001847**

**SANTIAGO,**

**VISTOS:** la Providencia N° 1502, del 18 de julio de 2012, de la Jefa (S) Asesoría Jurídica; Providencia N° 1816, de fecha 13 de julio de 2012, del Jefe de Gabinete (S); el Memorando N° 691, del 12 de julio de 2012, de la Jefa Depto. Agencia Nacional de Medicamentos; la Guía de inspección de Estudios Clínicos Farmacológicos, elaborada por el Depto. Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile; y **TENIENDO PRESENTE** lo dispuesto en los artículos 60 y 61 letras a), d) y f) del Decreto con Fuerza de Ley 1/2005, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del Decreto Ley 2.763, de 1979, y de las Leyes 18.933 y 18.469; la Resolución N° 1600, del año 2008, de la Contraloría General de la República; los artículos 8, 10 letra a) del Decreto Supremo 1.222, de 1996, y considerando lo dispuesto en el artículo 9 del Decreto Supremo N° 1.222, antes mencionado, en relación con la Resolución N° 172, de 10 de junio de 2011, de este Instituto, que nombra a doña Paola Pidal Méndez en el cargo de Jefa del Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia, sucesor del Departamento de Laboratorio de Salud.

**CONSIDERANDO:**

1.- Que con fecha 12 de julio de 2012, el Departamento Agencia Nacional de Medicamentos de este Instituto ha elaborado una Guía de inspección de estudios clínicos farmacológicos, que tiene como objetivo describir los procedimientos a seguir en la inspección de ensayos clínicos farmacológicos comprendidos en el ámbito de competencia de dicho Departamento, para verificar el cumplimiento de la normativa existente y las buenas prácticas clínicas en los Centros donde éstos se realizan.

2.- Que este procedimiento será un aporte importante al trabajo que se desarrolla en dicho Departamento, que permitirá ejercer un debido control de los procesos y un trabajo ordenado y coordinado para mejorar el funcionamiento del Departamento antes aludido.

3.- Que es necesario que este procedimiento sea aprobado administrativamente por esta Institución, por lo que dicto la siguiente:

**RESOLUCIÓN:**

1.- **APRUÉBASE** la Guía de Inspección de Estudios Clínicos Farmacológicos del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile.

2.- Esta Guía consta de 33 páginas y a continuación se reproduce íntegramente:

**"GUÍA DE INSPECCIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS FARMACOLÓGICOS**

*Agencia Nacional de Medicamentos  
Instituto de Salud Pública de Chile  
Versión 21 de Junio de 2012*

**INDICE**

<b>INDICE</b>	<b>2</b>
<b>GLOSARIO DE TÉRMINOS</b>	<b>3</b>
<b>LISTADO DE ABREVIATURAS</b>	<b>10</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>11</b>
1. <i>Antecedentes</i>	<b>11</b>
2. <i>Objetivos</i>	<b>12</b>
3. <i>Marco Ético y Legal</i>	<b>12</b>
<b>II.- INSPECCIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS FARMACOLÓGICOS</b>	<b>17</b>
1. <i>Objetivos</i>	<b>17</b>
2. <i>Alcance y Autoridad</i>	<b>17</b>
3. <i>Proceso de Inspección</i>	<b>17</b>
4. <i>Selección del estudio y el investigador</i>	<b>17</b>
5. <i>Selección del Inspector</i>	<b>18</b>
6. <i>Preparación de la Inspección</i>	<b>18</b>
7. <i>Anuncio de la Inspección</i>	<b>19</b>
8. <i>Conducción de la Inspección</i>	<b>21</b>
9. <i>Procedimientos de la revisión de registros</i>	<b>23</b>
10. <i>Acta de Inspección</i>	<b>27</b>
11. <i>Informe de inspección</i>	<b>28</b>
12. <i>Resultados de la inspección</i>	<b>28</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>32</b>

## **GLOSARIO DE TÉRMINOS**

**Aleatorización:** Es el procedimiento de asignación a los sujetos de un ensayo clínico a los grupos de tratamiento o control, usando un elemento de azar con la finalidad de reducir el sesgo.

**Apertura de Centro:** Corresponde a la fecha en que se puede consentir al primer paciente, después de haber cumplido con todos los requerimientos de entrenamiento en el protocolo del ensayo, y de ser necesario incluyendo la disposición de la medicación del estudio en el centro.

**Aseguramiento de la Calidad:** Toda acción sistemática y planificada que se establezca para asegurar que el ensayo clínico se ejecute, y los datos son generados, documentados e informados de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios aplicables.

**Auditoría:** Una revisión sistemática e independiente de todas las actividades y documentos generados durante la ejecución del ensayo clínico, para determinar si la información obtenida fue registrada, analizada, reportada y la conducción realizada, de acuerdo al protocolo, a las Buenas Prácticas Clínicas, a los procedimientos operativos estándar del patrocinador y a los requerimientos regulatorios aplicables.

**Autoridad Regulatoria:** Organismo con capacidad para regular, también se señala como la autoridad competente en materia de estudios clínicos. En Chile corresponde al Instituto de Salud Pública.

**Bienestar del sujeto:** La integridad física y mental del sujeto participante en el ensayo clínico.

**Buenas Prácticas Clínicas:** Es 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 confiables y precisos, y de que están protegidos los derechos, integridad, y confidencialidad de los sujetos del estudio.

**Centro de investigación:** El o los lugares donde se realizan las actividades relacionadas con el estudio.

**Código de identificación de un sujeto:** Un identificador único asignado por el investigador/patrocinador para proteger la identidad del sujeto que participa en el ensayo clínico, usado en lugar del nombre cuando se reportan eventos adversos o resultados del ensayo.

**Comité Ético Científico:** Entidad perteneciente al Servicio de Salud de un sector geográfico, el cual es un organismo independiente integrado por médicos, científicos y no científicos, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos participantes en un ensayo clínico, por medio de, entre otras acciones, la revisión, aprobación del protocolo y sus enmiendas, y de la vigilancia continua de la conducción del protocolo, así como de los procedimientos y documentos usados en la obtención del consentimiento informado por parte de los sujetos.

**Consentimiento Informado:** Proceso mediante el cual un sujeto confirma voluntariamente su deseo de participar en un estudio en particular, después de haber sido informado sobre todos los aspectos de éste que sean relevantes para que tome su decisión. Este proceso se oficializa en un documento escrito, firmado y fechado.

**Control de Calidad:** Técnicas y actividades operacionales realizadas dentro de un sistema de aseguramiento de calidad, para verificar que los requerimientos de calidad de las actividades relacionadas con el ensayo clínico se cumplen totalmente.

**Director del centro:** Máxima autoridad de un centro de investigación clínica, pública o privada (hospital, clínica, centro médico u/o consulta privada), encargado de autorizar la realización del ensayo clínico.

**Documentos Esenciales:** Documentos que individual y colectivamente permiten una evaluación de la conducción de un estudio y de la calidad de los datos generados.

**Documento Fuente:** Documentos y registros originales de los datos clínicos usados en un estudio, tales como historias clínicas, registros de laboratorio o farmacia, informes de imágenes y las imágenes mismas, diarios de participantes, datos registrados en instrumentos automatizados, medios magnéticos o microfilm y negativos fotográficos. Incluye a las copias exactas certificadas de tales documentos.

**Enmienda al Protocolo:** Documento de cambios o aclaraciones de un protocolo de estudio.

**Estudio (Ensayo) Clínico:** Cualquier investigación que se realice en seres humanos con intención de descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o cualquier otro efecto farmacodinámico de producto(s) de investigación y/o identificar cualquier reacción adversa a producto(s) de investigación, y/o para estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de producto(s) en investigación, con el objeto de comprobar su seguridad y/o eficacia. Los ensayos clínicos son clasificados en Fases I, II, III y IV.

**Estudio Clínico Fase I:** Es el primer estudio en seres humanos de un nuevo principio activo o nueva formulación. En estos estudios se propone establecer una evaluación preliminar de la seguridad y del perfil fármaco-cinético, y cuando sea posible, un perfil fármaco-dinámico. Salvo excepciones debidamente fundamentadas, se llevan a cabo en pequeños grupos de personas voluntarias sanas.

**Estudio Clínico Fase II (estudio terapéutico piloto):** Los objetos del estudio terapéutico piloto son demostrar la actividad y establecer la seguridad a corto plazo del principio activo en pacientes afectados de una determinada enfermedad o condición patológica. Los estudios se realizan en un número limitado (pequeño) de personas y frecuentemente, son seguidos de un estudio comparativo. En esta fase también se determinan los rangos de dosis apropiados y los regímenes de administración. De ser posible, también, se establecen las relaciones dosis-respuesta, con el objeto de obtener sólidos antecedentes para el diseño de estudios terapéuticos ampliados (Fase III).

**Estudio Clínico Fase III (estudio terapéutico ampliado):** Son estudios realizados en grandes y variados grupos de pacientes, con el objeto de determinar:

- 1) El balance riesgo/beneficio a corto y largo plazo de la(s) formulación(es) del principio activo.
- 2) De manera global (general) el valor terapéutico relativo. Se exploran en esta fase el tipo y perfil de las reacciones adversas más frecuentes, así como características especiales del medicamento y/o especialidad medicinal (Ej.: interacciones clínicamente relevantes, principales factores modificatorios del efecto, tales como la edad, etc.).

El diseño de los estudios será preferentemente aleatorizado y doble ciego, pero también son aceptables otros diseños, por Ej.: seguridad a largo plazo.

Generalmente estos estudios se realizan teniendo en cuenta las que serán las condiciones normales de utilización del medicamento y/o especialidad medicinal.

**Estudio Clínico Fase IV (estudios post-comercialización):** Son estudios llevados a cabo luego de comercializado el medicamento y/o especialidad medicinal.

Estos estudios son ejecutados de acuerdo a la base de las características con que fue autorizado el medicamento y/o especialidad medicinal. Generalmente son Estudios de Vigilancia Post-comercialización para establecer el valor terapéutico, la aparición de nuevas reacciones adversas y/o confirmación de la frecuencia de aparición de las ya conocidas y las estrategias de tratamiento. En los estudios de fase IV, se deben seguir las mismas pautas éticas y científicas aplicadas a los estudios de fases anteriores.

Luego que un medicamento y/o especialidad medicinal ha sido comercializado, los estudios clínicos diseñados para explorar nuevas indicaciones, nuevos métodos de administración, o nuevas combinaciones (asociaciones), etc., son considerados como estudios de nuevo medicamento y/o especialidad medicinal.

**Estudio Clínico Multicéntrico:** Estudio clínico conducido de acuerdo a un mismo protocolo pero que se lleva a cabo en más de un lugar o institución y en el cual por lo tanto participa más de un investigador.

**Evento Adverso (EA):** Cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento.

**Evento Adverso Esperado:** Evento descrito en el manual del investigador.

**Evento Adverso Inesperado:** Evento adverso, cuya naturaleza o severidad no se corresponde con la información referente al producto (por ejemplo, el manual del investigador en el caso de un medicamento en investigación no autorizado para su comercialización, o la ficha técnica del producto en caso de un medicamento autorizado).

**Evento Adverso Serio (EAS) o Reacción Adversa Medicamentosa Seria (RAM Seria):** Cualquier ocurrencia desfavorable que a cualquier dosis:

- resulta en fallecimiento,
- amenaza la vida,
- requiere hospitalización del paciente o prolongación de la hospitalización existente,
- da como resultado incapacidad/invalides persistente o significativa, o
- es una anomalía congénita/defecto de nacimiento.

**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 sobre cada sujeto del estudio para ser reportada al patrocinador.

**Inspección:** Acción de la autoridad sanitaria regulatoria competente de realizar una revisión oficial de los documentos, instalaciones, registros y cualquier otro recurso que considere que esté relacionado con el estudio, y que pueda estar localizado en el sitio donde se realiza el estudio, en las instalaciones del Patrocinador y/o de la Organización de Investigación por Contrato (CRO, OIC), o en otros sitios que la Autoridad Regulatoria considere apropiado.

**Inspector:** Persona designada por la autoridad sanitaria y/o regulatoria competente para realizar inspecciones del estudio.

**Investigador:** Persona responsable de la realización del ensayo clínico en un centro. Si es un equipo el que realiza el ensayo en un centro, el investigador que es responsable del equipo se denomina investigador principal. El investigador principal puede delegar tareas a su equipo, pero no la responsabilidad de la tarea encomendada.

**Manual del Investigador:** Conjunto de datos clínicos y no clínicos sobre el medicamento en investigación, pertinentes para el estudio de dicho medicamento en seres humanos.

**Ministro de Fe:** En investigación clínica, persona que garantiza la legalidad del acta de consentimiento informado que firma el sujeto, y cuyo acto se haya investido de la presunción de verdad.

**Monitoreo:** El acto de vigilar el proceso de un estudio clínico y asegurarse de que éste sea conducido, registrado e informado de acuerdo con el protocolo, procedimientos operativos estándar, las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los requerimientos regulatorios aplicables.

**Organización de Investigación por Contrato (OIC; CRO):** Persona u organización (comercial, académica o de otro tipo) contratada por el patrocinador para realizar una o más labores y funciones del patrocinador, relacionadas con el ensayo clínico.

**Patrocinador:** Es un individuo, compañía, institución u organización responsable de iniciar, administrar, controlar y/o financiar un estudio clínico.

**Placebo:** Sustancia farmacológicamente inerte que se emplea como sustituto del producto en investigación con el fin de actuar como comparador en un estudio de farmacología clínica.

**Procedimiento Operativo Estándar (POS):** Instrucciones escritas y detalladas para lograr uniformidad en la realización de funciones específicas.

**Producto de comparación:** Medicamento en investigación o comercializado (por ejemplo control activo), o placebo, utilizado como referencia en un ensayo clínico.

**Producto farmacéutico o medicamento en investigación:** Forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado.

**Protocolo:** Documento que entrega los antecedentes racionales y objetivos del ensayo y describe su diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización. El término protocolo se refiere al protocolo original, a sus sucesivas versiones y a sus modificaciones o enmiendas.

**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(s) dosis terapéutica no puede 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.*

**Representante legal:** *Un individuo autorizado legalmente para consentir la participación en un ensayo clínico de un sujeto, en representación del mismo.*

**Sujeto del ensayo:** *Individuo que participa en un ensayo clínico, recibiendo el medicamento en investigación, o bien formando parte del grupo control.*

**Sujeto vulnerable:** *Individuos cuya voluntad de participar en un ensayo clínico está indebidamente influenciado por expectativas, justificadas o no, de beneficios asociados con su participación, o bien de sufrir represalias por rehusarse a participar, o por ser subordinados dentro de una estructura jerárquica. Entre estos ejemplos están empleados de una industria farmacéutica, presos, personal de fuerzas armadas, estudiantes de medicina, farmacia, odontología y enfermería, subordinados de un hospital. También se incluyen dentro del concepto de vulnerables, pacientes con enfermedades incurables, sujetos en casas de reposo, personas sin empleo o pobres, minorías étnicas, refugiados, minorías y aquellos incapaces de otorgar su consentimiento.*

**Testigo imparcial:** *Una persona independiente del estudio, que no puede ser influenciada de mala fe por el personal involucrado en el estudio, quien está presente en el proceso de la obtención del consentimiento informado. Si el sujeto o el representante del sujeto legalmente aceptado no saben leer, el testigo imparcial es quien lee la forma de consentimiento informado y cualquier otra información escrita proporcionada al sujeto.*

**Visita inspectiva de rutina:** *Es aquella que se planifica en forma regular de acuerdo a los criterios de selección de estudios, que tiene por objetivo comprobar la calidad de los datos y comparar estos con los proporcionados por el patrocinador, y verificar la seguridad y bienestar de los sujetos enrolados.*

**Visita inspectiva por causa:** *Son aquellas realizadas cuando se sospechan malas prácticas en un ensayo, en respuesta a reportes efectuados por el Patrocinador, ya sea de violaciones o cierre de un sitio de investigación, denuncias, o por hallazgos anteriores.*

#### **LISTADO DE ABREVIATURAS**

**ANAMED:** *Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile.*

**ANMAT:** *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.*

**BPC:** *Buenas Prácticas Clínicas.*

**BPM:** *Buenas Prácticas de Manufactura.*

**BPL:** *Buenas Prácticas de Laboratorio.*

**CIOMS:** *Council for International Organizations of Medical Sciences (El Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas).*

**CEC:** *Comité Ético Científico.*

**CRO (OIC):** *Contract Research Organization (Organización de Investigación por Contrato).*

**EMA:** *European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos).*

**FDA:** *Food and Drug Administration. (Administración de Alimentos y Medicamentos).*

**FV:** *Fármaco-vigilancia.*

**ICH:** *International Conference on Harmonisation (Conferencia Internacional de Armonización).*

**ISP:** *Instituto de Salud Pública de Chile.*

**OMS:** *Organización Mundial de la Salud.*

**OPS:** *Organización Panamericana de la Salud.*

**RAM:** Reacción Adversa al Medicamento.

**RED-PARF:** Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica.

## **I. INTRODUCCIÓN**

### **1. Antecedentes.**

*Las Buenas Prácticas Clínicas son un estándar de calidad ético y científico internacional para el diseño, conducción, registro e informe de los ensayos que involucran la participación de seres humanos como sujetos de investigación. La adherencia a este estándar provee una garantía pública de la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los participantes en tales ensayos, de modo consistente con los principios que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y que aseguran que los datos de los ensayos clínicos sean confiables.*

*Especial mención merece la obligación de aplicar las guías de Buenas Prácticas Clínicas a la planificación, realización, registro y comunicación de todos los ensayos clínicos con productos farmacéuticos en investigación que se realizan en Chile, como conjunto de requisitos éticos y científicos de calidad reconocidos a escala internacional y como garantía de la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo, así como garantizar la fiabilidad de sus resultados.*

*Es responsabilidad de la autoridad regulatoria autorizar el uso provisional de medicamentos en ensayos clínicos y controlar la conducción de éstos. En los últimos años se ha observado un incremento de la realización de ensayos clínicos multicéntricos en Chile, registrándose 67 solicitudes el año 2002 y un máximo de 140 solicitudes el año 2008, la mayoría de las cuales corresponden a estudios de Fase III, principalmente de las áreas de oncología, endocrinología, cardiovascular y neurología. La situación planteada implica una responsabilidad sobre la verificación de su realización en conformidad con las guías de Buenas Prácticas Clínicas.*

*Es así como en Julio de 2008 se inician las inspecciones a los centros de investigación por parte del Instituto de Salud Pública de Chile, las que actualmente corresponden a más del 20% de los ensayos clínicos autorizados el año anterior, verificando que los ensayos clínicos se realicen de acuerdo con la regulación vigente y siguiendo las guías de Buenas Prácticas Clínicas. De esta manera se garantiza la seguridad y el bienestar de los sujetos participantes en los ensayos, la veracidad de los resultados, y se comprueba la gestión de responsabilidades y obligaciones que establece la normativa actualmente en nuestro país.*

*Entre los hallazgos de las inspecciones mencionadas, destacan la falta de entrenamiento del equipo de investigación en BPC, ausencia de control de temperatura de almacenamiento del producto farmacéutico en investigación en un periodo determinado, administración del producto en investigación y realización de exámenes requeridos por protocolo sin que el sujeto haya firmado el formulario de consentimiento informado, formularios de consentimiento informado firmados por sujetos correspondientes a copias no aprobadas por el Comité de Ética respectivo, registros en ficha clínica deficientes, entre otros.*

*Por lo tanto, es indispensable y necesario establecer un estándar para el desarrollo de ensayos clínicos en nuestro país, definiendo las responsabilidades y procedimientos que competen a la autoridad regulatoria nacional para la realización de inspecciones de ensayos clínicos.*



## **2. Objetivo.**

*Establecer los procedimientos de la inspección de ensayos clínicos farmacológicos en Chile y los requisitos que deberán seguir los investigadores y patrocinadores que realicen ensayos clínicos en centros públicos y privados con productos farmacéuticos en investigación, autorizados por ANAMED.*

*La presente Guía de Inspección de Ensayos Clínicos Farmacológicos tiene como objetivos proteger los derechos y el bienestar de los seres humanos que participen en estudios clínicos con productos farmacéuticos en investigación y brindar una garantía de calidad e integridad de la información obtenida en tales estudios. Además, establecer el deber de que la totalidad de los ensayos clínicos con medicamentos que se realicen en Chile se lleven a cabo de acuerdo con las Normas de Buenas Prácticas Clínicas y la Normativa nacional vigente.*

## **3. Marco Ético y Legal.**

### ***Código Sanitario de Chile/1968.***

**Artículo 102:** *"Ningún producto farmacéutico o cosmético podrá ser comercializado ni distribuido en el país sin que se proceda a su registro previo en el Instituto de Salud Pública. Sin embargo, la autoridad sanitaria podrá autorizar provisionalmente la venta o uso, sin previo registro, de productos farmacéuticos para usos medicinales urgentes, para investigación científica o ensayos clínicos".*

### ***Decreto Supremo N°3/2010. Aprueba Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de uso Humano.***

**Artículo 21:** *En forma excepcional, el Instituto podrá autorizar la venta o el uso provisional de determinados productos farmacéuticos sin registro sanitario fundado en alguna de las siguientes causales que se enuncian por vía ejemplar atendiendo a las disposiciones del Artículo 102 del Código Sanitario:*

- a) Epidemias o situaciones de emergencia, urgencia o catástrofe, que signifiquen grave riesgo para la salud o vida de los habitantes.*
- b) Cuando se trate de un producto farmacéutico que se requiera para un fin medicinal urgente, sin que exista una alternativa en el momento en que se requiera.*
- c) Tratándose de productos para ser utilizados en investigación científica o ensayos clínicos, previo informe favorable del o los comités de ética correspondiente, conforme a las normas sobre ensayos clínicos realizados en seres humanos que apruebe el Ministerio de Salud.*

**Artículo 22:** *Las solicitudes para el uso provisional en investigación científica o ensayo clínico de un producto farmacéutico, deberán presentarse ante el Instituto acompañadas del protocolo aprobado por el Comité de Ética, en los términos a que se refiere la letra c) del Artículo 21; el mismo documento deberá acompañarse cuando se trate de un producto que cuenta con registro sanitario y se pretenda su utilización de manera distinta a la autorizada.*

### ***Norma Técnica N°57/2001. Regulación de la Ejecución de Ensayos Clínicos que utilizan productos farmacéuticos en seres humanos.***

**Capítulo VII:** *Rol del Instituto de Salud Pública en los estudios clínicos con agentes farmacológicos en seres humanos.*

*"Las normas jurídico sanitarias en vigencia, facultan al Director del Instituto de Salud Pública para pronunciarse respecto de la solicitud de internación al país de un producto farmacéutico o un fármaco destinado a fines de investigación. Para tal efecto emitirá una resolución que autorice o rechace el uso y disposición del producto respectivo.*

*La presente norma regula los aspectos científicos y éticos de la investigación y experimentación de productos farmacéuticos y/o biológicos en seres humanos en el país. Esta norma es aplicable a la investigación fármaco-clínica efectuada con productos farmacéuticos no registrados en el país, sean de fabricación nacional o de importación.*

*Además, permite al director del Instituto de Salud Pública disponer de todos los antecedentes científico-técnicos y éticos avalados por expertos en el área, para que sobre esa base, fundamente su aprobación o rechazo a la solicitud de internación de algún producto farmacéutico o fármaco con fines de investigación.*

*Por lo tanto, podrá otorgar autorización de internación de un producto farmacéutico o fármaco para la ejecución de un estudio clínico en el territorio chileno, que será utilizado exclusivamente según lo estipula el protocolo de estudio y de acuerdo con una evaluación favorable del Comité de Evaluación Ético-Científico que corresponda.*

*En circunstancias que el director del Instituto de Salud Pública fundamentadamente no acoja el informe sobre algún protocolo de investigación evaluado por un Comité de Evaluación Ético-Científico, deberá proponer al Ministerio de Salud su rechazo. El Ministerio convocará a un comité ad-hoc para definir sobre el protocolo instruyendo al Instituto sobre lo resuelto, en un plazo máximo de 30 días”.*

**Ley 20.120/2006** *Sobre la Investigación Científica en el ser humano, su genoma, y prohíbe la clonación humana. Artículos 10 y 11.*

**Artículo 10:** *“Toda investigación científica en seres humanos que implique algún tipo de intervención física o psíquica deberá ser realizada siempre por profesionales idóneos en la materia, justificarse en su objetivo y metodología y ajustarse en todo a lo dispuesto en esta ley. No podrá desarrollarse una investigación científica si hay antecedentes que permitan suponer que existe un riesgo de destrucción, muerte o lesión corporal grave y duradera para un ser humano.*

*Toda investigación científica biomédica deberá contar con la autorización expresa del director del establecimiento dentro del cual se efectúe, previo informe favorable del Comité Ético Científico que corresponda, según el reglamento”.*

**Artículo 11:** *“Toda investigación científica en un ser humano deberá contar con su consentimiento previo, expreso, libre e informado, o, en su defecto, el de aquel que deba suplir su voluntad en conformidad con la ley. Para los efectos de esta ley, existe consentimiento informado cuando la persona que debe prestarlo conoce los aspectos esenciales de la investigación, en especial su finalidad, beneficios, riesgos y los procedimientos o tratamientos alternativos. Para ello deberá habersele proporcionado información adecuada, suficiente y comprensible sobre ella. Asimismo, deberá hacerse especial mención del derecho que tiene de no autorizar la investigación o de revocar su consentimiento en cualquier momento y por cualquier medio, sin que ello importe responsabilidad, sanción o pérdida de beneficio alguno.*

*El consentimiento deberá constar en un acta firmada por la persona que ha de consentir en la investigación, por el director responsable de ella y por el director del centro o establecimiento donde ella se llevará a cabo, quien, además, actuará como ministro de fe.*

*En todo caso, el consentimiento deberá ser nuevamente solicitado cada vez que los términos o condiciones en que se desarrolle la investigación sufran modificaciones, salvo que éstas sean consideradas menores por el Comité Ético Científico que haya aprobado el proyecto de investigación”.*

**Reglamento de la Ley N° 20.120/2011.**

**Resolución Exenta 334/2011:** *Crea el Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, determina su estructura interna y delega facultades y establece orden de subrogación que indica”.*

**Artículo Seis:** A las Secciones del Subdepartamento de Registro y Autorizaciones Sanitarias, le corresponderán las siguientes funciones:

1. Sección Registros Farmacéuticos
2. Sección Cosméticos
3. Sección Estudios Clínicos: Unidad operativa dependiente del Subdepartamento de Registro y Autorizaciones Sanitarias, encargada de evaluar la utilización en ensayos clínicos de productos farmacéuticos sin registro sanitario nacional o con registro sanitario nacional pero usado en una indicación, esquema posológico o grupo etario diferente a lo autorizada por este Departamento. Evaluar las modificaciones que se soliciten en relación a la autorización de uso de medicamentos en investigación clínica. Efectuar un seguimiento, de las actividades de los centros y laboratorios que realizan dichos estudios en seres humanos.

**Artículo quince:** Delegase en la Jefatura de la Agencia Nacional de Medicamentos, el ejercicio de las facultades relacionadas con el control de productos farmacéuticos, cosméticos y dispositivos médicos, que no sean delegadas en otra jefatura, establecidas en los decretos supremos números 1.876, y 825, todos del Ministerio de Salud, y en las resoluciones y normas que la complementen, tales como:

- a) Autorizar por medio de Certificados Oficiales la importación y exportación de drogas o productos estupefacientes, psicotrópicos, precursores o psicoactivos.
- b) Conceder y denegar los registros sanitarios de productos farmacéuticos y cosméticos.
- c) Autorizar la utilización de drogas estupefacientes o psicotrópicas prohibidas en el territorio nacional, o en forma provisoria de productos no registrados, como también el iniciar trámites de importación, para fines de investigación clínica o científica.

**Circular N° 4 del ISP/2009, Aclara y autoriza los requisitos y condiciones de autorizaciones de uso de productos farmacéuticos sin registro sanitario para fines de investigación científica y sus modificaciones.**

**Punto 2.4:** "La autorización de(los) producto(s) señalado(s) en la resolución podrá(n) ser verificadas por funcionarios de esta Institución, en cualquier momento, desde el inicio del ensayo, entendiéndose facultados para requerir cualquier antecedente adicional, relativo al(los) producto(s) farmacéutico(s)."

**Resolución N° 0441 del 13/febrero/2012, Establece y actualiza el proceso de notificación de eventos adversos ocurridos en ensayos clínicos que se desarrollan en Chile, Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, Instituto de Salud Pública de Chile.**

**Código de Nuremberg/1946.** Consejo para los Crímenes de Guerra.

**Declaración de Helsinki (1964 y sus modificaciones de 1975, 1983, 1996, 2000 y 2008).**

**Informe Belmont/1979.** Principios Éticos y Pautas para la protección de los seres humanos en la investigación. Departamento de Salud, Educación y Bienestar de Estados Unidos.

**Normas de Buena Práctica Clínica: GCP-ICH y Documento de Las Américas** establecidas por la Conferencia Internacional de Armonización.

**Normas del CIOMS/2002:** Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos. Ginebra, 2002. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud.

## **II. INSPECCIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS FARMACOLÓGICOS**

### **1. Objetivo**

*Describir los procedimientos a seguir en la inspección de ensayos clínicos farmacológicos comprendidos como ámbito de competencia de ANAMED, con el objetivo de verificar el cumplimiento de la normativa existente y las Buenas Prácticas Clínicas en centros que realizan ensayos clínicos.*

### **2. Alcance y Autoridad**

*2.1 Las inspecciones de los estudios están principalmente destinadas a los investigadores y a los centros de investigación.*

*2.2 Los inspectores de ensayos clínicos de ANAMED están facultados para ingresar al centro de investigación y acceder directamente al producto en investigación, archivos de documentos del estudio y registros clínicos de los sujetos participantes. La inspección de los ensayos clínicos puede incluir también a instituciones externas que lleven a cabo procedimientos específicos del estudio.*

### **3. Proceso de Inspección**

*3.1 El proceso de inspección comprende la selección del estudio y del inspector a cargo, preparación de la inspección, comunicación, conducción, informe y resultado de la inspección.*

*3.2 Las inspecciones podrán realizarse antes de comenzar el estudio, durante su desarrollo o luego de su finalización.*

### **4. Selección del Estudio y el Investigador**

*4.1 Los criterios de selección del estudio serán los siguientes:*

- a) Inclusión de población vulnerable.*
- b) Prioridad en fases iniciales de investigación.*
- c) Estudios con riesgo elevado.*
- d) Presentación y condiciones de almacenamiento del producto en investigación.*
- e) Impacto de la investigación en las decisiones de aprobación del producto.*

*4.2 Los criterios de selección del investigador serán los siguientes:*

- a) Alto reclutamiento.*
- b) Alto reporte de seguridad que implique riesgo para la salud de los participantes.*
- c) Alto número de estudios del investigador.*
- d) Información relevante en los reportes de avance, finales o de seguridad.*
- e) Denuncias recibidas por conducta inapropiada del investigador.*

### **5. Selección del Inspector**

*5.1 Serán asignados en forma rotativa, el inspector líder e inspector secundario para cada inspección a realizar.*

*5.2 La Jefatura de ANAMED debe asegurar:*

- a) El número adecuado de inspectores para conducir la inspección.*
- b) La idoneidad por calificación y capacitación de los inspectores en los aspectos científicos y normativos de la investigación clínica.*
- c) La ausencia de potenciales conflictos de intereses financieros con los investigadores, los centros de investigación o el patrocinador del estudio.*
- d) Proveer de un documento de identificación adecuado para cada inspector.*

5.3 *Los inspectores deben tener acceso a toda la información del estudio que necesiten para llevar a cabo la inspección, incluyendo como mínimo: protocolo, enmiendas al protocolo, formulario(s) de consentimiento informado, reportes de eventos adversos serios, fichas clínicas, condiciones de uso y almacenamiento del producto en investigación, informes periódicos de avance del estudio y de inspecciones previas.*

## **6. Preparación de la Inspección**

*En la preparación de la Inspección, los inspectores designados deberán:*

6.1 *Analizar la información del estudio, enviada por el patrocinador o CRO a ANAMED.*

6.2 *Conocer en detalle los objetivos del estudio, criterios de inclusión y exclusión, las visitas programadas para los sujetos al centro, los procedimientos requeridos por el protocolo, la información del producto en investigación, su perfil de seguridad y los requisitos especiales para su manejo y almacenamiento, y los medicamentos concomitantes permitidos y no permitidos.*

6.3 *Tomar en consideración las observaciones que se hayan realizado durante la evaluación del estudio, previa a la autorización y/o los criterios de selección del estudio e investigador.*

6.4 *Confeccionar un pre-informe de inspección con la lista de documentos del estudio a revisar y la información enviada por el patrocinador o CRO a ANAMED, detallada a continuación:*

1.- *Nº de sujetos seleccionados, enrolados y aleatorizados del centro, si aplica.*

2.- *Eventos Adversos Serios en el centro.*

3.- *Nómina, profesión y función delegada del equipo de investigación.*

4.- *Retiro y/o destrucción de producto en investigación (Si aplica).*

5.- *Fecha de apertura del centro.*

6.- *Laboratorio Clínico Nacional y/o Internacional (Nombre).*

## **7. Anuncio de Inspección**

7.1 *Las visitas inspectivas de rutina serán previamente anunciadas al patrocinador o CRO, con una antelación de 10 días hábiles, para asegurar la disponibilidad del investigador principal, equipo de investigación y de la documentación al momento de la inspección.*

7.2 *En caso de visitas inspectivas por causa, vale decir cuando existe información relevante recibida en los informes de seguridad y/o periódicos, por una denuncia por conducta inapropiada del investigador o para verificar que se han adoptado medidas frente a hallazgos de una inspección, se anunciarán al patrocinador o CRO y al investigador principal, con una antelación de 24 a 48 horas como máximo.*

7.3 *El anuncio de inspección se realizará a través de correo electrónico por el inspector a cargo al representante del patrocinador o CRO, indicado en la Resolución de autorización de importación y/o uso del producto en investigación, Director del Centro e investigador principal (sólo en caso de visitas inspectivas por causa). En dicho anuncio se indicará la fecha y hora previstas para la inspección, centro de investigación, nombre del investigador principal, así como toda la documentación que deberá estar disponible al momento de la inspección.*

7.4 *El anuncio de la inspección, además será realizado a través de oficio ordinario que incluirá la información indicada en el punto 7.3.*

7.5 *El cambio de fecha de la inspección sólo se justificará por causas de fuerza mayor, tal como la imposibilidad de contar con la presencia de una de las partes durante la inspección*

(representantes del centro y del patrocinador o CRO), la cual deberá estar debidamente justificada.

7.6 La lista de documentación notificada al patrocinador que deberá estar presente en el centro y que será revisada durante la inspección, será la siguiente:

- 1.- Protocolo:
  - 1.1 Todas las versiones (inglés y español).
  - 1.2 Enmiendas.
- 2.- Manual (Brochure) del investigador, todas las versiones (inglés y español).
- 3.- Formulario de Consentimiento Informado, todas sus versiones.
- 4.- Declaraciones firmadas del investigador principal, sub-investigador(es) y coordinador(es) del estudio, sobre pautas éticas y regulaciones aplicables.
- 5.- Lista de delegación de funciones, actualizada.
- 6.- Currículum Vitae y certificado de título profesional y/o especialidad del equipo de investigación.
- 7.- Constancia, contenido y responsable de entrenamiento formal en Buenas Prácticas Clínicas, del investigador principal, sub-investigador(es) y coordinador(es) del estudio.
- 8.- Autorización del Director del centro.
- 9.- Aprobaciones por parte del Comité de Ética:
  - 9.1 Protocolo.
  - 9.2 Enmiendas al protocolo.
  - 9.3 Formularios de Consentimiento Informado.
  - 9.4 Listado de miembros participantes del Comité de Ética.
- 10.- Comunicaciones con Comité de Ética:
  - 10.1 Modificaciones de lista de miembros.
  - 10.2 Correspondencia.
  - 10.3 Informes parciales.
  - 10.4 Eventos Adversos Serios
  - 10.5 Cartas de seguridad (inglés y español).
  - 10.6 Otras informaciones enviadas.
- 11.- Laboratorio:
  - 11.1 Valores normales de exámenes de laboratorio, firmados por el responsable.
  - 11.2 Procedimientos de laboratorio.
  - 11.3 Certificación de calidad del laboratorio.
  - 11.4 Certificados de adquisición, mantención y/o calibración de equipos.
- 12.- Producto en Investigación:
  - 12.1 Manejo del producto en investigación.
  - 12.2 Constancia y contenido de entrenamiento de equipo a cargo.
  - 12.3 Certificado de retiro.
  - 12.4 Parámetros de almacenamiento.
  - 12.5 Contabilidad.
- 13.- Plan de monitoreo, o documento que indique frecuencia y aspectos a revisar en las visitas de monitoreo.
- 14.- Currículum vitae y certificado de título profesional de monitor clínico.
- 15.- Visita de inicio
  - 15.1 Reporte de visita de inicio, asistencia y entrenamientos realizados.
- 16.- Patrocinador:
  - 16.1 Correspondencia.
  - 16.2 Informes de monitoreo.
  - 16.3 Cartas de seguimiento a visita de monitoreo.
  - 16.4 Cartas de seguridad.

- 17.- *Reporte de Evento Adverso Serio (EAS):*
  - 17.1 *Del investigador al patrocinador.*
  - 17.2 *Del investigador al Comité de Ética.*
  - 17.3 *Constancia de reporte del patrocinador a la autoridad regulatoria (Instituto de Salud Pública).*
- 18.- *Listado de sujetos:*
  - 18.1 *Seleccionados*
  - 18.2 *Enrolados*
  - 18.3 *Aleatorizados*
  - 18.4 *Retirados*
- 19.- *Formulario de Reporte de Casos.*
- 20.- *Historias clínicas de sujetos enrolados.*

## **8. Conducción de la Inspección**

- 8.1 *Los inspectores deberán presentarse en el centro a inspeccionar y ante el investigador principal en la fecha y hora anunciadas.*
- 8.2 *Los inspectores deberán:*
  - a) *Verificar que se han protegido los derechos, el bienestar y la seguridad de los sujetos que participan en los ensayos clínicos.*
  - b) *Garantizar la validez de los datos procedentes de ensayos clínicos que se presentan como base para la autorización de comercialización de los medicamentos o como seguimiento de ésta.*
  - c) *Garantizar la calidad de los ensayos clínicos que se realicen en centros asistenciales públicos y privados, de acuerdo a las Buenas Prácticas Clínicas.*
- 8.3 *Los documentos obtenidos de las inspecciones, tales como copias de la documentación, estarán disponibles sólo para ANAMED, y cuando corresponda para los investigadores y patrocinador involucrados en ellas.*
- 8.4 *Tanto los inspectores, como cualquier otro personal de ANAMED relacionado a tareas de inspección de ensayos clínicos, deberán mantener la confidencialidad de la información a la que accedan durante la ejecución de las mismas.*
- 8.5 *Entrevista Inicial:*
  - a) *Los inspectores presentarán su identificación oficial y explicarán la naturaleza y el alcance de la inspección, y los procedimientos que se llevarán a cabo.*
  - b) *Puede estar presente un representante del patrocinador, el investigador principal y los miembros del equipo de investigación si es necesario.*
  - c) *Los inspectores podrán solicitar cualquier información acerca del estudio, que consideren relevante.*
  - d) *Los inspectores podrán realizar otras entrevistas al inicio o durante la inspección a los miembros del equipo del investigador y, si fuera pertinente, a los participantes del estudio.*
- 8.6 *Desarrollo de la Inspección:*
  - a) *Los inspectores deberán identificar y revisar los documentos fuente y otros documentos esenciales del estudio.*
  - b) *Los inspectores podrán evaluar también las instalaciones del centro de investigación o de instituciones externas donde se realicen procedimientos relacionados con el estudio.*
  - c) *Las notas escritas o electrónicas que tomen los inspectores durante la inspección se archivarán en el expediente de la misma en ANAMED y servirán como medios de prueba frente a los hallazgos de la inspección.*

d) Los inspectores podrán solicitar llevarse consigo copias de los registros del estudio o muestras del producto en investigación, si lo considerasen necesario.  
del(los) centro(s) y/o cancelar la autorización emitida por este Instituto de importación o fabricación y uso de dicho medicamento, comunicando los hallazgos a la Jefatura de ANAMED y al Comité de Ética respectivo.

## **9. Procedimientos de revisión de registros**

9.1 Los inspectores deberán revisar los documentos esenciales del investigador, documentación previamente notificada, según consta en la Sección 7.6.

9.2 Los inspectores deberán verificar el mecanismo de reclutamiento en la historia clínica de cada participante y la ausencia de coerción e incentivo indebido en el mismo. Es decir, verificar la gratuidad de los productos para los participantes y los procedimientos del estudio, y de los pagos previstos para ellos, mediante los comprobantes de pagos o de facturación al investigador o al patrocinador de exámenes del estudio.

9.3 Los inspectores deberán verificar en los consentimientos informados que:

- a) El proceso de obtención del consentimiento, cumple todas las pautas de la Normativa Nacional vigente.
- b) El consentimiento informado utilizado es la versión actualizada y se encuentra aprobado por el Comité de Ética respectivo.
- c) Todos los formularios de consentimiento informado se encuentren firmados y fechados por el participante o su representante, el investigador que dirige el proceso de consentimiento y el Director del centro o delegado como ministro de fe, siendo documentado en la historia clínica.
- d) Si el consentimiento informado se ha obtenido del representante legal del participante, la potestad de la representación deberá estar documentada en la historia clínica del sujeto participante.
- e) En el caso de menores de edad, en que haya sido obtenido el asentimiento por escrito (si aplica).
- f) Que el consentimiento informado haya sido obtenido por el investigador o sub-investigador autorizado en la planilla de delegación de funciones.
- g) El consentimiento informado se obtuvo antes de proceder con la evaluación de los criterios de elegibilidad o cualquier otro procedimiento específico del estudio.
- h) El proceso de obtención del consentimiento se encuentra documentado en la historia clínica del participante, incluyendo su fecha y hora de inicio, además de verificar que se le brindó tiempo para reflexionar y hacer preguntas, cuáles fueron estas preguntas realizadas, y que la información fue comprendida. Por último hay que verificar que se firmaron dos originales y uno de ellos se le entregó al participante.

9.4 Los inspectores deberán comparar el protocolo y/o enmiendas aprobadas por el Comité de Ética y presentadas a ANAMED, con el protocolo que se encuentra en el archivo del investigador respecto a:

- a) Criterios de inclusión y exclusión.
- b) Tipos, dosis, frecuencia y vía de administración de los tratamientos.
- c) Procedimientos de asignación aleatoria y de enmascaramiento.

Además, deberá verificarse que las hojas de acuerdo del investigador principal con el protocolo del estudio, y sus enmiendas, se encuentren firmadas en inglés y español, respectivamente.



9.5 Los inspectores deberán verificar la siguiente documentación en el centro:

a) Declaraciones firmadas del investigador principal, sub-investigador(es) y coordinador(es) del estudio, sobre pautas éticas y regulaciones aplicables. Deberán encontrarse en el archivo del investigador, en formato de carta simple, nombrando como base la adherencia a la Declaración de Helsinki y a las guías de Buenas Prácticas Clínicas (ICH-GCP). En cuanto a las normativas locales, se deberá especificar la Ley N° 20.120/2006, Reglamento de la Ley N° 20.120/2011, Norma Técnica N° 57, Circular ISP N° 04/2009, Resolución ISP N° 334/2011 y Resolución ISP N° 0441 del 13/febrero/2012.

b) Lista de delegación de funciones del investigador principal a su equipo, deberá estar actualizada y contemplar tanto lo relacionado con el protocolo de cada estudio clínico (procedimientos, exámenes, etc.), como el manejo completo del producto farmacéutico en investigación (recepción, almacenamiento, dispensación y contabilidad).

c) Currículum vitae y certificado de título profesional y/o especialidad del equipo de investigación, de la siguiente forma: el currículum vitae se exigirá a todo el personal del equipo, actualizado anualmente, y firmado con la fecha correspondiente a su última revisión; el certificado de título profesional y/o especialidad se exigirá a todo integrante del equipo que, por los procedimientos delegados, se requiera para su comprobación e idoneidad, comprendiendo al investigador principal, los investigadores secundarios, los coordinadores(as) del estudio e integrantes profesionales de la salud y/o técnicos.

d) Constancia, contenido y responsable de entrenamiento formal en Buenas Prácticas Clínicas (BPC), del investigador principal, sub-investigador(es) y coordinador(es) del estudio.

e) Autorización del Director del centro, la cual deberá cumplir lo dispuesto en la Ley 20.120, Artículo 10 y 11, entendiéndose lo siguiente:

1. Para centros públicos, autorizará el Director del hospital o consultorio de la red sanitaria al investigador principal para que lleve a cabo el estudio clínico en su establecimiento. Para la firma del Director del centro como Ministro de Fe, podrá concurrir al proceso de toma de consentimiento informado el mismo Director o su delegado.

2. Para centros privados, tales como clínicas, centros médicos, consultas privadas, centros de investigación, la autorización del Director del centro estará determinada por:

a) En el caso que el centro privado esté conformado por una sociedad, un integrante de la sociedad distinto del investigador principal, autorizará la realización del estudio clínico en el centro.

b) En el caso que sea una consulta privada en la cual el investigador principal sea a la vez el director del centro, podrá participar como director del centro tanto como investigador principal. Para la toma del consentimiento informado deberá firmar como ministro de fe otro profesional perteneciente al centro, idealmente externo al equipo de investigación.

f) Acerca de las comunicaciones del investigador principal con el Comité de Ética, toda la correspondencia deberá estar firmada y fechada por el investigador principal, tanto de envío como recepción, exceptuándose las actas de aprobación del estudio y documentos anexos que sólo son timbrados, fechados y firmados por el Comité de Ética del Servicio de Salud correspondiente.

g) Laboratorio clínico local y/o internacional, y equipamiento del centro, para lo cual debe presentarse:

1. Valores normales de exámenes de laboratorio, firmados por el responsable.
2. Certificación de calidad del laboratorio.
3. Certificados de adquisición, mantención y/o calibración de equipos empleados de acuerdo al protocolo clínico, tales como refrigeradores, electrocardiógrafos, freezers y centrifugas para muestras biológicas, termómetros, balanzas, esfigmomanómetros, etc., que permitan acreditar su correcto funcionamiento.

h) Monitoreo clínico, para lo cual debe cumplirse lo siguiente:

1. Plan de Monitoreo, documento o registro que indique frecuencia y aspectos a revisar en las visitas de monitoreo. Se solicitará, que se especifique para el investigador y su equipo en qué consiste el monitoreo clínico y la frecuencia de las visitas de monitoreo que contempla el estudio. Además, se revisará el listado de visitas de monitoreo al centro, que incluye visitas de pre-estudio, visitas de inicio y de monitoreo realizadas, según corresponda; y cartas de confirmación y seguimiento, firmadas por el investigador principal, o delegado si aplica.

2. Currículum vitae y certificado de título profesional de monitor clínico, se exigirá en los centros donde se realicen ensayos clínicos, de acuerdo a la Norma Técnica N°57: "i) Acreditación profesional: título universitario en el área biológica o de ciencias de la salud validado en Chile, no inferior a 5 años (incluyendo post-grado), ii) Curso aprobado de buenas prácticas clínicas, iii) Curriculum vitae actualizado al año".

3. Reporte de visita de inicio, asistencia y entrenamientos realizados. Se solicitarán los documentos de reporte de visita de inicio, asistencia del equipo y entrenamientos realizados por el patrocinador/CRO (entrenamientos previos al inicio del estudio si no se realiza visita de inicio) a los integrantes del equipo de investigación, sobre el protocolo clínico, manejo del producto en investigación, etc.

4. Comunicación del investigador principal/centro con el patrocinador/CRO, se revisará la correspondencia escrita y/o vía correo electrónico de aspectos relevantes del estudio clínico, como lo relacionado con sujetos enrolados, producto en investigación, etc., deberán encontrarse firmados y fechados por el investigador (en caso de correos electrónicos, el registro de respuesta del investigador/centro es suficiente).

9.6 Los inspectores deberán verificar que los productos en investigación:

- a) Están etiquetados según los requisitos de la normativa nacional.
- b) Se almacenan en las condiciones ambientales establecidas por el patrocinador.
- c) Se encuentran vigentes y los productos vencidos se almacenan en lugar separado o han sido devueltos al patrocinador.
- d) Fueron recibidos en el centro por personal autorizado.
- e) Se administran a los participantes según la asignación prevista en el protocolo.
- f) Se administran a los participantes en la dosis, frecuencia, vía de administración y duración según lo establece el protocolo.
- g) No usados, vencidos o que no hayan cumplido las condiciones e almacenamiento han sido devueltos al patrocinador o destruidos adecuadamente, si correspondiese.

9.7 Los inspectores deberán revisar los registros de recepción y distribución del producto en investigación y el comparador para verificar:

- a) La identidad de los productos.

- b) *El ciclo de distribución de los productos, en función de las fechas de recepción, entrega y devolución; identidad del producto, números de lotes, fechas de vencimiento y cantidades.*
- c) *Concordancia entre las planillas de contabilidad, los documentos fuente y los formularios de registro de datos clínicos.*

9.8 *En la historia clínica de cada sujeto enrolado, se deberá indicar:*

- a) *Procedencia de sujeto, es decir si es derivado desde otra institución o es paciente del investigador principal o secundario, describiendo de qué manera llegó a participar al estudio.*
- b) *Ficha clínica foliada.*
- c) *Acreditar la identidad de sujeto a través de fotocopia de identidad o certificado de nacimiento. En el caso que no sea posible disponer de dichos documentos, el investigador deberá declarar en la ficha clínica la verificación de la identidad y fecha de nacimiento de sujeto con la cédula de identidad.*
- d) *Indicar en detalle el proceso de consentimiento informado al sujeto.*
- e) *Revisión de los criterios de inclusión y exclusión.*
- f) *Indicar el número de medicación o kit administrado al sujeto.*
- g) *Registrar procedimientos realizados en cada visita realizada por el sujeto al centro.*
- h) *Registrar llamados telefónicos realizados al sujeto.*
- i) *Indicar resultados de exámenes médicos firmados por investigador principal o secundario y además, adjuntarlos.*

## **10. Acta de Inspección**

10.1 *Al finalizar la inspección, los inspectores elaborarán un acta en el centro, en la que se deberá constar las observaciones y hallazgos resueltos y no resueltos durante la inspección.*

10.2 *El acta de inspección deberá ser redactada en forma clara y objetiva, y las observaciones deberán respetar los requisitos establecidos en la presente Guía.*

10.3 *El acta de inspección deberá ser firmada en tres originales por el investigador y/o por un investigador secundario, por los inspectores y por el representante del patrocinador. Un original se le entregará al investigador, otro al representante del patrocinador y el tercer original quedará en poder de los inspectores y será adjuntado al expediente del estudio inspeccionado en ANAMED.*

## **11. Informe de inspección**

11.1 *Los inspectores deberán elaborar un informe de inspección en formato electrónico y papel con una descripción clara y objetiva de los hallazgos de la inspección, basada en el acta de inspección, hallazgos en el centro y copias de la documentación del centro.*

11.2 *En el informe de inspección deben constar las observaciones realizadas durante la inspección y describir en detalle la naturaleza y el alcance de la inspección y las respuestas brindadas por las partes a los inspectores de manera ordenada.*

11.3 *El informe de inspección deberá ser acompañado de un oficio ordinario en el cual se debe concluir con una propuesta de resultado de inspección y de las medidas que se estimen procedentes según tal resultado.*

11.4 *El informe de inspección acompañado de su oficio, estarán disponibles para el patrocinador, en un plazo de 20 días hábiles a contar del siguiente día en que fue realizada la inspección.*

11.5 Copias del Oficio Ordinario informando los hallazgos de la inspección, serán enviadas al Comité de Ética respectivo, Oficina de Bioética del Ministerio de Salud y al Director del centro en que se realiza el ensayo clínico.

## 12. Resultado de la Inspección

12.1 De acuerdo a la naturaleza de los hallazgos, se clasificarán en hallazgos de carácter "Leve, Moderado o Grave", para posteriormente determinar una categoría de resultado de la inspección:

-Hallazgos Leves: son hallazgos de tipo administrativos, dependiendo de la documentación inspeccionada.

-Hallazgos Moderados: involucran problemas en el manejo (almacenamiento, contabilidad, dispensación) de la medicación del estudio, desviaciones de protocolo, entre otros, que no afectan la seguridad e integridad de los sujetos en investigación.

-Hallazgos Graves: se relacionan con faltas serias del investigador o equipo del centro en el manejo del producto en investigación, violaciones importantes del protocolo, proceso de consentimiento informado, entre otros, que afecten la salud y/o seguridad de los sujetos del ensayo clínico.

12.2 Los hallazgos podrán ser leves, moderados y/o graves, los que en conjunto determinarán el resultado de la inspección, y los pasos a seguir. El resultado de la inspección será comunicado por el ISP al patrocinador (o su representante) a través del oficio ordinario correspondiente. Los resultados de una Inspección son los siguientes:

a) Ninguna Acción Indicada (NAI): No se encontraron condiciones o prácticas objetables en el transcurso de la inspección, o la relevancia de las condiciones objetables documentadas y encontradas no justifican una mayor acción por parte de ANAMED del ISP o de los Comités Ético-Científicos.

b) Indicación de Acción Voluntaria (IAV): Se observaron condiciones o prácticas objetables, pero a juicio de ANAMED del ISP, los Comités Ético-Científicos no requieren tomar o recomendar alguna acción mayor (asesoría, administrativa o judicial) porque las condiciones objetables no cumplen con el umbral para una acción mayor (por ej.: violaciones regulatorias descubiertas durante la inspección son pocas y no impactan seriamente la seguridad de los sujetos o integridad de los datos).

c) Indicación de Acción Oficial (IAO): La naturaleza de los hallazgos que originan esta indicación, se relacionan con problemas graves en la protección de la seguridad y salud de los sujetos participantes del ensayo clínico, abarcando violaciones serias al protocolo del estudio y manejo del producto en investigación, lo cual requiere de acciones por parte del Comité de Ética respectivo y del ISP. En este último caso, la autorización de importación/fabricación/uso del medicamento en investigación se suspenderá o revocará, a petición justificada del Comité Ético-Científico involucrado, o cuando el ISP se haya formado la convicción mediante una visita inspectiva de que el manejo del medicamento no cumple con lo señalado en el protocolo ni las Buenas Prácticas Clínicas, y que su administración pone en riesgo la seguridad, bienestar y derechos del paciente.

c)1.-Específicamente, una IAO se constituye cuando las violaciones descubiertas durante la inspección son repetidas (en uno o más estudios) o deliberadas (una acción intencionada que no implica necesariamente un conocimiento de que se trata de una violación de la ley, siempre que haya alguna percepción de delito o descuido imprudente para riesgos evidentes o conocidos), y/o involucran sometimiento de información falsa al Comité Ético-Científico, a la Agencia Regulatoria o al patrocinador en algún reporte requerido. Las violaciones descubiertas son

*significativas/serias y/o numerosas, y el alcance, severidad o patrón de violación(es) da apoyo a la conclusión de que:*

- a) Los sujetos bajo el cuidado del investigador han sido expuestos a un riesgo no razonable y significativo de enfermedad o daño, o*
- b) Los derechos de los sujetos han estado seriamente comprometidos, o*
- c) La integridad de los datos o fiabilidad está o ha estado comprometida.*

*c)2.- Una vez que se determina como resultado de inspección una IAO, información adicional (por ej., hallazgos de inspección previos, correspondencia, u otra información sobre el investigador) se puede aportar para que ANAMED del ISP y/o el Comité Ético-Científico determine alguna medida definitiva.*

*c)3.-De acuerdo a una IAO, el investigador deberá comprometerse por escrito ante el Comité Ético-Científico correspondiente a implementar las acciones correctivas que se le indiquen. Luego se le permitirá reiniciar o iniciar, según corresponda, la incorporación de hasta tres participantes. Una nueva inspección deberá verificar el cumplimiento del compromiso.*

*c)4.-En el caso de una IAO, el Comité Ético-Científico podrá adoptar una o más de las siguientes medidas definitivas, de manera simultánea o consecutiva, luego de evaluar el informe de inspección y la recomendación de la Jefatura de ANAMED del ISP:*

- a) Suspensión temporal o definitiva del reclutamiento del estudio en el centro;*
- b) Suspensión temporal o definitiva del estudio inspeccionado en el centro;*
- c) Suspensión parcial o la totalidad de los estudios realizados por ese patrocinador y/o con ese equipo de investigación;*
- d) Suspensión del estudio inspeccionado en todos los centros del país;*
- e) Indicación al patrocinador de intensificación del monitoreo en el centro;*
- f) Indicación al patrocinador de cambio de investigador en el centro;*
- g) Indicación al patrocinador de rechazar los datos generados en el centro;*

*c)5.-Toda decisión del Comité Ético-Científico, deberá ser puesta en conocimiento a este Instituto.*

*12.3 Después de determinar como resultado de una inspección a un centro determinado, NAI, IAV o IAO, los pasos administrativos a seguir son:*

*a) NAI: Oficio Ordinario de Jefatura de Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, indicando los hallazgos que originan el resultado de la inspección y solicitando se informen las medidas adoptadas por el investigador y/o patrocinador, estableciendo plazo de respuesta de 10 días hábiles luego de notificado el solicitante.*

*b) IAV: Oficio Ordinario de Jefatura de Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, estableciendo plazo de respuesta de 10 días hábiles luego de notificado el solicitante, para la implementación de cambios.*

*c) IAO: Oficio Ordinario de Jefatura de Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, estableciendo plazo de respuesta de 5 días hábiles luego de notificado el solicitante, para la implementación de cambios.*

*Para los tres resultados de una inspección determinada, además de enviar un Oficio Ordinario al solicitante, se emitirá un Oficio Ordinario dirigido al Presidente del Comité Ético-Científico correspondiente, informando los hallazgos y el resultado de la inspección (incluyendo una copia del Informe de Inspección), con copia al Jefe de la Oficina de Bioética del Ministerio de Salud y al Director del centro respectivo.*

*En el caso de omisión por parte del investigador de lo solicitado en las letras b) y c), el Jefe (a) del Departamento ANAMED del ISP, enviará un oficio al presidente del Comité de Ética de*

Investigación que autorizó el estudio y a la jefatura de la Oficina Bioética del MINSAL, proponiendo una de las acciones descritas en la letra c)4 del punto 12.2. Cuando el hallazgo afecta directamente el manejo del medicamento, dependiendo de la gravedad del hecho, se procederá a retirar el medicamento por parte de inspectores de ANMED del ISP y/o la Jefatura de ANAMED del ISP, emitirá un Oficio dirigido al MINSAL proponiendo la cancelación de la autorización de importación o fabricación y uso del medicamento afectado.


12.4 La respuesta al oficio de solicitud de aclaración de hallazgos de la visita inspectiva será revisada y analizada. Si es satisfactoria se archivará en el expediente de inspección del ensayo autorizado y se emitirá un correo electrónico con el siguiente título como materia: "recepción satisfactoria y conformidad con las medidas tomadas", dirigido al solicitante. Si la respuesta es incompleta, el inspector líder enviará correo electrónico al solicitante, pidiendo completar la información en 5 días hábiles, respuesta que puede ser enviada a través de correo electrónico. En caso de no ser satisfactoria la respuesta, se emitirá un oficio en el que se solicitará nuevamente corregir lo pendiente en un plazo de 5 días hábiles, y en caso de hacer omisión a lo requerido, afectando la seguridad e integridad de los sujetos en investigación, se procederá a tomar las acciones regulatorias definidas anteriormente como medidas definitivas.

#### **BIBLIOGRAFÍA.**

1. Buenas Prácticas Clínicas, Documento de las Américas, República Dominicana 2005, OPS/OMS.
2. Circular Nº 04/2009. Aclara y actualiza los requisitos y condiciones de autorizaciones de uso de productos farmacéuticos sin registro sanitario para fines de investigación científica y sus modificaciones. 20 de Abril de 2009. Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, Instituto de Salud Pública de Chile
3. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (WMA). Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, versión 59ª Asamblea General de la WMA, Seúl, Octubre de 2008.
4. Decreto Fuerza de Ley Nº114 del 22 de noviembre de 2010. Aprueba Reglamento de la Ley 20.120.
5. Directiva 2001/20/EC de la Unión Europea, por el que se regulan ensayos clínicos con medicamentos.
6. Disposición 6677/10. Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica. ANMAT, Argentina.
7. Guía Tripartita Armonizada de la Conferencia Internacional de Armonización. Lineamientos para la Buena Práctica Clínica, 10 de junio de 1996.
8. International ethical guidelines for biomedical research involving human research subjects, 1993. Geneva: CIOMS.
9. Investigación clínica farmacológica en pediatría: Consentimiento informado y asentimiento, ¿Qué lugar tiene la voluntad del paciente pediátrico? Arch. argent. pediatr 2005; 103(2) / 135. Dres. Patricia C. Cardoso y Pablo D. Calabró.
10. La Conducta en los ensayos clínicos; Federación Mundial de Hemofilia, Serie de Artículos Ocasionales, (3) Julio 2001 [www.wfh.org](http://www.wfh.org). Erik Berntorp, MD, PhD.

11. *Ley 20.120. Sobre la Investigación Científica en el Ser Humano, su Genoma, y Prohíbe la Clonación Humana. 7 de Septiembre de 2006. Ministerio de Salud de Chile.*
12. *Ley 19.628. Protección de datos de carácter personal. 18 de Agosto de 1999, última modificación Ley 19812 del 13 de Junio de 2002. Ministerio Secretaría General de la Presidencia de Chile.*
13. *Ley 19.880. Establece bases de los procedimientos administrativos que rigen los actos de los órganos de la administración del estado. 22 de Mayo de 2003. Ministerio Secretaría General de la Presidencia de Chile.*
14. *Norma Técnica N° 57. Regulación de la ejecución de ensayos clínicos que utilizan productos farmacéuticos en seres humanos. 4 de Junio de 2001. Ministerio de Salud de Chile.*
15. *Real Decreto 223/2004, de 6 de Febrero, por el que se Regulan los Ensayos Clínicos con Medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, España.*
16. *Reglamento de la Ley N° 20.120/2011.*
17. *Resolución Exenta Refundida 334/2011. Crea el Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, Determina su Estructura Interna y Delega Facultades y Establece Orden de Subrogación que Indica. Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, Instituto de Salud Pública de Chile.*
18. *Resolución Exenta Refundida 335/2011. Determina la estructura orgánica del Instituto de Salud Pública de Chile. Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, Instituto de Salud Pública de Chile.*
19. *Resolución 441/2012: Establece y actualiza el proceso de notificación de eventos adversos ocurridos en ensayos clínicos que se desarrollan en Chile.*
20. *Revisión de Ensayos Clínicos: Una guía para el Comité de Ética, marzo de 2010. Dr. Johan PE Karlberg.*
21. *Guía de Farmacología Clínica para la República Argentina, Primera edición, 2007. Rio de Janeiro."*

Anótese y comuníquese.

  
**DIRECTORA**  
DRA. PAOLA PIDAL MÉNDEZ  
DIRECTORA (S)  
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Resol. A1/N°567  
19/07/2012

**DISTRIBUCIÓN:**

- Depto. Agencia Nacional de Medicamentos
- Dirección
- Asesoría Jurídica
- Oficina de Partes

  
Transcrito fielmente  
Ministro de fe

26 JUL 2012  
3164