

Resolución 5161 EXENTA

ACTUALIZA GUÍA PARA LA AUTORIZACIÓN Y CONTROL DEL USO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EN INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y DEROGA LAS RESOLUCIONES NÚM. 403 Y 2.263 EXENTAS, AMBAS DE 2015

MINISTERIO DE SALUD; INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA

Fecha Publicación: 07-ENE-2017 | Fecha Promulgación: 30-DIC-2016

Tipo Versión: Única De : 07-ENE-2017

Url Corta: <http://bcn.cl/2f1ok>



ACTUALIZA GUÍA PARA LA AUTORIZACIÓN Y CONTROL DEL USO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EN INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y DEROGA LAS RESOLUCIONES NÚM. 403 Y 2.263 EXENTAS, AMBAS DE 2015

Núm. 5.161 exenta.- Santiago, 30 de diciembre de 2016.

Vistos:

Resolución exenta N° 403, de fecha 5 de febrero de 2015 y resolución exenta N° 2.263, de fecha 8 de julio de 2015, y

Considerando:

Primero: Que, con fecha 5 de febrero de 2015 se dictó resolución exenta N° 403 que "Aprueba Guía para la Autorización y Control del Uso de Productos Farmacéuticos en Investigación Científica", modificada por resolución exenta N° 2.263, de fecha 8 de julio de 2015.

Segundo: Que, el requerimiento de contar con una guía, debidamente actualizada, que dé pautas para la obtención de la autorización de uso de productos farmacéuticos en investigación científica, ya sea que éstos se encuentren sin registro sanitario o que contando con dicha autorización, se pretendan emplear en indicaciones terapéuticas, posologías, vías de administración o en grupos etarios diferentes a aquellos ya autorizados.

Tercero: Que, es necesario que esta actualización de la Guía para la Autorización y Control del Uso de Productos Farmacéuticos en Investigación Científica sea aprobada administrativamente por esta institución; y

Teniendo presente lo dispuesto en los artículos 60 y 61 letra a) del decreto con fuerza de ley N° 1, del año 2005; Código Sanitario; de las Ley N° 19.880 "Establece Bases de los Procedimientos Administrativos que rigen los actos de los Órganos de la Administración del Estado"; Ley N° 20.724 " Modifica el Código Sanitario en Materia de Regulación de Farmacias y Medicamentos"; Ley N° 20.120 "Sobre la Investigación Científica en el Ser Humano, su Genoma, y Prohíbe la Clonación Humana"; Ley N° 20.584 "Regula los Derechos y Deberes que tienen las Personas en Relación con Acciones Vinculadas a su Atención en Salud"; Ley N° 19.628 "Sobre Protección de la Vida Privada"; Ley N° 18.164 "Introduce Modificaciones a la Legislación Aduanera"; Ley N° 20.850 "Crea un sistema de protección financiera para diagnósticos y tratamientos de alto costo y rinde homenaje póstumo a don Luis Ricarte Soto Gallegos"; decreto supremo N° 3, de 2010, del Ministerio de Salud sobre "Aprueba Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano"; decreto supremo N° 114, de 2010, del Ministerio de Salud que "Aprueba Reglamento de la Ley N° 20.120, Sobre la Investigación Científica en el Ser Humano, Su Genoma, y Prohíbe la Clonación Humana" y el decreto N° 101, de 2015, ambos del Ministerio de Salud, y la

resolución N° 1.600, del año 2008, de la Contraloría General de la República;
por lo que dicto la siguiente:

Resolución:

Uno. Apruébase la "Guía para la Autorización y Control del Uso de Productos Farmacéuticos en Investigación Científica", que a continuación se reproduce íntegramente:

"Guía para la Autorización y Control del Uso de Productos Farmacéuticos en Investigación Científica"

I.- DEL USO PROVISIONAL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DESTINADOS A LA INVESTIGACIÓN

1. De la solicitud de autorización y sus etapas

Artículo 1. Requerirán de autorización de uso otorgada por el Instituto de Salud Pública de Chile, en adelante el Instituto, aquellos productos farmacéuticos, cualquiera sea su origen o clase, que se destinen a su uso en investigación clínica, tanto aquellos que no cuenten con registro sanitario o que contando con dicha autorización, se pretendan emplear en indicaciones terapéuticas, posologías, vías de administración o en grupos etarios diferentes a aquellos ya autorizados.

Todo ensayo clínico farmacológico, para realizarse en Chile y que requiere autorización del Instituto de Salud Pública de Chile, deberá contar con el informe favorable del Comité Ético Científico acreditado ante el cual se presenta.

El Instituto de Salud Pública de Chile realizará la revisión científica en base al "Protocolo", "Manual del Investigador" y "Certificaciones" que acrediten la calidad del producto farmacéutico.

La aprobación o rechazo del uso provisional del medicamento en investigación y por consiguiente del ensayo clínico farmacológico, se establecerá mediante resolución fundada dictada por el Director del Instituto de Salud Pública de Chile, en la cual constará el Comité Ético Científico que realizó la revisión ética del ensayo clínico.

El Director del establecimiento donde se realizará el ensayo clínico, no podrá autorizarlo, sin previo cumplimiento de las exigencias antes señaladas.

La fabricación o importación de productos farmacéuticos destinados a su uso en investigaciones científicas, se encuentran sometidas a la regulación nacional, ya sea que el protocolo de estudio que los incluye se ejecute en el territorio nacional o en el extranjero.

Artículo 2. Junto a la solicitud de autorización, se acompañarán los siguientes antecedentes:

1. Los del Protocolo de ensayo clínico en idioma inglés y castellano, según corresponda, en los que incorporan:

1.1 El Proyecto o Protocolo del ensayo clínico.

1.2 El manual del investigador en idiomas inglés y castellano.

1.3 El Formulario de Consentimiento Informado (FCI), debidamente aprobado por un Comité Ético Científico acreditado.

1.4 Formulario de Asentimiento (si corresponde), debidamente aprobado por un

Comité Ético Científico acreditado.

1.4 Proyecto de Rotulado Gráfico del Producto a investigarse, conforme a los requisitos de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para productos farmacéuticos destinados a su uso en investigaciones científicas en seres humanos y al formato de cegamiento del protocolo, según proceda.

1.5 El plazo tentativo requerido para la ejecución del estudio, y

1.6 La cantidad total del o de los productos farmacéuticos a emplear en él, incluyendo los placebos, si corresponde.

2. Informe Favorable para la ejecución del Ensayo clínico, emitido por un Comité Ético Científico acreditado.

3. Indicación de si el producto farmacéutico será importado o fabricado en el país.

4. Copia de la(s) resolución(es) de autorización(es) sanitaria(s) de los establecimientos que participarán del ensayo, en las etapas de fabricación y/o importación, almacenamiento, distribución, uso y ensayos clínicos, según corresponda.

4.1 En el caso de los laboratorios clínicos, además de cumplir con la regulación sanitaria que les afecta, deberán cumplir con la Norma NCh/ISO 15.189 de Buenas Prácticas de Laboratorio o participar en los Programas de Evaluación Externa de la Calidad del Instituto de Salud Pública de Chile o estar acreditados por una entidad acreditada para estos efectos por la Superintendencia de Salud. En el caso de laboratorios extranjeros, estos deberán aportar adicionalmente un certificado que acredite el cumplimiento de las normas, otorgado por la autoridad regulatoria del país de procedencia.

5. Declaración del patrocinador de que las pruebas preclínicas se han realizado según los lineamientos de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) preclínicas.

6. Documento o Certificado de análisis de lote y especificaciones de producto terminado para producto en investigación.

7. Documento o Certificado de análisis de lote y especificaciones de producto terminado para producto farmacéutico con registro sanitario en el país o en el extranjero (comparador o medicación del estudio).

8. En el caso de productos farmacéuticos importados, se deberá adjuntar certificado oficial emitido por la autoridad sanitaria competente del país donde se sitúa el o los establecimientos productores, que acredite que el fabricante extranjero está debidamente autorizado en su país; que cumple con las buenas prácticas de manufactura, de acuerdo a las recomendaciones de la OMS, señalando las áreas de producción o tipo de productos que se encuentra autorizado a fabricar; u otro documento que acredite el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, debidamente legalizado o apostillado, si corresponde.

8.1 Tratándose de productos biológicos, se deberá adjuntar un resumen del proceso de manufactura y un informe de éste relacionado con la seguridad del producto y la forma en la que se asegura que el producto terminado esté libre de agentes contaminantes que puedan afectar la salud del paciente.

8.2 En el caso de hemoderivados o principios activos provenientes de sangre humana se deberán señalar los procedimientos empleados para garantizar al máximo la ausencia de agentes potencialmente patógenos:

8.2.1 Método de fraccionamiento del plasma.

8.2.2 Determinación de antígenos de superficie de los virus de Hepatitis B, C e Inmunodeficiencia Humana (VIH).

8.2.3 Métodos de inactivación de contaminantes infecciosos que pueda contener el material de partida.

9. Declaración simple del solicitante indicando que toda la información

entregada corresponde a la realidad.

Artículo 3. La solicitud deberá presentarse en los formularios autorizados por el Instituto y ser suscrita por el Director Técnico o el Representante Técnico del patrocinador, según corresponda, acreditando su condición, o por el representante de una Organización de Investigación por Contrato (OIC o CRO), en el caso que se le hayan delegado una o más labores y funciones relacionadas con el estudio clínico, debiendo adjuntar los documentos relacionados con su personería y el correspondiente contrato con el patrocinador, todos debidamente legalizados, o apostillados, según sea el caso.

Los requirentes deberán ingresar su solicitud en un expediente único, electrónico y debidamente foliado; acompañando todos los documentos señalados precedentemente o, en su defecto, los motivos por los cuales se considera que no le es aplicable el requisito específico de que se trate. Sin perjuicio de lo anterior, nada obsta para que el interesado inicie su procedimiento manualmente.

En todas las solicitudes y antecedentes constará la expresión de la fecha de presentación, otorgándose un número de referencia para su ingreso y seguimiento, pagando el arancel correspondiente. Sin embargo, previa petición del interesado, en los términos de la letra f) del artículo 9° del Código Sanitario, el Director del Instituto podrá, si estima procedente, rebajar o eximir del pago del arancel correspondiente.

Artículo 4. Las notificaciones serán por escrito, mediante carta certificada dirigida al domicilio que el interesado hubiese designado en su primera presentación o con posterioridad.

Las notificaciones por carta certificada se entenderán practicadas a contar del tercer día siguiente a su recepción de oficina de correo que corresponda.

Asimismo, las notificaciones podrán, previa solicitud del interesado, practicarse por correo electrónico, informado por el requirente en su primera presentación, o con posterioridad.

Las notificaciones también podrán realizarse ante este Instituto, si el interesado se apersonare a recibirla, firmando en el expediente la debida recepción. Si este requiriere copia del acto o resolución que se notifica, se le dará en el mismo momento, sin más trámite.

Artículo 5. De ser favorable la evaluación practicada se otorgará la autorización solicitada mediante la dictación de una resolución, la que será notificada y se referirá a lo menos a los siguientes puntos:

1. Identificación del producto farmacéutico sometido a investigación científica.
2. Denominación del Ensayo Clínico aprobado, la cual deberá incluir la Fase Clínica de investigación correspondiente.
3. Individualización del Patrocinador y/o CRO/OIC, incluyendo su domicilio, según corresponda.
4. Individualización de los establecimientos y entidades que participan del estudio.
5. Plazo tentativo de ejecución del estudio.
6. Cantidad total del o de los productos a emplear en el estudio y su condición de importados o fabricados en el país.
7. Obligaciones a las que queda sujeto el Patrocinador y la OIC/CRO, si corresponde.
8. Informar al Instituto de Salud Pública de Chile las sospechas de reacciones o eventos adversos a medicamentos, acontecidos durante la ejecución del respectivo protocolo de estudio clínico.
9. Remitir "Informes Periódicos de Seguridad de Productos Farmacéuticos usados en Investigación Clínica (IPSI; en inglés DSUR, Development Safety Update Report),

entregando información de seguridad de un medicamento cuyo uso clínico se investiga y que, entre varios elementos, contiene información de eventos adversos acontecidos durante la ejecución del protocolo de investigación correspondiente, así como una evaluación científica al respecto.

10. Cumplir en todo momento con las prescripciones del protocolo cuya ejecución se ha autorizado y con las Buenas Prácticas Clínicas; en lo que corresponda.

11. Acceder a las inspecciones en terreno que puedan ser realizadas por el Instituto y que están destinadas a la verificación del cumplimiento de la autorización, de las Buenas Prácticas Clínicas y de la normativa nacional vigente.

12. Notificar las desviaciones de ensayos clínicos ocurridas en Chile, cuando son consideradas Críticas¹ o Mayores². Todas las desviaciones, ya sean las consideradas Leves, Críticas y Mayores, se incluirán en el Informe Periódico anual del ensayo clínico.

13. Notificar cambios de orden administrativo relacionados con la ejecución del estudio clínico, y no incorporados en las menciones que más adelante se indican.

14. Remitir informe de cierre anticipado o, en su defecto, informe final al término del ensayo clínico. En el caso de los estudios que se realicen en más de un país, se deberán incluir además los antecedentes relacionados con la ejecución del estudio en el extranjero.

15. Otras indicaciones que sean pertinentes de acuerdo al protocolo aprobado.

16. En anexo timbrado, que se considerará como una parte integral de la resolución, se incluirá una copia del proyecto de rotulado gráfico del producto, si correspondiere.

1 Desviaciones de ensayos críticas: son aquellas que afectan/hayan afectado adversamente los derechos, seguridad o bienestar de los sujetos y/o la calidad e integridad de los datos).

2 Desviaciones de ensayos mayores: son aquellas que pudieran afectar/haber afectado adversamente los derechos, seguridad o bienestar de los sujetos y/o la calidad e integridad de los datos).

Artículo 6. El Departamento Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto mantendrá un archivo, electrónico o físico, de las autorizaciones de uso provisional otorgadas, adjuntando además copia de los siguientes documentos, cuya evaluación dio origen a la autorización respectiva: Protocolo de Ensayo Clínico, Manual del Investigador, Formulario de Consentimiento Informado y Proyecto de Rotulado gráfico.

Artículo 7. En el evento que la evaluación practicada recomendare la denegación de la autorización basada en:

1. Cuestiones conexas o accesorias: éstas serán puestas en conocimiento del solicitante para que formule las alegaciones que estime pertinente, decidiendo el Instituto sobre ellas en la resolución final.

2. Antecedentes insuficientes para asegurar un riesgo/beneficio para el sujeto participante; evidencias de que no se han planificado todas las acciones para minimizar los riesgos y proteger el bienestar y la autonomía del sujeto participante, se notificará al interesado con el fin de que subsane los reparos y de ser así, se concederá la autorización. En el evento que tales nuevos antecedentes no fueren presentados o fueren nuevamente evaluados como insuficientes, el Instituto procederá a dictar la resolución fundada que así lo establezca y que determine la denegación a la autorización requerida, la que será notificada al solicitante.

Artículo 8. Durante la tramitación de la autorización de uso provisional, y en cuanto no haya recaído resolución definitiva, quien tenga la calidad de interesado, en conformidad a la ley N° 19.880, podrá aducir alegaciones y aportar

documentos u otros elementos de juicio para que sean considerados como antecedentes en la evaluación respectiva.

Artículo 9. Una vez concedida o denegada la autorización de uso provisional, la resolución respectiva quedará disponible en el sitio electrónico oficial del Instituto y su copia será remitida a la Oficina de Bioética de la Subsecretaría de Salud Pública.

2. De la vigencia de la autorización

Artículo 10. La autorización de uso de un producto farmacéutico en un ensayo clínico tendrá una vigencia de 1 año contado desde la notificación de la correspondiente resolución. Dicha autorización no se entenderá prorrogada automáticamente.

Artículo 11. El plazo de autorización para la ejecución del ensayo clínico podrá extenderse por igual período de tiempo, previa solicitud del interesado, actualizando los antecedentes requeridos para la autorización y expresados en los párrafos anteriores, además de un informe del estado de avance del Ensayo Clínico, debiendo señalar:

1. Fecha de aprobación del Protocolo por parte del CEC.
2. Número de resolución y fecha de autorización del ensayo clínico emitida por el Instituto.
3. Fecha de inicio del estudio en cada centro de investigación.
4. Número de sujetos seleccionados, enrolados y/o aleatorizados en el ensayo; así como informe respecto de las fallas en la selección y el retiro de participantes del mismo.
5. Informe de eventos adversos serios presentados durante el desarrollo del protocolo.
6. Desviaciones/violaciones vistas durante la ejecución del protocolo.
7. Cantidad total del producto farmacéutico empleado en el estudio, así como la cantidad total de producto fabricado o importado.
8. Otras evaluaciones y/o comentarios relacionados con la ejecución del ensayo.
9. Fundamentos del requerimiento de ampliar la vigencia de la autorización emitida.

Asimismo, previo a la solicitud de extensión de la autorización, el interesado deberá:

1. Pagar el arancel correspondiente a la autorización que se requiere.
2. Superar las observaciones formuladas a consecuencia de hallazgos observados en las visitas en terreno que haya realizado el Instituto en el ejercicio de sus funciones.

La resolución de extensión deberá consignar los mismos aspectos que aquellos establecidos para la resolución inicial, descrita en los artículos anteriores.

La extensión de la autorización deberá ser denegada si se constata el incumplimiento de algunas de las obligaciones que corresponden al titular de la autorización.

Artículo 12. Toda autorización de uso provisional podrá ser cancelada de oficio, a petición de un CEC o por denuncia de otros interesados, previa comprobación de alguna infracción a las disposiciones de la normativa vigente, especialmente cuando concurra alguna de las siguientes causales:

1. Se compruebe la ocurrencia de:

1.1. Ejecución de Protocolos de investigación, sin cumplir con las disposiciones de la normativa vigente y los procedimientos del caso; si la gravedad lo amerita.

1.2 Incumplimiento de los deberes de confidencialidad respecto de los datos personales a los cuales haya tenido acceso con ocasión de la ejecución de un protocolo.

2. Exista certeza que los datos suministrados en la solicitud de autorización son falsos.

Artículo 13. La cancelación de una autorización de uso provisional deberá ser determinada por el Instituto mediante una resolución fundada que será notificada al Patrocinador y/o CRO/OIC, correspondiente, al Presidente del CEC respectivo y al director del o de los establecimientos donde se ejecute el ensayo clínico.

En el mismo acto administrativo se deberán señalar las acciones a la que quedará obligado el patrocinador y/o CRO/OIC, las que podrán referirse a la adecuada recolección, destrucción o desnaturalización, cuando así lo determine el Instituto, de la unidades del producto farmacéutico, que se encuentren almacenadas en sus dependencias, en los Centros de Investigación y de aquellas distribuidas.

Asimismo, la resolución que determine la cancelación de un ensayo clínico deberá ser informada a la Subsecretaría de Salud Pública y a la Secretaría Regional Ministerial de Salud que acreditó el CEC correspondiente, para que en el ámbito de sus competencias, ejerza las acciones que en cada caso procedan.

3. De las modificaciones de la autorización

Artículo 14. Por resolución fundada del Instituto, a petición del titular, podrán modificarse alguna de las condiciones bajo las cuales se otorgó la autorización de uso provisional de que trata este procedimiento. Estas podrán ser las siguientes:

1. Enmienda al protocolo del ensayo clínico, que no implique la modificación de datos administrativos, debiendo adjuntar el respectivo informe favorable del CEC correspondiente.

2. Ampliación de la cantidad de producto(s) farmacéutico(s) previamente a fabricar y/o importar. Adjuntando certificación de BPM.

3. Modificaciones relacionadas con la forma farmacéutica y concentración por unidad de dosis, del producto farmacéutico incluido en el protocolo, debiendo adjuntar las respectivas certificaciones de BPM.

4. Cambio o incorporación de establecimientos que participarán del ensayo, en las etapas de importación, almacenamiento y/o distribución, adjuntando las respectivas autorizaciones sanitarias.

5. Cambio o ampliación del fabricante o procedencia del producto sometido a investigación, debiendo adjuntar las respectivas certificaciones de BPM.

6. Transferencia de la titularidad de la autorización de uso de productos farmacéuticos en el protocolo ya autorizado, adjuntando los antecedentes correspondientes y el instrumento donde consta la delegación de responsabilidades otorgado por el patrocinador del estudio.

Cualquier otra modificación relativa a la información administrativa, deberán ser notificadas al Instituto, para su conocimiento y acciones pertinentes. Dentro de dichas modificaciones, podrían incluirse las siguientes:

1. Alteración de datos administrativos relacionados con la individualización del Patrocinador, la OIC/CRO o los investigadores.

2. Ajustes en la formulación del(los) producto(s) de investigación o del(los)

producto(s) comparador(es) durante el desarrollo clínico, adjuntando los estudios de estabilidad y biodisponibilidad correspondientes.

3. Actualización del Manual del Investigador. Adjuntando nuevo Manual del Investigador actualizado.

4. Incorporación de nuevo centro o establecimiento de investigación. Adjuntando la aprobación/opinión favorable del Comité Ético Científico y el documento de consentimiento informado.

5. Apertura de nuevo centro (visita de inicio o comienzo de actividades de enrolamiento).

6. Transferencia de la titularidad de la autorización de uso de productos farmacéuticos en el protocolo ya autorizado, adjuntando los antecedentes de revocación y nueva delegación de responsabilidad otorgada por el patrocinador del estudio.

7. Informe de avance del estudio clínico (adjuntando carta de notificación al CEC respectivo).

8. Cierre del estudio clínico en el país, indicando un informe resumen por cada centro, y la cantidad final de productos farmacéuticos importados y/o fabricados, utilizados, no utilizados y destruidos (si aplica).

Artículo 15. Las solicitudes de modificación de la autorización serán presentadas ante el Instituto, adjuntando los antecedentes que en cada caso se indicaron y aquellos que el requirente estime pertinentes para respaldar lo solicitado. El Instituto accederá o no, mediante resolución fundada.

Si ocurre que durante la evaluación de la solicitud de modificación y los antecedentes suministrados, se verifica la insuficiencia de los mismos para respaldar lo solicitado, deberá notificarse al usuario tal situación, señalando específicamente las objeciones y los antecedentes que deben agregarse para superarlas.

4. De las obligaciones de los titulares de una autorización de uso provisional

Artículo 16. Los patrocinadores y las OIC/CRO, en lo que corresponda, son responsables ante la autoridad sanitaria de:

1. Respetar y hacer cumplir las condiciones de autorización contempladas en la respectiva resolución de autorización, sus anexos y las demás obligaciones que señalan las leyes N° 20.120, N° 20.584 y N° 20.724, sus reglamentos y complementos.

2. Cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura para productos farmacéuticos destinados a su uso en investigaciones científicas en seres humanos, o en su defecto, velar por su adecuado cumplimiento en los casos en que la fabricación sea encargada a un tercero por el Patrocinador.

3. Solicitar al Instituto las autorizaciones de internación, uso y disposición, de acuerdo a la reglamentación vigente.

4. Conducir el protocolo de ensayo clínico con apego a las normas de Buenas Prácticas Clínicas de la ICH y de acuerdo a la reglamentación vigente.

5. Guardar y hacer guardar la confidencialidad de la información relacionada con las personas que participan en la investigación, respetando en todo momento las disposiciones de las leyes N° 19.628, N° 20.120 y N° 20.584, sin perjuicio de las notificaciones que dicha entidad deba realizar al Instituto de Salud Pública.

6. Comunicar de inmediato al Instituto de Salud Pública de Chile la ocurrencia de eventos adversos serios o sospechas de reacciones adversas a medicamentos acontecidos durante la ejecución de un estudio clínico en el cual se utilicen productos sujetos a su control.

7. Remitir "Informes Periódicos de Seguridad de Productos Farmacéuticos usados en Investigación Clínica" (IPSI.) o Development Safety Update Report (DSUR), entregando información de seguridad de un medicamento cuyo uso clínico se investiga

y que, entre varios elementos, contiene información de eventos adversos acontecidos durante la ejecución del protocolo de investigación correspondiente, así como una evaluación científica a su respecto.

8. Acceder a las inspecciones en terreno que puedan ser realizadas por el Instituto y que están destinadas a la verificación del cumplimiento de la autorización de las Buenas Prácticas Clínicas y de la normativa nacional vigente.

9. Notificar la apertura y cierre de centros de investigación, en el plazo de 15 días hábiles desde su conocimiento.

10. Notificar, en el plazo de 15 días hábiles desde su conocimiento, las desviaciones de ensayos clínicos ocurridas en Chile, cuando son consideradas Críticas o Mayores, en formulario respectivo. Todas las desviaciones, ya sean las consideradas Leves, Críticas y Mayores, se incluirán en el Informe Periódico anual del ensayo clínico.

11. Remitir al Instituto los siguientes informes:

11.1 Informe Periódico: Una vez al año, desde la apertura del centro, adjuntando el(los) Informe(s) del Investigador dirigido al CEC respectivo, con la siguiente información:

11.1.1 Fecha de aprobación del protocolo por el CEC respectivo para el(los) centro(s),

11.1.2 Fecha de apertura (inicio) del centro,

11.1.3 Número de sujetos seleccionados, enrolados, aleatorizados, así como falla de selección y retirados (si aplica),

11.1.4 Eventos adversos serios ocurridos en el centro, así como desviaciones/violaciones de protocolo, y

11.1.5 Cualquier otra información anexa relacionada al producto en investigación (almacenamiento, estabilidad, etiquetado, etc.). Esta información también puede venir incluida en el Informe del Investigador dirigida al CEC respectivo.

Cuando la duración del ensayo sea inferior a un año, sólo se notificará al término del estudio el Informe Final Nacional.

11.2. Informe Final Nacional: El que deberá presentarse al ISP por el patrocinador u OIC una vez concluida la ejecución del ensayo clínico en el último centro de investigación adjuntando copias de las cartas de cierre del estudio del investigador principal dirigidas al CEC respectivo, por cada centro participante. El informe debe señalar:

11.2.1 Fecha de aprobación del protocolo por el CEC respectivo para el(los) centro(s).

11.2.2 Fecha de inicio del estudio en cada centro de investigación.

11.2.3 Número de sujetos seleccionados, enrolados, aleatorizados, falla de selección y retirados (si aplica).

11.2.4 Eventos adversos serios presentados.

11.2.5 Desviaciones/violaciones de protocolo (si aplica).

11.2.6 Cantidad total de medicación del estudio importada (si aplica), usada, no usada y destruida (si aplica).

11.2.7 Comentarios adicionales.

11.3 Informe Final Internacional: Una vez concluida la ejecución del ensayo clínico en todos los centros, incluyendo los internacionales, el Patrocinador u OIC deberá presentar al Instituto el Informe Final Internacional, el cual deberá incluir los resultados finales y las conclusiones del estudio.

12. Informar, si aconteciese, la finalización anticipada del ensayo, incluyendo un informe con los datos clínicos obtenidos hasta el momento de su conclusión, así como los motivos de ésta, y en su caso, las medidas adoptadas en relación con los sujetos participantes en el ensayo clínico.

13. Actualizar, si corresponde, los datos contenidos en la resolución de autorización, en los términos expuestos en el párrafo que trata de sus modificaciones y las obligaciones de su titular.

14. Comunicar al Instituto los cambios en su información administrativa.

15. Notificar cambios significativos en la formulación del(los) producto(s) de investigación o del (los) producto(s) comparador(es) durante el desarrollo clínico. En este caso, los resultados de cualquier estudio adicional del(los) producto(s) formulado(s) necesarios para evaluar si estos cambios alterarían significativamente el perfil farmacocinético del producto, deberán estar disponibles antes de utilizar la nueva formulación en estudios clínicos y serán notificados al ISP.

16. Las demás que señalen las leyes y reglamentos que regulen su accionar.

II.- DE LA IMPORTACIÓN E INTERNACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DESTINADOS A INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

Artículo 17. Para la internación de productos farmacéuticos destinados a investigaciones científicas se deberá solicitar un Certificado de Destinación Aduanera al Instituto, debiendo adjuntar los antecedentes pertinentes, en el que se señalará el material internado, su cantidad y su naturaleza, así como la ruta y medio de transporte para efectuar su traslado desde los recintos aduaneros a un establecimiento autorizado para ello. Asimismo, se indicará la resolución de autorización de uso provisional del producto farmacéutico destinado a su uso en ensayos clínicos.

El Instituto deberá pronunciarse respecto de la solicitud que se alude en el inciso anterior, dentro del plazo de 3 días hábiles contados desde la fecha de presentación de la petición y, en caso de rechazo, deberá hacerlo por resolución fundada.

Las Secretarías Regionales Ministeriales de Salud podrán otorgar Certificados de Destinación Aduanera, en los términos y condiciones que indiquen los convenios que hayan suscrito con el Instituto de Salud Pública.

Artículo 18. Para cursar cualquier destinación aduanera de productos farmacéuticos, el interesado deberá presentar al Servicio Nacional de Aduanas el certificado emitido por el Instituto de Salud Pública.

Una vez concluida la tramitación del certificado de destinación aduanera y retirados los productos de los recintos primarios de Aduana, ellos quedarán depositados bajo la responsabilidad del consignatario, quien no podrá usar, consumir, vender, ceder o disponer de ellos a ningún título, sin obtener el visto bueno del Instituto otorgando su autorización de uso y disposición, negándola o fijando un período de seguridad, debiendo practicar los controles sanitarios correspondientes antes de su distribución.

Dicha autorización será solicitada al Instituto de Salud Pública a través de medios electrónicos, o físicos oficiales, adjuntando la documentación relativa a la importación (factura, documento de embarque), la certificación de destinación aduanera y el protocolo de análisis de control de calidad del país productor o, en su defecto, el protocolo de análisis realizado en el país, si correspondiese y cualquier otro antecedente requerido por el Instituto, de acuerdo al tipo de mercancía importada. La autorización deberá emitirse dentro del plazo de 3 días hábiles contados desde la fecha en que el interesado comunique a la autoridad el ingreso de los productos al establecimiento de depósito.

El otorgamiento de la autorización de uso y disposición, no eximirá a los solicitantes de la obligación de cumplir paralelamente con los demás requisitos legales, reglamentarios o administrativos que se exijan para autorizar el uso provisional de un producto, como asimismo de la observancia de los derechos de terceros establecidos por la legislación.

En todo caso, la bodega o establecimiento de almacenamiento declarados por el importador deberá contar con la autorización correspondiente.

III.- DE LA AUTORIZACIÓN DE LOS ESTABLECIMIENTOS QUE MANUFACTURAN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DESTINADOS A LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Artículo 19. La fabricación en el país de productos farmacéuticos destinados a su uso en investigaciones científicas, corresponderá exclusivamente a los laboratorios farmacéuticos regulados y autorizados por el Instituto de Salud Pública de Chile.

La autorización, control y fiscalización, así como la certificación, en su caso, de los laboratorios de producción farmacéutica, acondicionadores y de control de calidad que participen de la manufactura de medicamentos destinados a ensayos clínicos se realizará en la forma y condiciones determinadas en el decreto supremo N° 3 de 2010, del Ministerio de Salud y aprobatorio del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, con especial atención al cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura para productos farmacéuticos destinados a su uso en investigaciones científicas en seres humanos, que contiene aspectos específicos de la fabricación de productos de investigación; en todo lo demás, son aplicables las Normas de Buenas Prácticas de Manufactura aprobadas mediante el decreto exento N° 159 de 2013, del Ministerio de Salud o en aquella que la reemplace.

IV.- DE LA EXPORTACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DESTINADOS A LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Artículo 20. Cada exportación de productos farmacéuticos destinados a la investigación científica deberá ser notificada al Instituto, acompañándose los certificados de calidad correspondientes, e indicándose al menos la siguiente información:

1. Nombre del producto (denominación, forma farmacéutica y dosis o concentración).
2. Presentación, cantidad y número del o de los lotes del producto.
3. Destino de la exportación.
4. Número de autorización sanitaria de la fabricación o importación de medicamentos destinados a investigación científica, según corresponda.
5. En el caso de producto importado se deberá indicar el número de autorización de uso y disposición, señalando que serán destinados a la exportación.

El Instituto deberá emitir una resolución dejando constancia de la recepción de la notificación de exportación de un producto farmacéutico destinado a la investigación científica, para ser presentada a la Aduana.

Artículo 21. Los productos farmacéuticos destinados a la investigación que sean exportados deberán ser envasados, almacenados y transportados de manera apropiada a su naturaleza.

V.- DE CONTROL

Artículo 22. El Instituto podrá controlar el adecuado empleo de un producto farmacéutico destinado a su uso en ensayos clínicos, en los términos de la autorización que haya emitido, para lo cual podrá inspeccionar la ejecución adecuada del protocolo de ensayo clínico, la cual además deberá ajustarse a lo estipulado en la normativa nacional vigente y las Buenas Prácticas Clínicas de la

ICH, para lo cual deberá emplear el instrumento incluido en el Anexo N° 1 referido a "Pauta de Evaluación Cumplimiento Buenas Prácticas Clínicas" del presente documento.

Asimismo, el Instituto podrá inspeccionar los establecimientos donde se fabriquen o manufacturen productos farmacéuticos destinados a su uso en investigaciones científicas, de acuerdo a lo autorizado y de conformidad con las Buenas Prácticas de Manufactura aprobadas para este efecto, para lo cual deberá emplear el instrumento incluido en el Anexo N° 2 "Pauta de Evaluación Cumplimiento Buenas Prácticas de Manufactura" del presente documento.

Dos. Derógase la resolución exenta N° 403, de fecha 5 de febrero de 2015 que "Aprueba Guía para la Autorización y Control del Uso de Productos Farmacéuticos en Investigación Científica", así como resolución exenta N° 2.263, de fecha 8 de julio de 2015, ambas del Instituto de Salud Pública de Chile.

Anótese, comuníquese y publíquese en el Diario Oficial.- Alex Figueroa Muñoz, Director (T y P), Instituto de Salud Pública de Chile.

ANEXO N° 1: PAUTA DE EVALUACIÓN CUMPLIMIENTO BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

Establézcase que la verificación del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas se realizará en los siguientes términos:

1. La autorización de fabricación, importación y uso de productos farmacéuticos en investigación para la ejecución de estudios clínicos, de acuerdo al protocolo aprobado y a las Buenas Prácticas Clínicas, podrá ser fiscalizada por funcionarios del Instituto en cualquier momento, entendiéndose facultados para requerir cualquier antecedente adicional, en el contexto de sus competencias legales.
2. Todo ensayo clínico que se realice en territorio nacional y que use medicamentos con o sin registro sanitario debe ser conducido de acuerdo a las Buenas Prácticas Clínicas, y Guía de Inspección de Estudios Clínicos Farmacológicos elaborado por el Departamento Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile.
3. El Instituto verificará la aplicación de esta normativa a través de las correspondientes inspecciones.
4. Las inspecciones serán llevadas a cabo por inspectores debidamente calificados y designados para tal efecto en sitios relacionados con la conducción de los ensayos clínicos:
 - 4.1. Centro o centros en los que se lleve a cabo el ensayo clínico.
 - 4.2. Instalaciones del patrocinador/OIC, en lo que le corresponda.
 - 4.3. Cualquier otro sitio en que se administre, almacene y/o distribuya el producto en investigación.
5. Los objetivos principales de las inspecciones de cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas serán:
 - 5.1. Verificar que se han protegido los derechos, el bienestar y la seguridad de los sujetos que participan en los ensayos clínicos.
 - 5.2. 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.
 - 5.3. Garantizar la calidad de los ensayos clínicos que se realicen en centros asistenciales públicos y privados, de acuerdo a la normativa vigente y a las Buenas Prácticas Clínicas.

ANEXO N° 2: PAUTA DE EVALUACIÓN CUMPLIMIENTO BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA

Todos los productos farmacéuticos de uso humano fabricados o importados en y a Chile, incluidos los medicamentos destinados a la exportación, deben producirse de conformidad con los principios y directrices de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). Dichos requerimientos son extensivos inclusive sobre aquellos productos farmacéuticos destinados a su uso en investigaciones científicas en seres humanos o investigación clínica, en la búsqueda de acreditar su calidad, en lo que proceda.

La aplicación de los principios de BPM a la preparación de productos farmacéuticos destinados a la investigación es necesaria por varias razones:

1. Asegurar la consistencia entre y dentro de los lotes de los productos en investigación.
2. Asegurar la consistencia entre los productos en investigación y los productos comerciales futuros.
3. Proteger a los sujetos enrolados en un estudio clínico de los efectos de una potencial mala calidad del medicamento, como consecuencia de errores en la fabricación (por omisión de pasos críticos, tales como la esterilización; por contaminación o contaminación cruzada; por mezclas, errores de rotulado; etc.), o bien, de materias primas y componentes de calidad inadecuada.
4. Mantener la trazabilidad y documentar todos los cambios en los procesos de fabricación.

Las BPM para productos farmacéuticos destinados a su uso en investigaciones científicas en seres humanos están orientadas específicamente a aquellas prácticas de fabricación que pueden ser diferentes para un producto en investigación, manufacturado sin un protocolo de rutina, el que puede estar caracterizado en forma incompleta durante las etapas iniciales del desarrollo clínico; así como también, para recalcar aspectos que son específicos de la fabricación de productos de investigación; en todo lo demás son aplicables las Normas de Buena Manufactura aprobadas mediante el decreto N° 159 de 2013, del Ministerio de Salud o en aquella que la reemplace.

El cumplimiento de estas normas será fiscalizado por inspectores del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto, debidamente entrenados y calificados para ello, atendiendo especialmente los siguientes aspectos:

I. Responsabilidades en el manejo y almacenamiento de los productos farmacéuticos en el centro de investigación.

El manejo de los medicamentos del ensayo, que incluye el abastecimiento, el control, y la calidad de los medicamentos de la investigación o del placebo o cuando corresponda del comparador, es responsabilidad conjunta del patrocinador y del investigador.

1. El patrocinador deberá determinar, para el(los) producto(s) en investigación, los rangos de temperatura, humedad y medidas (por ejemplo, protegido de la luz), tiempos de almacenamiento aceptables, líquidos reconstituyentes y procedimientos y equipos para infusión si lo hubiera. El patrocinador debe informar a todas las partes involucradas (por ejemplo, monitores, investigadores, farmacéuticos, distribuidores) de estas determinaciones.
2. El (los) producto(s) en investigación deberá(n) envasarse para prevenir su contaminación o deterioro durante su transporte y almacenamiento.
3. En estudios clínicos, el sistema de codificación para el (los) producto(s) en investigación deberá incluir un mecanismo que permita una rápida identificación del (los) producto(s) en caso de una emergencia médica.
4. Si se realizan cambios significativos en la formulación del (los) producto(s) de investigación o del (los) producto(s) comparador(es) durante el

desarrollo clínico, los resultados de cualquier estudio adicional del (de los) producto(s) formulado(s) (por ejemplo, estabilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad) necesarios para evaluar si estos cambios alterarían significativamente el perfil farmacocinético del producto, deberán estar disponibles antes de utilizar la nueva formulación en estudios clínicos y se deberán notificar al ISP.

5. La responsabilidad de llevar la contabilidad del (los) producto(s) en investigación recae en el investigador. Cuando sea requerido, el investigador podrá delegar la contabilidad del (de los) producto(s) en investigación, en el centro donde se realiza el estudio, a un farmacéutico o a otro profesional del área de la salud que esté bajo la supervisión del investigador y que haya sido debidamente entrenado.

6. El investigador y/o su delegado, deberá mantener los registros de entrega del producto al sitio del estudio, el inventario en el centro, el uso en cada sujeto y la devolución al patrocinador o disposición alterna del (de los) medicamento(s) sin visar. Estos registros deben incluir fechas, cantidades, números de lote/serie, fechas de caducidad (si aplicara) y los números de código único asignados al (a los) producto(s) en investigación y a los sujetos del estudio.

7. Los investigadores deben mantener los registros que documenten que se les proporcionó a los sujetos, las dosis especificadas por el protocolo y conciliar todas las cantidades de producto en investigación que recibió del patrocinador.

8. El investigador debe asegurarse de que el (los) producto(s) en investigación se use(n) solamente de acuerdo con el protocolo aprobado. El investigador o una persona designada por el investigador debe explicar el uso correcto del(los) producto(s) en investigación a cada sujeto y debe verificar, en intervalos apropiados para el estudio, que cada sujeto esté siguiendo las instrucciones en forma correcta.

II. Etiquetado.

El etiquetado de los medicamentos en investigación deberá garantizar la protección del sujeto y la trazabilidad, permitir la identificación del producto y el ensayo, así como facilitar el uso correcto del medicamento en investigación.

A continuación se señalará la información mínima a incluir en los rótulos de los productos; salvo que su ausencia esté debidamente justificada:

1. Nombre, dirección y teléfono del patrocinador o de la organización de investigación por contrato o del investigador (del principal contacto para informar sobre el producto, el ensayo clínico y forma de actuación ante un desenmascaramiento de urgencia);

2. Forma farmacéutica, vía de administración, número de unidades y, en el caso de ensayos abiertos, nombre/identificación del medicamento y su concentración o potencia;

3. Número de lote y/o código para identificar el contenido y la operación de envasado;

4. N° Protocolo;

5. Número de identificación del sujeto del ensayo/número de tratamiento y cuando proceda, número de la visita;

6. Nombre del investigador (si no se incluye en el apartado a.)

7. Instrucciones para el uso (puede hacerse referencia al prospecto u otro documento informativo dirigido al sujeto del ensayo o a la persona que administre el producto);

8. La frase: "Exclusivamente para uso en ensayo clínico" o una advertencia similar;

9. Condiciones de conservación;

10. Período de validez (fecha límite para el uso del producto), fecha de caducidad o fecha de re-análisis, según corresponda; todo dispuesto en formato mes/año y de forma que se evite toda ambigüedad;

11. La frase: "Manténgase fuera del alcance de los niños", excepto cuando el

producto vaya a administrarse y utilizarse sólo en hospital.

La dirección y teléfono del contacto principal para informar sobre el producto, el ensayo clínico y el desenmascarado por emergencia, no es necesario que se indiquen en el rótulo, siempre y cuando al sujeto se le haya entregado previamente un prospecto o tarjeta con esos datos y se le haya informado convenientemente de la necesidad de llevarlo siempre consigo, durante el tiempo que dure su participación en el ensayo clínico.

Las instrucciones deben figurar en idioma castellano. La información debe aparecer en el envase primario y secundario, excepto cuando el tamaño del envase primario no permite poner toda la información, como en el caso del blíster o ampolla. En estos casos, debe señalarse la siguiente información mínima:

1. Nombre del patrocinador, de la organización de investigación por contrato o del investigador.
2. Vía de administración (esta indicación puede excluirse en formas farmacéuticas sólidas orales), y en el caso de ensayos abiertos, nombre o identificación del producto y concentración o potencia, según corresponda.
3. Número de lote y/o código para identificar el contenido y la operación de envasado.

En caso de ampliación de la fecha de uso o período de validez del producto empleado en una investigación clínica, se fijará un rótulo adicional al medicamento en cuestión con la nueva fecha de uso y el número de lote y/o código para identificar el contenido y la operación de envasado. Se podrá ocultar la fecha de uso anterior por razones de control de calidad, pero no el número de lote o código original. Este rotulado adicional debe quedar reflejado en la documentación del ensayo y en los registros de los lotes, debiendo ser justificado en los mismos documentos.

III. Suministro.

1. El patrocinador es responsable de suministrar al investigador/institución el(los) producto(s) en investigación.
2. El patrocinador no deberá suministrar el (los) producto(s) en investigación al investigador hasta que el patrocinador obtenga toda la documentación requerida (aprobación/opinión favorable del CEC y autorización del ISP).
3. El patrocinador deberá asegurarse de que los procedimientos escritos que ha dispuesto para la ejecución del estudio incluyan instrucciones que indiquen que el investigador debe seguir para el manejo y almacenamiento del(los) producto(s) en investigación para el estudio y su documentación.
4. Los procedimientos deben asegurar la recepción adecuada y segura, además de incluir aspectos asociados al manejo, almacenamiento, entrega, recolección de producto no usado por los sujetos y la devolución del producto de investigación no usado al patrocinador (o disposición alternativa si fuese autorizada por el patrocinador).

IV. Código de aleatorización.

Deben existir procedimientos que describan la generación, seguridad, distribución, manipulación y conservación del código de asignación aleatoria utilizado en el envasado de los medicamentos en investigación, así como los mecanismos de decodificación. Se deben conservar los registros adecuados de los códigos de aleatorización.

El sistema de codificación debe permitir la determinación sin retardo, en una situación de emergencia, de la identidad del producto del tratamiento actual recibido por el sujeto en forma individual.

V. Procesos de asignación aleatoria y apertura del estudio ciego.

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 en forma expedita al patrocinador cualquier rompimiento prematuro del código (por ejemplo, rompimiento accidental, rompimiento por un evento adverso serio) del producto(s) en investigación.

VI. Retiros.

El Patrocinador, en coordinación con el fabricante o importador, si es diferente, debe disponer de procedimientos que permitan recuperar los medicamentos en investigación y documentar dicha acción. El investigador debe tener presente sus obligaciones en el procedimiento de retiro.

El Patrocinador implementará un procedimiento para que puedan identificarse con rapidez los productos enmascarados y garantizará que la identidad del producto enmascarado solo se revele en caso necesario.

El Patrocinador debe asegurarse de que el proveedor de un producto de comparación u otra medicación, que vaya a usarse en el ensayo clínico, dispone de un sistema que permita comunicar al patrocinador, la necesidad del retiro del producto suministrado.

VII. Devoluciones.

Los medicamentos en investigación deben devolverse en condiciones aceptables y definidas por el Patrocinador, especificadas en procedimientos escritos y aprobadas por el personal autorizado.

Los medicamentos en investigación devueltos deben identificarse claramente y conservarse en una zona dedicada, adecuadamente controlada. Debe conservarse un inventario documentado de los medicamentos devueltos.

VIII. Destrucción.

El patrocinador o a quien éste delegue funciones (OIC) es el responsable de la destrucción de los medicamentos en investigación no utilizados y/o devueltos. Por tanto, los medicamentos en investigación deben destruirse solo con la autorización previa, por escrito, del patrocinador/OIC en establecimientos autorizados para ello por la autoridad correspondiente y cumpliendo los demás requerimientos regulatorios del caso.

Para cada centro y período de ensayo, el patrocinador o en quien delegue éste, debe llevar un registro y verificar que se correspondan las cantidades de productos entregadas, utilizadas y recuperadas. Sólo se destruirán los medicamentos en investigación no utilizados en un determinado centro y período, cuando se haya investigado, estudiado, explicado convenientemente y aceptado cualquier objeción. Se debe llevar un registro de las operaciones de destrucción, de tal manera que puedan justificarse. El registro quedará en poder del patrocinador/OIC y de las autoridades correspondientes.

Cuando se realice la destrucción de los medicamentos en investigación, se dará al patrocinador un certificado con la fecha de destrucción o recibo de dicha acción. En estos documentos deben quedar claramente identificados, para permitir la trazabilidad, hasta los números de lotes y/o los números de los pacientes implicados, así como las cantidades reales destruidas. Asimismo, se deberá cumplir con todos los requerimientos regulatorios del caso, incluyendo las autorizaciones y/o notificaciones a la autoridad correspondiente.

ANEXO N° 3: ABREVIATURAS

ANAMED: Departamento Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud

Pública de Chile.

B.P.C.: Buenas Prácticas Clínicas.

B.P.M.: Buenas Prácticas de Manufactura.

B.P.L.: Buenas Prácticas de Laboratorio.

C.E.C.: Comité Ético Científico.

C.R.O. (O.I.C.): Contract Research Organization (Organización de Investigación por Contrato).

F.C.I.: Formulario de Consentimiento Informado.

I.C.H.: International Conference on Harmonisation (Conferencia Internacional de Armonización).

I.S.P.: Instituto de Salud Pública de Chile.

MINSAL: Ministerio de Salud

O.M.S.: Organización Mundial de la Salud.

P.N.I.: Programa Nacional de Inmunizaciones".