



DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE DISPOSITIVOS MÉDICOS, ANDIM

GUÍA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS EN HUMANOS. BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS.

Septiembre 2025. PRIMERA EDICIÓN

GUÍA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE
DE DISPOSITIVOS MÉDICOS

AUTORES

Regina Pezoa Reyes
Instituto de Salud Pública de Chile

Luis Chávez Marambio
Pontificia Universidad Católica de Chile

Johanna Valderas Durán
Instituto de Salud Pública de Chile

COMISIÓN REVISORA

Josée Hansen
Banco Interamericano de Desarrollo

Janepsy Díaz Tito
Instituto de Salud Pública de Chile

María Cecilia López Gutiérrez
Instituto de Salud Pública de Chile

REVISORES MESA TRABAJO INV. CLÍNICA - ANDIM

Asociación de CRO's de CHILE (CROS)

Asociación de Dispositivos Médicos de Chile, ADIMECH

Asociación de Proveedores de la Industria de la Salud, APIS AG.

Asociación Industrial de Laboratorios Farmacéuticos

Cámara Nacional de Laboratorios.

Cámara de la industria Óptica de Chile

Pro Salud Chile: Asociación gremial multisectorial

Sociedad Científica de Dispositivos Médicos, SCDM

Guía de Investigación Clínica de Dispositivos Médicos en Humanos. Buenas Prácticas Clínicas

Tabla de Contenidos

PREÁMBULO.....5

ABREVIACIONES6

1. Introducción:.....7

2. Alcance:.....7

3. Definiciones8

4. Resumen de los Principios de Buena Práctica Clínica.20

5. Necesidad de realizar investigaciones clínicas de DM en seres humanos.21

5.1 ¿Cuándo se debería realizar una investigación Clínica? 21

5.2. Aspectos clave para establecer la necesidad de investigaciones clínicas 22

5.3. Tipos de Investigaciones clínicas en humanos versus etapas de desarrollo del DM. 24

6. Consideraciones éticas26

6.1. Generalidades..... 26

6.2. Influencia o incitación inapropiada..... 26

6.3. Indemnización y asistencia sanitaria adicional 26

6.4. Registro en la Base de Datos de acceso público 27

6.5. Responsabilidades 27

6.6. Comunicaciones con el CEC 27

6.6.1. Generalidades..... 27

6.6.2. Presentación inicial al CEC..... 27

6.6.3. Información a obtener del CEC 28

6.6.4. Comunicación continuada con el CEC 28

6.6.5. Información continuada a obtener del CEC..... 28

6.7. Poblaciones vulnerables..... 29

6.8. Consentimiento Informado, CI..... 29

6.8.1. Generalidades..... 29

6.8.2. Proceso de obtención del consentimiento informado, CI..... 29

6.8.3. Circunstancias especiales para el Consentimiento Informado 30

6.8.3.1. Generalidades 30

6.8.3.2. Sujetos que necesitan representantes legalmente autorizados..... 30

6.8.3.3. Sujeto incapaz de leer o escribir 30

6.8.3.4. Tratamientos urgentes 30

6.8.4. Información a entregar al sujeto: 31

6.8.5. Firma del consentimiento informado 33

6.8.6.	Información nueva.....	33
7.	Planificación de la investigación clínica.....	33
7.1.	Generalidades.....	33
7.2.	Gestión del Riesgo	34
7.2.1.	Generalidades.....	34
7.2.2.	DMI, incluyendo los riesgos del procedimiento clínico y su revelación	34
7.2.3.	Proceso de investigación clínica.....	34
7.3.	Justificación para el diseño de la investigación clínica.....	35
7.4.	Plan de Investigación Clínica [PIC]	36
7.5.	Manual del Investigador [MI]	36
7.6.	Cuaderno de Recogida de Datos [CRD]	36
7.7.	Plan de monitoreo	37
7.8.	Selección del establecimiento de investigación	38
7.9.	Contratos	38
7.10.	Rotulado de un DM para investigación clínica	38
7.11.	Comité de monitoreo de datos (CMD).....	39
8.	Ejecución de la investigación clínica	40
8.1.	Generalidades.....	40
8.2.	Iniciación del establecimiento de investigación.....	40
8.3.	Monitoreo del establecimiento de investigación.....	40
a)	Monitoreo <i>in situ</i>	40
b)	Monitoreo remoto:	41
8.4.	Eventos adversos y deficiencias del DM	41
8.4.1.	Señales que requieren acción inmediata.....	41
8.4.2.	Eventos adverso.....	41
8.4.3.	Deficiencias del DM	44
8.4.4.	Proceso de determinación del riesgo para los riesgos potenciales inaceptables	44
8.5.	Documentos y documentación de la investigación clínica	46
8.5.1.	Modificaciones.....	46
8.5.2.	Diario de identificación de los sujetos	47
8.5.3.	Documentos fuente.....	47
8.6.	Integrantes adicionales del equipo del establecimiento de investigación.....	47
8.7.	Privacidad del sujeto y confidencialidad de los datos	47
8.8.	Control de documentos y datos	47
8.8.1.	Trazabilidad de documentos y datos	47
8.8.2.	Registro de datos	48
8.8.3.	Sistemas de datos clínicos electrónicos	48
8.9.	Contabilización del DM en investigación.....	49
8.10.	Contabilización de los sujetos	50
8.11.	Auditoría	50
9.	Suspensión, finalización y cierre final de la investigación clínica	51

9.1. Momento en que concluye la investigación clínica..... 51

9.2. Suspensión o finalización anticipada de la investigación clínica 51

9.2.1. Procedimiento para la suspensión o interrupción anticipada 51

9.2.2. Procedimiento para reanudar la investigación clínica después de una suspensión temporal 52

9.3. Cierre Final de rutina 52

9.4. Informe de la investigación clínica..... 52

9.5. Determinación del riesgo y conclusiones 53

9.6. Retención de Documentos 53

10. Responsabilidades del patrocinador.....54

10.1. Gestión de la calidad clínica 54

10.2. Planificación y ejecución de la investigación clínica 54

10.2.1. Selección y formación del personal clínico 54

10.2.2. Preparación de documentos y materiales 55

10.2.3. Ejecución de la investigación clínica 56

10.2.4. Monitoreo 57

10.2.5. Evaluación e Informe de Seguridad 59

10.2.6. Cierre final de la investigación clínica..... 60

10.3. Externalización de obligaciones y funciones 60

10.4. Comunicación con el Instituto..... 61

11. Responsabilidades del investigador responsable61

11.1. Generalidades..... 61

11.2. Cualificación del investigador responsable 61

11.3. Cualificación del establecimiento de investigación..... 62

11.4. Comunicación con el CEC..... 62

11.5. Proceso de consentimiento informado 63

11.6. Cumplimiento del PIC..... 63

11.7. Atención médica de los sujetos..... 64

11.8. Informe de seguridad 64

12. Bibliografía consultada.....65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36



GUÍA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE
DE DISPOSITIVOS MÉDICOS

BORRADOR

37 **PREÁMBULO**

38

39 El Instituto de Salud Pública de Chile, en adelante el Instituto, ha desarrollado guías técnicas para
40 apoyar a los usuarios en el conocimiento y aplicación de principios y prácticas regulatorias acordes
41 con el modelo regulatorio global para los dispositivos médicos, para favorecer la implementación
42 de una regulación acorde al estado del arte internacional. En consecuencia, se pueden aceptar
43 enfoques alternativos a los principios y prácticas descritos en este documento-guía, siempre que
44 estén respaldados por una justificación científico-técnica adecuada. Los enfoques alternativos se
45 pueden discutir con los profesionales del Departamento Agencia Nacional de Dispositivos Médicos,
46 ANDIM, para evitar la eventualidad de que eventualmente no se cumplan requisitos legales o
47 reglamentarios que puedan aplicar en su oportunidad.

48

49 Esta guía se debe leer junto con las secciones pertinentes de otros documentos normativo-
50 regulatorios tales como: Código Sanitario D.F.L. N° 725/1967 de MINSAL (versión actualizada),
51 especialmente títulos IV y V ; Ley 19.628/1999 “Sobre protección de la vida privada”; Ley N°
52 20.584/12 “Regula los derechos y deberes que tienen las personas en relación con acciones
53 vinculadas a su atención en salud”; Ley N° 20.850/2015 “Crea un sistema de protección financiera
54 para diagnósticos y tratamientos de alto costo y rinde homenaje póstumo a Don Luis Ricarte Soto”;
55 Ley N°20.120/2006 de MINSAL "Sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma y
56 prohíbe la clonación humana"; Decreto Supremo N°114/2010 de MINSAL “Aprueba Reglamento de
57 la Ley N°20.120” de MINSAL. Además, se recomienda leer junto con la Resolución exenta 499/2020
58 del Instituto de Salud Pública de Chile que aprueba la “Guía de Evaluación Clínica de Dispositivos
59 Médicos” y las guías del Instituto de Salud Pública de Chile que sean de utilidad, tales como: “Guía
60 de Principios Esenciales de Seguridad y Desempeño de Dispositivos Médicos y Dispositivos Médicos
61 de Diagnóstico in vitro”; “Guía para la Clasificación de Dispositivos Médicos según Riesgo”, “Guía de
62 Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y Transporte de DM, incluidos los DMDIV” y
63 “Guía de Recomendación de Buenas Prácticas de Fabricación de DM incluidos los DMDIV”, en su
64 versión actualizada.

67

68 **ABREVIACIONES**

69

CEC	:	Comité Ético-Científico
CI	:	Consentimiento Informado
CMD	:	Comité de Monitoreo de Datos
CMEIS	:	Comisión Ministerial de Ética de la Investigación en Salud
CRD	:	Cuaderno de Recogida de Datos
CV	:	Currículo Vitae
DM	:	Dispositivo Médico
DMI		Dispositivo Médico en Investigación
ANDIM	:	Departamento de Dispositivos Médicos
DMDIV	:	Dispositivo Médico de Diagnóstico <i>in vitro</i>
FCI	:	Formulario de Consentimiento Informado
IDU	:	Instrucciones de Uso
MI	:	Manual del Investigador
MINSAL	:	Ministerio de Salud
OIC	:	Organización de Investigación por Contrato
PIC	:	Plan de Investigación Clínica

70

1. Introducción:

La investigación clínica en seres humanos debe estar diseñada de manera tal que permita recopilar información necesaria para disponer de evidencia que responda a las preguntas planteadas y promover el conocimiento científico. Por lo tanto, es necesario que la investigación clínica se realice utilizando diseños experimentales apropiados para obtener datos válidos, sin exponer a las personas a riesgos innecesarios.

Es importante distinguir entre las investigaciones clínicas y el uso de un dispositivo médico en un paciente individual como parte de la práctica clínica. El uso de un DM no registrado en un paciente individual, como parte de la atención clínica del paciente, se debe realizar utilizando las disposiciones legales vigentes.

2. Alcance:

Esta guía tiene como objetivo central entregar orientación técnica a los fabricantes de dispositivos médicos, patrocinadores, organizaciones de investigación por contrato, comités éticos-científicos, investigadores y establecimientos (centros) de investigación clínica para realizar la investigación clínica de un dispositivo médico.

Dada la gran diversidad de dispositivos médicos y de sus riesgos asociados, este documento no pretende proporcionar una guía integral para las investigaciones clínicas de dispositivos médicos específicos.

Por otra parte, es importante destacar que esta guía no aplica a los dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro*.

3. Definiciones

Para los propósitos de esta guía, se aplican los términos y definiciones siguientes:

3.1. Acceso Directo o Libre Acceso:

Autorización para examinar, analizar, verificar y reproducir cualquier registro e informe para la evaluación de la ejecución de un ensayo clínico. Quienes cuenten con autorización para el libre acceso deberán tomar todas las precauciones razonables para mantener la confidencialidad de la identidad de los sujetos, su estado de salud y demás datos sensibles, así como de la información de propiedad del patrocinador, debiendo sujetarse a las disposiciones contenidas en las leyes N°19.628, N° 20.120 y N° 20.850.

3.2. Aleatorización:

Proceso de asignar sujetos al grupo del DM en investigación o a los grupos de control, utilizando un método estadístico reconocido establecido que implica un elemento de probabilidad para determinar la asignación imprevisible con objeto de reducir el sesgo.

3.3. Amenaza grave para la salud:

Señal causada por cualquier evento adverso o “deficiencia del dispositivo médico” que indica un riesgo de muerte o un deterioro grave para la salud de los “sujetos”, usuarios u otras personas, y que requiere acción correctora inmediata para otros sujetos, usuarios u otras personas.

Nota 1: Esto incluiría eventos que son de una naturaleza significativa e inesperada, tal que generen alarma como un peligro para la salud potencialmente grave o la posibilidad de que se produzcan muertes múltiples en intervalos de tiempo cortos.

3.4. Aseguramiento de la Calidad:

Acciones planificadas y sistemáticas que se establecen para garantizar que la “investigación clínica” se efectúa, y que los datos se generan, documentan (registran) y notifican de acuerdo con este documento y con él [los] requisito[s] reglamentario[s] aplicable[s].

3.5. Auditoría:

Examen sistemático de las actividades y documentos relacionados con la investigación clínica, efectuada por una o más personas independientes, para determinar si estas actividades y el registro, análisis y notificación exacta de los datos, se realizaron de acuerdo con el PIC, con los procedimientos normalizados de trabajo, con los requisitos de la norma internacional ISO 14155, con este documento y con los requisitos reglamentarios aplicables.

3.6. Beneficio Clínico:

Impacto positivo de un dispositivo médico en la salud de un individuo, el cual es expresado en términos de resultados clínicos significativos, medibles y relevantes para el paciente, incluidos los resultados relacionados con el diagnóstico establecidos por el fabricante.

3.7. Ciego (con enmascaramiento):

Procedimiento en el cual una o más partes de la investigación clínica se mantienen no conocedoras de la(s) asignación(es) del tratamiento.

Nota 1: Simple ciego se refiere normalmente a que el [los] sujeto[s] no conoce[n] la[s] asignación[es] del tratamiento. Doble ciego se refiere normalmente a que el [los] sujeto[s], investigador[es], patrocinador y, en algunos casos los asesores centralizados no conocen la[s] asignación[es] del tratamiento.

Nota 2: Una investigación clínica se denomina “ciega al observador”, si al menos el [los] criterio[s] principal[es] de valoración se evalúa[n] sin que se conozca si se ha utilizado un dispositivo médico en investigación o un comparador para tratar a un sujeto.

3.8. Comisión Ministerial de Ética de la Investigación en Salud, CMEIS:

Comisión de carácter asesor y técnico, cuyo objeto es asesorar a la Subsecretaría de Salud Pública en todas las materias relacionadas con la ética de la investigación científica y con la existencia y funcionamiento de los “Comités Ético Científicos en Chile”.

3.9. Comité de Monitoreo de Datos, CMD [DMC, Data Monitoring Committee]:

Comité independiente, que el patrocinador puede establecer, para evaluar, a intervalos indicados, el progreso de la investigación clínica, los datos de seguridad o el desempeño clínico crítico o los criterios de evaluación de la eficacia y para recomendar al patrocinador si se continúa, suspende, modifica o detiene la investigación clínica.

Nota 1: Para los fines de este documento, el “Comité de Monitoreo de Datos y Seguridad [CMD]”, Consejo de Monitoreo de datos y Seguridad [CMD]” o “Comité Independiente de Monitoreo de Datos [CIMD]”, son sinónimos del CMD.

3.10. Comités Éticos-Científicos, CEC:

Entidades colegiadas, constituidas en instituciones públicas o privadas en conformidad a las normas establecidas en el Reglamento de la Ley N° 20.120 sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma, y prohíbe la clonación humana (Decreto N° 114 de 2010), que tienen por responsabilidad esencial el proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de investigación. Los Comités deberán ser certificados por el Ministerio de Salud. Corresponde a la autoridad superior de la entidad en la que se constituyen, velar por el acceso de sus integrantes a información científica y técnica de las materias relacionadas con ética e investigación biomédica y asegurar el apoyo de recursos necesarios para su debido funcionamiento, en términos de infraestructura e instalaciones que faciliten su trabajo, garanticen la confidencialidad de las materias tratadas, así como de proporcionar el personal de apoyo administrativo y logístico que ello conlleve.

Nota 1: A los efectos de esta guía, “comité ético científico” es sinónimo de “comité ético de investigación clínica”.

Nota 2: Los comités ético científicos que autoricen investigaciones clínicas de DM en el país, deben estar debidamente acreditados mediante un sistema de revisión por pares, que serán escogidos por la Comisión Asesora de Ética de la Investigación en Salud (CMEIS) del Ministerio de Salud de Chile, a partir de un registro formado por los integrantes de los Comités Ético Científicos que se encuentren debidamente certificados.

3.11. Comparador:

Dispositivo médico, terapia (por ejemplo, tratamiento activo, práctica clínica normal), placebo o ausencia de tratamiento, utilizado en el grupo control en una investigación clínica.

3.12. Consentimiento informado, CI:

Documento mediante el cual un individuo confirma voluntariamente su disposición a participar en una investigación clínica de un dispositivo médico particular, después de haber sido informado de todos los aspectos de la investigación que son pertinentes para la decisión de participar.

Nota 1: Este documento acredita y registra la decisión del sujeto de participar como sujeto de un estudio clínico de un dispositivo médico, que en el caso de individuos menores de edad corresponde a sus padres o tutores y que, en el caso de los menores de edad con la capacidad de consentir, **asienten** por escrito su voluntad de participar.

Nota 2: En el caso de individuos incapacitados de expresar su voluntad por escrito, se constituye una autorización o acuerdo por escrito de incluirlo en la investigación clínica, de sus padres o tutores.

3.13. Control de la Calidad:

Técnicas y actividades operacionales emprendidas dentro del sistema de “aseguramiento de la calidad” para verificar que se han cumplido los requisitos para la calidad de las actividades relacionadas con la investigación clínica.

3.14. Control del Riesgo:

Proceso en el que se toman las decisiones y se implementan las medidas mediante las cuales los riesgos se reducen hasta, o se mantienen dentro de niveles especificados (Norma Chilena NCh-ISO 14971:2022).

3.15. Copia Certificada:

Copia (sean cuales fueren los medios utilizados) del registro original que ha sido verificado (es decir utilizando una firma con fecha o mediante la generación utilizando un proceso validado) para tener la misma información, incluyendo los datos que describen el contexto, el contenido, y la estructura, que el original.

3.16. Criterio[s] de Evaluación Principal[es]:

Indicador[es] principal[es] utilizado[s] para proporcionar la evidencia del desempeño clínico, la eficacia o la seguridad en una investigación clínica.

3.17. Criterio[s] de Evaluación secundario[s]:

Indicador[es] utilizados para evaluar los objetivos secundarios de una investigación clínica.

3.18. Cuaderno de recogida de datos, CRD:

Conjunto de documentos impresos, ópticos o electrónicos para cada sujeto en los que se registra la información a notificar al patrocinador, según lo requiera el PIC.

3.19. Datos Clínicos:

Información relativa a la seguridad, el desempeño clínico (funcionamiento) y/o efectividad que se genera a partir del uso clínico de un dispositivo médico y que procede de:

- investigación o investigaciones clínicas del dispositivo médico, previas o posteriores a la comercialización del DM en cuestión.
- investigación o investigaciones clínicas u otros estudios reportados en publicaciones científicas de un dispositivo médicos cuya equivalencia con el producto en cuestión puede demostrarse;
- informes aparecidos en publicaciones científicas con revisión por pares sobre otras experiencias clínicas con el dispositivo médico en cuestión o con un producto cuya equivalencia con aquel puede demostrarse;
- información clínicamente pertinente procedente del seguimiento post-comercialización, en particular el seguimiento clínico post-comercialización;

3.20. Datos fuente:

Corresponden a toda la **información** contenida en los registros originales y en las copias certificadas de los registros originales de los resultados clínicos, así como también a observaciones u otras actividades en una investigación clínica, necesarias para la reconstrucción y evaluación de esta.

Nota 1: Esto incluye datos fuente registrados inicialmente en un formato electrónico.

3.21. Deficiencia del DM:

Inadecuación de un DM con respecto a su identidad, calidad, durabilidad, fiabilidad, seguridad o prestaciones.

Nota 1: Las deficiencias del DM incluyen los fallos de desempeño (funcionamiento), los errores de uso, y la inadecuación de la información suministrada por el fabricante, incluido el rotulado (etiquetado) y las instrucciones de uso.

Nota 2: Esta definición incluye las deficiencias del DM, relacionadas con el “DM en investigación” o el “Comparador”.

3.22. Desempeño (Rendimiento):

Comportamiento de un dispositivo médico y respuesta del [de los] sujeto[s] a ese dispositivo médico en relación con su uso previsto declarados por el fabricante, cuando se aplica correctamente al [a los] sujeto[s] apropiados[s].

En otras palabras, corresponde a la capacidad de un DM, resultante de todos los efectos médicos directos o indirectos derivados de sus características técnicas o funcionales, incluidas sus características de diagnóstico, para alcanzar su finalidad prevista por el fabricante, generando beneficios clínicos para los pacientes, cuando es utilizado conforme al uso previsto por el fabricante.

3.23. Desviación:

Aquel[los] caso[s] en el[los] que no se adhiere[n], intencionalmente o no, los requisitos del PIC.

3.24. Director del Establecimiento (Centro):

Persona que tiene a su cargo la administración superior, dirección, organización y el control del establecimiento donde se desarrolle la investigación.

3.25. Dispositivo médico, DM:

Se entenderá por tal cualquier instrumento, aparato, implemento, máquina, equipo, artefacto, implante, agente reactivo *in vitro* o calibrador, programa informático (*software*), material u otro artículo similar o relacionado, destinado por el fabricante a ser utilizado, solo o en combinación, que reúna copulativamente las siguientes condiciones:

- Que no se trate de las sustancias descritas en los artículos 95 inciso primero, 102 y 106 del Código Sanitario;
- Que no logre su acción principal en o sobre el cuerpo humano por mecanismos farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, aunque pueda ser ayudado en su función por tales mecanismos; y,
- Que su uso previsto en los seres humanos, ya sea por sí mismo o en combinación, refiera a uno o más de los siguientes fines:
 - a) Diagnóstico, prevención, monitoreo, tratamiento o alivio de una enfermedad.
 - b) Diagnóstico, monitoreo, tratamiento, alivio, cura, o compensación de un daño o lesión.
 - c) Investigación, reemplazo, modificación, o soporte de un proceso anatómico o fisiológico.
 - d) Soporte o mantenimiento de la vida.
 - e) Control de la concepción.
 - f) Desinfección de dispositivos médicos.
 - g) Suministro de información para propósitos médicos o diagnósticos a través de un examen *in vitro* de especímenes derivados del cuerpo humano.

3.26. Dispositivo médico en investigación, DMI:

Dispositivo médico cuyo “desempeño clínico”, “eficacia”, o “seguridad” se está evaluando en una investigación clínica.

Nota 1: Esto incluye los DM ya en el mercado, que se están evaluando para utilidades previstas nuevas, en poblaciones nuevas, con materiales nuevos o cambios en su diseño.

Nota 2: Esto incluye los DM ya en el mercado, que se están evaluando para su uso previsto en una investigación clínica post-comercialización [intervencional o no intervencional].

Nota 3: Para los fines de este documento, los términos “Dispositivo médico en investigación” y “Dispositivo en investigación” se utilizan de forma intercambiable.

3.27. Documento fuente:

Documento original o “copia certificada” del **documento** impreso, óptico o electrónico que contiene “datos fuente”.

EJEMPLOS: Registros hospitalarios, registros de contabilización del DM, negativos fotográficos, radiografías, registros mantenidos en el “establecimiento de investigación”, en los laboratorios y en los departamentos médico-técnicos involucrados en la “investigación clínica”.

3.28. Efectividad:

Capacidad de un dispositivo médico para lograr resultados clínicamente significativos en su uso previsto según lo declarado por el fabricante, en circunstancias rutinarias.

3.29. Efecto adverso, al dispositivo médico, EFA-DM:

También llamada “Reacción adversa al DM”. Corresponde a un evento adverso relacionado con el uso de un DM en investigación.

Nota 1: Esta definición incluye eventos adversos que resulten de la insuficiencia o inadecuación de las instrucciones de uso, despliegue, implantación, instalación, forma de uso o de cualquier mal funcionamiento del DM en investigación.

Nota 2: Esta definición incluye cualquier evento adverso que resulte de un error de uso o de uso indebido deliberado del DM en investigación.

Nota 3: Esto incluye el “comparador”, si este es un dispositivo médico.

3.30. Efecto adverso serio al DM, EFAS-DM [Serious Adverse Device Effect]:

Efecto adverso al DM que ha producido cualquier consecuencia característica de un evento adverso serio (grave).

3.31. Efecto adverso serio e inesperado al DM, EFASI-DM: [Unanticipated Serious Adverse Device Effect]

Efecto adverso serio (grave) e inesperado al DM que, por su naturaleza, incidencia, intensidad o consecuencias, no ha sido identificado en la versión actualizada del “Informe de Análisis de Riesgo”.

Nota 1: Un efecto adverso serio y esperado al DM (EFASE-DM) es un efecto adverso que, por su naturaleza, incidencia, intensidad o consecuencias, ha sido identificado en la versión actualizada del “Informe de Análisis de Riesgo”.

3.32. Eficacia:

Obtención de un resultado previsto clínicamente significativo, en una porción definida de la población diana, cuando el DM en investigación se utiliza para sus usos previstos y de acuerdo con sus instrucciones de uso, con el Manual del Investigador y con el PIC, y cuyo resultado se ha determinado basado en evidencia científica documentada.

3.33. Error de uso:

Acción del usuario, o falta de acción del usuario mientras utiliza el “dispositivo médico” que conduce a un resultado diferente al previsto por el fabricante o al esperado por el usuario.

Nota 1: El error de uso incluye la incapacidad del usuario de completar una tarea.

Nota 2: Los errores de uso pueden resultar de una inadecuación entre las características del usuario, interfaz del usuario, tarea o entorno de uso.

Nota 3: Los usuarios podrían ser o no ser conscientes de que se ha producido un error de uso.

Nota 4: Una respuesta fisiológica inesperada del paciente no se considera en sí misma un error de uso.

Nota 5: Un fallo de funcionamiento de un dispositivo médico que causa un resultado inesperado no se considera un error de uso.

3.34. Establecimientos de investigación clínica:

También denominados “Centros de investigación clínica”, corresponden a cualquier institución o lugar en los que se llevan a cabo investigaciones clínicas.

Nota 1: Para los fines de este documento, “establecimiento de investigación” es sinónimo de “lugar de investigación”.

Nota 2: Se incluyen las actividades relacionadas con el reclutamiento de los sujetos participantes o cualquier otra actividad o procedimiento de apoyo a la investigación.

3.35. Evaluación clínica de un dispositivo médico:

Procedimiento sistemático, metodológicamente sólido, empleado para generar, recopilar, evaluar y analizar de forma continua datos clínicos pertenecientes a un dispositivo médico y para evaluar si existe evidencia clínica suficiente para confirmar el cumplimiento de los requisitos esenciales de seguridad y desempeño clínico, cuando el dispositivo se utiliza en concordancia con las instrucciones de uso del fabricante. En casos excepcionales en los que no se requiere una instrucción de uso, la recopilación, el análisis y la evaluación se llevan a cabo teniendo en cuenta las modalidades de uso generalmente reconocidas del dispositivo médico.

3.36. Evento adverso, EA:

También llamado 'Acontecimiento adverso'. Corresponde a un daño no intencionado al paciente, usuario u otra persona, que ocurre en el contexto de uso de un dispositivo médico. Considera cualquier episodio médico no deseado, enfermedad o lesión no prevista, o signos clínicos no deseados (incluyendo los hallazgos de laboratorio anormales) en sujetos, usuarios u otras personas, ya sea que estén o no relacionados con el dispositivo médico en investigación y ya sean previstos o imprevistos. En el contexto de la experiencia clínica, esto solo incluiría los sucesos médicos adversos que puedan estar relacionados con el dispositivo médico.

Nota 1: Esta definición incluye los eventos relacionados con el dispositivo médico en investigación o con el comparador.

Nota 2: Esta definición incluye los eventos relacionados con los procedimientos utilizados.

3.37. Evento adverso serio, EAS [SAE, serious adverse event]:

También definido como 'Evento adverso centinela'. Corresponde a un evento adverso que dio lugar a cualesquiera de los episodios siguientes:

- a) muerte;
- b) deterioro grave del estado de salud del "sujeto", usuario u otras personas, definido mediante uno o más de los siguientes:
 - b.1) Enfermedad o lesión con riesgo de pérdida de la vida, o
 - b.2) Deterioro permanente de una estructura o una función corporal incluyendo enfermedades crónicas, u
 - b.3) Hospitalización del paciente o prolongación de la misma, o
 - b.4) Intervención médica o quirúrgica para evitar una enfermedad o lesión con riesgo de pérdida de la vida o lesión o el deterioro permanente de una estructura corporal o una función corporal.
- c) angustia fetal, muerte fetal o una anomalía congénita o un defecto de nacimiento, incluyendo deterioro físico o mental.

Nota 1: No se considera un evento adverso serio la hospitalización planificada para una condición preexistente, o un procedimiento requerido por el PIC, sin deterioro grave del estado de salud.

3.38. Evidencia clínica:

Corresponde a los datos clínicos y sus respectivas evaluaciones, pertenecientes a un dispositivo médico.

Nota: La evidencia clínica es un componente importante de la documentación técnica de un dispositivo médico que, junto con otra documentación de verificación y validación del diseño, descripción del dispositivo, etiquetado, análisis de riesgos e información de fabricación, es necesaria para permitir que un fabricante demuestre la conformidad con los Principios Esenciales. Debe tener referencias cruzadas con otras partes relevantes de la documentación técnica que inciden en su interpretación.

3.39. Fallo de desempeño:

Incapacidad de un "dispositivo médico en investigación" para funcionar de acuerdo con su uso previsto, cuando se utiliza de acuerdo con sus instrucciones de uso o con el PIC o el MI.

3.40. Grupo de Control:

Grupo de sujetos que recibe el "comparador"

Nota 1: Un grupo de control puede ser concurrente o histórico, o los sujetos pueden actuar como su propio control.

3.41. Hipótesis:

Declaración verificable, que resulta del objetivo de la investigación clínica, para extraer una conclusión sobre este objetivo, basada en un ensayo estadístico, previamente especificado.

Nota 1: La hipótesis principal se formula basada en el “criterio principal de valoración” previamente definido y se utiliza normalmente para calcular el tamaño de la muestra.

3.42. Identificador del DM:

Corresponde a una serie única de números o letras o una combinación de éstos o un código de barra que es asignado al DM por el fabricante y que permite diferenciarlo de DMs similares.

3.43. Independiente:

No involucrado en el desarrollo del DM en investigación o en la realización de una “investigación clínica”, exceptuando sus responsabilidades asignadas específicamente, para evitar el sesgo o un conflicto de intereses.

3.44. Informe de la investigación clínica, IIC:

Documento que describe el diseño, ejecución, análisis estadístico y resultados de una investigación clínica.

3.45. Informe de análisis de riesgo:

Conjunto de datos clínicos y no clínicos sobre un dispositivo médico en investigación, pertinentes para evaluar su estudio en seres humanos. Contiene los resultados del proceso de gestión del riesgo, obtenidos al ejecutar el plan de gestión del riesgo y es una parte importante del archivo de un dispositivo médico. Sirve como documento de alto nivel que proporciona evidencia de que el fabricante se ha asegurado de que el plan de gestión del riesgo se ha cumplido de forma satisfactoria y los resultados confirman que se ha alcanzado el objetivo requerido. Las revisiones posteriores de la ejecución del plan de gestión del riesgo y las actualizaciones del informe de gestión del riesgo pueden ser necesarias durante todo el ciclo de vida del dispositivo médico, como resultado de la ejecución de las actividades de producción y postproducción. Todas estas revisiones se deben incluir en el ‘Archivo de Gestión del Riesgo’ del dispositivo médico.

3.46. Inicio de la investigación clínica

Corresponde a la fecha en que se solicita el consentimiento informado al primer sujeto participante del ensayo clínico.

3.47. Instrucciones de uso:

Información facilitada por el fabricante para informar al usuario sobre el uso previsto de un dispositivo médico, su uso correcto y las precauciones que se deban adoptar.

3.48. Investigación clínica:

Cualquier investigación o estudio sistemático en uno o más sujetos humanos, realizado para evaluar la seguridad, el desempeño clínico, la eficacia y/o la efectividad de un dispositivo médico.

Nota 1: Para los fines de este documento “ensayo clínico” y “estudio clínico” son sinónimos de “investigación clínica”.

Nota 2: La investigación clínica es necesaria para entregar información no disponible a través de otras fuentes (como la literatura o una evaluación pre-clínica).

3.49. Investigación multicéntrica:

Investigación clínica que se ejecuta de acuerdo a un mismo PIC y que involucra dos o más establecimientos de investigación.

3.50. Investigador:

Integrante individual del equipo del “establecimiento de investigación”, designado y supervisado por el “investigador responsable” en un establecimiento de investigación, para realizar procedimientos relacionados con la investigación clínica o para tomar decisiones importantes relacionadas con la investigación clínica y con el tratamiento médico.

Nota 1: Un integrante individual del grupo de investigación se puede denominar también “sub-investigador” o “co-investigador”.

3.51. Investigador coordinador:

Investigador que es designado por el patrocinador para coordinar el trabajo en una investigación clínica multicéntrica.

3.52. Investigador principal:

Investigador escogido entre todos los investigadores responsables de un estudio multicéntrico para representarlos ante el comité Ético Científico responsable que corresponda.

3.53. Investigador responsable:

Investigador cualificado encargado de la conducción de la investigación biomédica en seres humanos en un establecimiento, que asume las responsabilidades establecidas en el Reglamento de la Ley N° 20.120 y las demás señaladas en el ordenamiento jurídico vigente y que adhiere a los Principios de las Buenas Prácticas Clínicas.

Nota 1: Si un equipo de investigadores realiza una investigación clínica en un establecimiento de investigación, el investigador responsable es quien lidera el equipo en ese establecimiento.

3.54. Mal funcionamiento:

Fallo del funcionamiento previsto de un DM en investigación, cuando se utiliza de acuerdo con sus instrucciones de uso o con el PIC.

3.55. Manual del investigador, MI [IB, investigator’ brochure]:

Recopilación de la información clínica y no clínica actualizada sobre el[los] dispositivo[s] médicos[s] en investigación, que es relevante para la “investigación clínica” y debe estar en conocimiento del investigador responsable.

3.56. Momento de la inclusión:

Momento en el cual, después del “reclutamiento”, y antes de emprender ningún procedimiento relacionado con la investigación clínica, un “sujeto” firma y fecha el formulario del “consentimiento informado”.

3.57. Monitor:

Profesional encargado de monitorear una investigación clínica de un DM.

3.58. Monitorear:

Acción de supervisar el progreso de una “investigación clínica” y de garantizar de que se realiza, registra y notifica de acuerdo con el Plan de Investigación Clínica (PIC), con procedimientos escritos, con los principios de las Buenas Prácticas Clínicas, con esta guía y con los requisitos reglamentarios nacionales aplicables, según corresponda.

Nota 1: El monitoreo centralizado es una evaluación remota de datos acumulados, e implica la conformidad para proporcionar capacidades de monitoreo adicionales que pueden complementar o reducir el alcance y la frecuencia del monitoreo en el establecimiento.

3.59. Nomenclatura:

La nomenclatura de dispositivos médicos corresponde a sistemas de codificación y denominación utilizados para clasificar e identificar de forma genérica todos los dispositivos médicos y productos sanitarios relacionados. Actualmente coexisten diferentes sistemas de nomenclatura, tales como:

- Universal Medical Device Nomenclature System [UMDNS]
- Global Medical Device Nomenclature [GMDN]
- European Medical Devices Nomenclature [EMDN]
- United Nations Standar Products and Service Code [UNSPSC]

3.60. Número de Lote:

Conjunto de números y/o letras que identifica específicamente un dispositivo médico o lote de dispositivo médico de diagnóstico *in vitro*, que permite rastrear el historial de su fabricación, embalaje, etiquetado y distribución (Modificado de ISO 18.113-1:2022). [tomado de *Principles of Labeling for Medical Devices and IVD Medical Devices*].

Nota: Esto también se puede denominar código de lote, número de lote o código de lote.

3.61 Objetivo:

Propósito principal para realizar la “investigación clínica”, que generalmente consiste en evaluar la seguridad y el desempeño clínico del dispositivo médico en cuestión y si el dispositivo médico es adecuado para el (los) propósito (s) y la (s) población (es) a la que está destinado.

3.62 Patrocinador:

Individuo, empresa, institución u organización con domicilio y representante legal en Chile, que toma la iniciativa de realizar y de financiar una investigación biomédica en seres humanos y que asume las responsabilidades derivadas de la investigación establecidas por el ordenamiento jurídico vigente. Se entenderá, asimismo, como patrocinador a aquel individuo, empresa, institución u organización que sin financiar directamente la investigación biomédica de que se trate, ha realizado acciones concretas para conseguir el financiamiento.

Nota 1: Cuando un investigador inicia, pone en práctica y asume la total responsabilidad de una investigación clínica, el investigador asume también el papel de patrocinador y se identifica como el patrocinador-investigador.

3.63 Organización de investigación por contrato [OIC], Contract Research Organization [CRO]:

Persona natural o jurídica, comercial, académica o de otro tipo, contratada como intermediaria por el patrocinador, para realizar una o más de las labores y funciones del patrocinador relacionadas con el estudio clínico.

3.64 Plan de investigación clínica, PIC:

Documento que declara la justificación, los objetivos, el diseño y el análisis especificado de antemano, la metodología, el análisis estadístico, la organización, monitoreo, ejecución y mantenimiento de los registros de datos de una investigación clínica. El PIC incluye su versión original, sus versiones sucesivas y sus modificaciones o enmiendas autorizadas.

Nota 1: Para los fines de este documento, el término “protocolo” se considera sinónimo de “Plan de Investigación Clínica [PIC]”. No obstante, el término “protocolo” tiene muchos significados diferentes, algunos de ellos NO relacionados con la investigación clínica. Por ello, en esta guía se emplea el término “plan de investigación clínica [PIC]”.

3.65. Proceso de consentimiento informado:

Proceso mediante el cual se proporciona información a un individuo y se le pide que participe voluntariamente en una investigación clínica de un dispositivo médico, lo que queda reflejado en un documento firmado denominado “Consentimiento Informado”.

Nota: El consentimiento informado se documenta mediante un formulario de consentimiento informado escrito, firmado y fechado.

3.66. Reclutamiento:

Esfuerzos activos para identificar a los “sujetos” que pueden ser adecuados para su inclusión en una “investigación clínica”.

3.67. Registro electrónico:

Combinación de texto, gráficos, datos, audio, imágenes, u otra información en forma digital que se crea, modifica, mantiene, archiva, recupera, o distribuye mediante un “sistema informático”.
Ejemplo: un CRD electrónico.

3.68. Representante Autorizado o Titular:

Toda persona natural o jurídica establecida en Chile que ha recibido y aceptado un mandato escrito en forma de una carta poder (carta de designación) o de contrato firmado, de un fabricante legal, situado fuera del país, para actuar en nombre de éste en relación con tareas específicas en lo que respecta a sus obligaciones en virtud del reglamento de dispositivos médicos y sus documentos asociados, y bajo cuya titularidad se encuentra el registro sanitario de un dispositivo médico.

3.69. Representante legalmente designado:

Para efectos de esta guía corresponde a una persona natural o jurídica u otro organismo autorizado por las disposiciones legales aplicables, que consiente, en nombre de un posible sujeto, en la participación del sujeto en la investigación clínica.

Nota 1: No se debe confundir “Representante legalmente designado” con “Representante autorizado” que corresponde a toda persona natural o jurídica establecida en Chile que ha recibido y aceptado un mandato escrito de un fabricante legal, situado fuera del país, para actuar en nombre del fabricante legal en relación con tareas específicas en lo que respecta a las obligaciones de éste en virtud del reglamento de dispositivos médicos vigente.

3.70. Retiro:

Toda medida destinada a impedir que se continúe comercializando un dispositivo médico que se encuentra en la cadena de suministro. Esta medida puede ser voluntaria, iniciada por el fabricante legal o por el representante autorizado o bien por mandato de la autoridad sanitaria, lo que corresponde a un retiro obligatorio.

3.71 Riesgo:

Combinación de la probabilidad de ocurrencia de daño y la gravedad de ese daño (Norma Chilena NCh-ISO 14971:2022).

3.72. Riesgo residual:

Riesgo que permanece después de que se han implementado medidas de control del riesgo (Norma Chilena NCh-ISO 14971:2022)

3.73. Rotulado (Etiquetado) de un DM:

Leyenda, palabra o documento que acompaña a un DM, incluyendo el rótulo o etiqueta, el instructivo de uso (IDU), el manual de uso y el manual de servicio y cualquier otra información relacionada con la identificación, descripción técnica, finalidad prevista y uso adecuado del dispositivo médico, pero excluyendo los documentos de envío [adoptado de *Principles of Labeling for Medical Devices and IVD Medical Devices*, Ver Ref. N°54].

Nota 1: El rotulado también se puede denominar “información proporcionada por el fabricante”.

Nota 2: El rotulado puede estar en formato impreso o electrónico y puede acompañar físicamente al dispositivo médico o dirigir al usuario al lugar donde se puede acceder a la información del etiquetado (por ejemplo, a través de un sitio web), según lo permita la jurisdicción regulatoria.

3.74. Rótulo (Etiqueta):

Información escrita, impresa o gráfica que aparece en el propio dispositivo médico, en el embalaje de cada unidad o en el embalaje de múltiples dispositivos. [adoptado de *Principles of Labeling for Medical Devices and IVD Medical Devices*].

Nota: La definición anterior se refiere a la etiqueta legible por humanos.

3.75. Seguimiento Post - Comercialización:

Todas las actividades realizadas y las medidas adoptadas por los fabricantes de dispositivos médicos, en cooperación con otros agentes económicos del área (representantes autorizados, importadores, distribuidores) para instaurar y actualizar un procedimiento sistemático destinado a recopilar y examinar la experiencia obtenida con los dispositivos médicos que introducen en el mercado, comercializan o ponen en servicio, con objeto de detectar la posible necesidad de aplicar inmediatamente cualquier tipo de medida correctiva o preventiva.

3.76. Seguimiento Clínico Post-comercialización, SCPC:

Corresponde a actividades desarrolladas por el fabricante para recoger y evaluar de manera proactiva datos clínicos del uso en humanos de un dispositivo médico registrado en Chile o en otras jurisdicciones reconocidas por el Instituto y que sea comercializado o puesto en servicio de acuerdo a su uso previsto, establecido en el procedimiento de evaluación de la conformidad pertinente, para confirmar la seguridad, el desempeño clínico o la efectividad durante toda la vida útil prevista del DM, garantizar la aceptabilidad continua de los riesgos identificados y detectar riesgos emergentes, a la luz de pruebas objetivas.

3.77. Seguridad Clínica:

Corresponde a la ausencia de riesgos clínicos inaceptables cuando se usa el DM en concordancia con las instrucciones de uso del fabricante.

Nota: En casos excepcionales en los que el DM no requiere instrucciones de uso, la recolección, el análisis y la evaluación de sus riesgos clínicos deben ser conducidas tomando en consideración los modos de uso generalmente reconocidos para el DM.

3.78. Sesgo:

Corresponde a la desviación sistemática de un resultado de su verdadero valor, lo que lleva a una sobreestimación o una subestimación del efecto de un tratamiento. Puede originarse, por ejemplo, en la forma en que los pacientes se asignan al tratamiento, la forma en que se miden e interpretan los resultados del tratamiento y la forma en que se registran y reportan los datos.

3.79. Sistema de Gestión de la calidad de un establecimiento de dispositivos médicos:

Es un conjunto de normas y estándares que se interrelacionan entre sí para hacer cumplir los requisitos de calidad, implementados por un establecimiento de dispositivos médicos, que permite asegurar el cumplimiento de los principios esenciales de seguridad y desempeño clínicos de los dispositivos médicos de su competencia, de manera consistente y predecible, para cumplir los requisitos regulatorios.

3.80. Sistema Informático:

Hardware y Software (incluyendo los documentos asociados, por ejemplo, el “Manual del Usuario”, que crea, modifica, mantiene, archiva, recupera, o transmite información en forma digital relacionada con la realización de una investigación clínica.

3.81. Sujeto:

Individuo que participa o entra a participar en una “investigación clínica”, ya sea como receptor del “dispositivo médico en investigación” o del “Comparador”.

Nota 1: Un sujeto de investigación puede ser un voluntario sano o un paciente.

3.82. Sujeto vulnerable:

Individuos que son incapaces de comprender totalmente todos los aspectos de la investigación que son pertinentes para la decisión de participar, o que podrían ser manipulados, o sobre quienes se podría influir indebidamente como resultado de una posición comprometida, de una expectativa o de beneficios o de temor a una represalia.

Ejemplos: Individuos con falta o pérdida de autonomía debida a inmadurez o por incapacidad mental, personas en asilos, niños, indigentes, sujetos en situaciones de emergencia, grupos de minorías étnicas, personas sin hogar, nómadas, refugiados, y aquellos incapaces de dar su consentimiento informado. Otros sujetos vulnerables incluyen, por ejemplo, los integrantes de un grupo con una estructura jerárquica tales como estudiantes universitarios, personal subordinado de hospitales y laboratorios, empleados del patrocinador, miembros de las fuerzas armadas y personas detenidas.

3.83. Trazabilidad de la Auditoria:

Documentación que permite la reconstrucción del curso de los acontecimientos.

3.84. Uso clínico:

utilización a la que se destina un dispositivo médico de acuerdo con las especificaciones, instrucciones e información proporcionada por el fabricante, en concordancia con lo autorizado en el respectivo registro sanitario.

3.85. Uso previsto de un dispositivo médico:

También denominado como ‘Finalidad Prevista’, corresponde al uso para el cual está destinado el dispositivo médico, de acuerdo con las especificaciones, las instrucciones y la información proporcionadas por el fabricante legal, que incorpora en su rotulado (rótulo o etiqueta, instrucciones de uso, manuales de uso, manuales de servicio y materiales promocionales). Elementos típicos del uso previsto de un dispositivo médico son: la indicación médica prevista, la población de pacientes, la parte del cuerpo o el tipo de tejido con el que interactúa, el perfil del usuario, el entorno de uso y el principio de funcionamiento.

3.86. Uso provisional:

Permiso especial que se otorga a un dispositivo médico sin registro sanitario que requiere ser usado en situaciones clínicas excepcionales.

3.87. Usuario:

Toda persona que utiliza un dispositivo médico.

3.88. Validación:

Confirmación mediante examen y provisión de evidencia objetiva de que los requisitos particulares para un uso previsto específico se pueden cumplir de forma sistemática.

3.89. Verificación:

Confirmación mediante examen y provisión de evidencia objetiva de que se han cumplido los requisitos especificados.

3.90. Vigilancia

Proceso mediante el cual un fabricante registra e investiga cualquier informe de eventos adversos que recibe del dispositivo médico, toma las medidas correctivas de seguridad de campo cuando sea necesario e informa al Instituto de aquellos eventos que cumplen con los criterios especificados en la “Guía de Tecnovigilancia”, en su versión actualizada. La autoridad reguladora puede supervisar la investigación

4. Resumen de los Principios de Buena Práctica Clínica.

- a) Las investigaciones clínicas se deben realizar de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki [Ver Referencia 1], y que sean coherentes con este documento.
- b) Antes de iniciar una investigación clínica, se deben considerar los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con el beneficio esperado, tanto para el sujeto individual de la investigación como para la sociedad. Una investigación clínica se debe iniciar y continuar únicamente en el caso de que los beneficios previstos justifiquen el riesgo.
- c) Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos humanos, son las consideraciones más importantes y prevalecen sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
- d) La información clínica y no clínica disponible sobre un producto en investigación, debe ser suficiente para avalar la investigación clínica propuesta.
- e) Las investigaciones clínicas deben estar científicamente justificadas y estar escritas en un PIC claro y detallado.
- f) Una investigación clínica se debe realizar de acuerdo con el PIC que previamente ha recibido un dictamen favorable de un CEC y la aprobación/ausencia de objeción del Instituto de Salud Pública de Chile.
- g) El cuidado médico que reciben los sujetos, y las decisiones médicas tomadas en su nombre, deben ser siempre responsabilidad de un médico cualificado.
- h) Cada individuo implicado en el diseño, realización, registro y notificación de una investigación clínica debe estar cualificado, por su titulación, formación y experiencia, para realizar su[s] tarea[s] respectiva[s].
- i) Se debe obtener el consentimiento informado de cada sujeto, prestado libremente, antes de su participación en la investigación clínica.
Nota 1: Pueden existir algunas excepciones [Ver punto 6.8.3].
- j) Toda la información relacionada con la investigación clínica, debe ser registrada, manejada y archivada de forma segura y tal que permita su notificación, interpretación, monitoreo, auditoría y verificación exactas.
- k) Se debe proteger la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos, respetando la privacidad y las normas de confidencialidad.
- l) Los productos en investigación se deben diseñar, fabricar, manejar y almacenar de acuerdo con los principios esenciales de seguridad y desempeño. Los productos en investigación se deben utilizar de acuerdo con el PIC aprobado, Con el MI y con las instrucciones de uso del fabricante.
Nota 1: Los principios esenciales se pueden consultar en la “Guía de Principios esenciales de seguridad y desempeño para los DM incluidos los DMDIV”, emitida por el Instituto [Ver la referencia bibliográfica 38].
- m) Se deben implementar sistemas con procedimientos que garanticen la calidad de cada aspecto de la investigación clínica.

5. Necesidad de realizar investigaciones clínicas de DM en seres humanos.

No todos los Dispositivos Médicos requieren ser sometidos a investigaciones clínicas en seres humanos antes de su puesta en el mercado. Hay situaciones en las que no amerita llevarlos a cabo. A continuación, se abordan los aspectos que se deben considerar.

5.1 ¿Cuándo se debería realizar una investigación Clínica?

Las investigaciones clínicas son necesarias para proporcionar los datos que no están disponibles a través de otras fuentes (como la literatura o las pruebas preclínicas) necesarias para demostrar el cumplimiento de los Principios Esenciales de Seguridad y Desempeño Clínico (incluida la relación de beneficio/riesgo asociados con su uso). Cuando se realiza una investigación clínica, los datos obtenidos se utilizan en el proceso de evaluación clínica y forman parte de la evidencia clínica del DM.

A. El proceso de “evaluación de la conformidad” para DM de diagnóstico implantables activos, así como para los DM implantables y los DM de clase IV requiere que se realice una investigación clínica, a menos que esté debidamente justificado basarse en datos existentes. Cualquier justificación tendrá que basarse en una evaluación clínica adecuada. Las excepciones a esta regla son las siguientes:

- a) El DM ha sido diseñado mediante modificaciones de un DM ya comercializado por el mismo fabricante;
- b) El fabricante ha demostrado que el DM modificado es equivalente al DM comercializado, de conformidad con lo establecido en el punto 5 de la “Guía de Evaluación Clínica de Dispositivos Médicos”, y esta demostración ha sido respaldada por el Instituto de Salud Pública de Chile; y
- c) La evaluación clínica del DM comercializado es suficiente para demostrar la conformidad del DM modificado con los requisitos esenciales de seguridad y desempeño. En este caso, el Instituto verificará que el plan de seguimiento clínico post-comercialización sea apropiado e incluya estudios de post-comercialización para demostrar la seguridad y el desempeño del DM.

B. Para no tener que realizar una investigación clínica, un fabricante de un DM que haya demostrado que es equivalente a un DM comercializado que no sea fabricado por él, también se puede basar en el contenido del párrafo anterior, siempre que, además de lo requerido en ese párrafo, se cumplan las siguientes condiciones:

- a) los dos fabricantes tienen un contrato vigente que permite explícitamente al fabricante del segundo DM tener acceso completo a la documentación técnica de forma continua, y
- b) la evaluación clínica original se realizó de conformidad con los requisitos establecidos en la “Guía de Evaluación Clínica de DM” del Instituto de Salud Pública de Chile, y
- c) el fabricante del segundo DM proporciona al Instituto pruebas claras de lo antes señalado.

C. El requisito de tener que realizar investigaciones clínicas de conformidad con lo señalado en el párrafo A no se aplicará a los DM implantables y los DM de clase IV, en los casos siguientes:

- a) DM que se hayan comercializado o puesto en servicio legalmente, de conformidad con la regulación de jurisdicciones reconocidas por el Instituto y cuya evaluación clínica:
 - esté basada en suficientes datos clínicos, y
 - cumplan con especificaciones técnicas específicas para ese tipo de DM, en que tales especificaciones técnicas específicas estén disponibles; o
- b) que sean suturas, grapas, empastes dentales, aparatos dentales, coronas dentales, tornillos, cuñas, placas, alambres, pasadores, clips o conectores para los cuales la evaluación clínica se basa en suficientes datos clínicos y cumple con estándares relevantes, donde tales estándares están disponibles.

Las investigaciones clínicas también se pueden realizar para DM no implantables de las clases I, II y III, dependiendo de los beneficios clínicos establecidos, el resultado de la gestión de riesgos y los resultados de la evaluación clínica. Por ejemplo, pueden ser necesarias investigaciones clínicas adicionales para corroborar la evidencia clínica existente con respecto a aspectos del desempeño clínico, la seguridad, la relación beneficio/riesgo o para determinar el desempeño y seguridad relativas con comparadores adecuados.

Para tecnologías de larga data, pueden no ser necesarios los datos de investigación clínica. Los datos clínicos disponibles en forma de, por ejemplo, literatura publicada, informes de experiencia clínica, informes posteriores a la comercialización y datos de eventos adversos, en principio pueden ser adecuados para establecer la seguridad y el desempeño del DM, siempre que no se haya identificado nuevos riesgos, y que el(los) uso(s) / propósito(s) deseado(s) no haya(n) cambiado [ver letra c) del punto 4.3 de la Guía de Evaluación Clínica de Dispositivos Médicos].

Para los dispositivos médicos innovadores, a menudo no hay suficientes datos de investigación clínica o literatura científica preexistentes para permitir que se realice una evaluación clínica sin una investigación clínica.

5.2. Aspectos clave para establecer la necesidad de investigaciones clínicas

En caso de que no haya suficientes datos clínicos disponibles en publicaciones de revistas revisadas por pares, o estudios de dispositivos médicos equivalentes al DM en cuestión, es preciso realizar investigación clínica. Los aspectos claves para establecer la necesidad de una investigación clínica son los siguientes:

- a) Identificación de los Principios Esenciales relevantes (por ejemplo, aspectos específicos de seguridad, desempeño clínico, aceptabilidad de la relación riesgo/beneficio) para el DM y su uso previsto [consulte la “Guía de Principios Esenciales de Seguridad y Desempeño para dispositivos médicos incluidos los DMDIV”].
- b) Antes de realizar una investigación clínica se deben estimar los riesgos asociados con el DM en cuestión. El análisis de riesgos debe incluir o referirse a una revisión objetiva de publicaciones y datos médicos y científicos no publicados que estén disponibles. Se debe incluir en el ‘Manual del investigador’ un resumen del análisis de riesgos, incluyendo la identificación de los riesgos residuales.

La realización de actividades de gestión de riesgos (ISO 14.971 en su versión actualizada) ayudará a identificar los datos clínicos necesarios para abordar los riesgos residuales y los aspectos del desempeño clínico que no se resuelven completamente con la información disponible, por ejemplo: soluciones a través del diseño, evaluación preclínica, evaluación del material / técnica, conformidad con las normas pertinentes, etiquetado, etc. La decisión de embarcarse en una investigación clínica de un DM requiere que los riesgos residuales -que han sido identificados en el análisis de riesgos, así como los riesgos para el sujeto, asociados con el procedimiento clínico requerido por el PIC- deban ser comparados con los beneficios anticipados para los sujetos.

- c) Al llevar a cabo una evaluación clínica adecuada mediante fuentes como búsqueda bibliográfica, investigaciones clínicas previas, experiencia clínica o datos clínicos disponibles de DM comparables, se podrá establecer qué datos clínicos son necesarios y pueden contribuir adecuadamente y qué datos clínicos se deben generar a partir de la(s) investigación(es) clínica(s). Los datos clínicos disponibles para DM equivalentes se deben examinar cuidadosamente, para

determinar su comparabilidad y adecuación. [Se recomienda revisar el capítulo 5 de la “Guía de Evaluación Clínica de Dispositivos Médicos”].

Para establecer la necesidad de realizar una investigación clínica es fundamental evaluar aspectos claves, lo cual es aplicable tanto para la introducción de un nuevo DM, así como también para los cambios planificados de un DM existente, de su uso previsto y/o de sus beneficios clínicos establecidos.

En caso de que no haya suficientes datos clínicos disponibles publicados en revistas científicas revisadas por pares, o investigaciones clínicas de DM equivalentes, se deberá realizar investigación clínica con el Dispositivo Médico de interés [Figura 1] [Ver Referencia Bibliográfica 2].

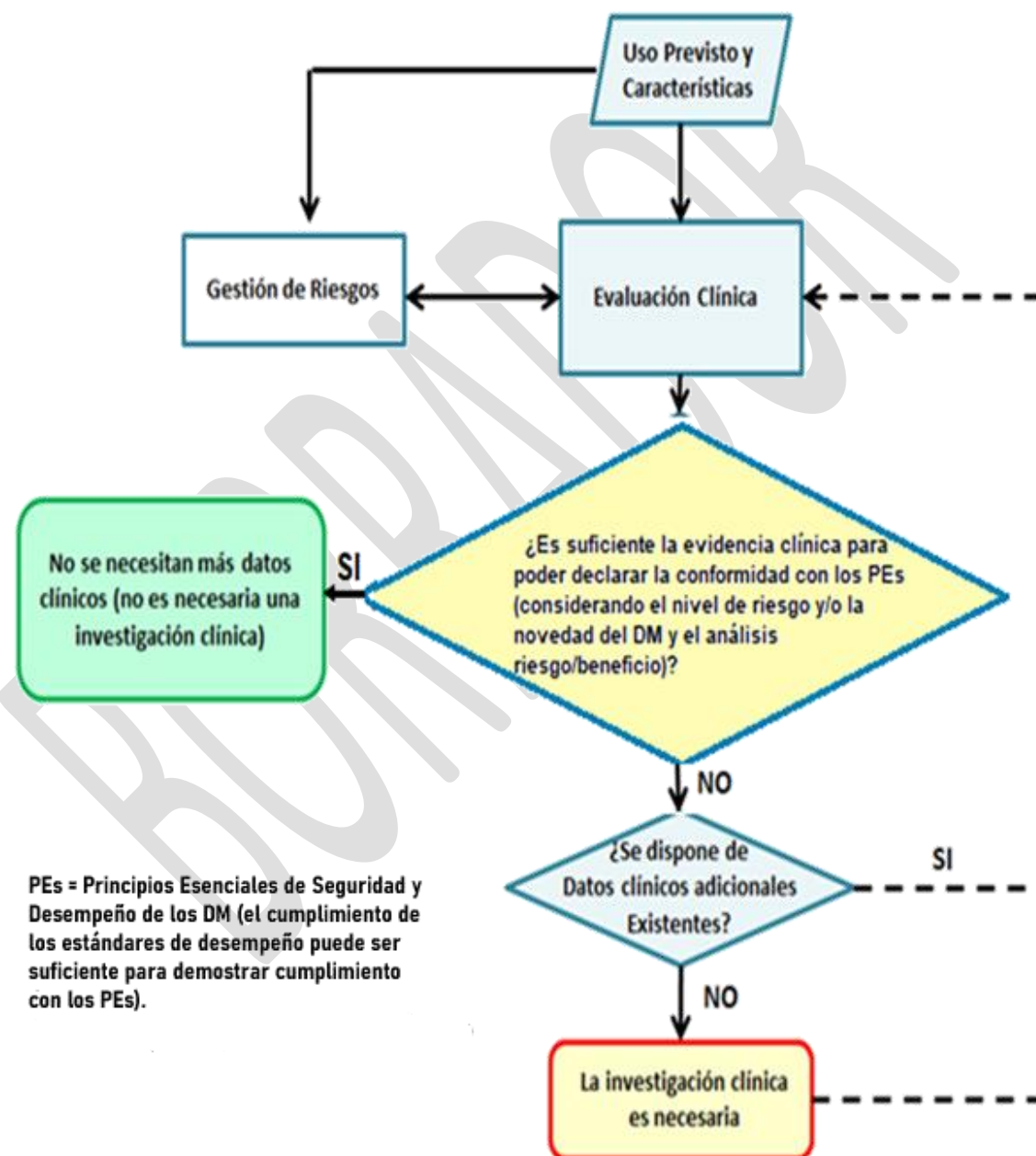


Figura 1: Aspectos clave para aclarar la necesidad de tener que llevar a cabo investigaciones clínicas a un dispositivo médico [Adaptado de IMDRF MDCE WG/N57FINAL:2019 “Clinical Investigation” (formerly GHTF/SG5/N3:2010); Ref. Bibliográfica 2]

5.3. Tipos de Investigaciones clínicas en humanos versus etapas de desarrollo del DM.

Este punto proporciona indicación general de los tipos posibles de investigaciones clínicas en diferentes etapas del desarrollo clínico.

La tabla siguiente resume los tipos posibles de investigaciones clínicas, organizadas según las diferentes etapas del desarrollo clínico.

Tabla 1: Tipos de investigaciones clínicas en función de las etapas de desarrollo clínico.

Situación regulatoria	Pre-comercialización		Post-comercialización	
Etapas de desarrollo clínico	Etapas preliminar	Etapas fundamental	Etapas post-comercialización	
Tipo de diseño	Exploratorio o confirmatorio	Confirmatorio		Observacional
Términos que describen las investigaciones clínicas	Primera investigación en seres humanos Investigación clínica de viabilidad preliminar Investigación clínica de viabilidad tradicional	Investigación clínica fundamental	Investigación clínica de post-comercialización	Registro ^a Investigación clínica de post-comercialización
Carga para el sujeto	Intervencional			No intervencional
^a Los datos de los estudios de registro se pueden utilizar para fines reglamentarios de pre-comercialización; esto se puede aplicar también a los datos de la investigación clínica post-comercialización.				

Qué se desprende de la información contenida en la tabla 1:

- a) Que se pueden llevar a cabo investigaciones clínicas en situaciones regulatorias de pre y post comercialización de los DM. Del mismo modo, se desprende que las etapas generales del desarrollo clínico de un dispositivo médico se agrupan en: **Etapas preliminares, Etapas Fundamentales y Etapas de Post-Comercialización** [Ver definiciones y mayores detalles en la Norma Chilena NCh de ISO 14155:2022: “Investigación Clínica de Dispositivos Médicos para sujetos humanos. Buenas Prácticas Clínicas”].
- b) Que existen tres tipos de diseños de investigación clínica principales: **Investigaciones Clínicas Exploratorias, Investigaciones Clínicas Confirmatorias e Investigaciones Clínicas Observacionales** [Ver definiciones y mayores detalles en la Norma Chilena NCh de ISO 14155:2022: “Investigación Clínica de Dispositivos Médicos para sujetos humanos. Buenas Prácticas Clínicas”].
- c) Que durante las etapas del desarrollo clínico se pueden aplicar diferentes términos para describir las investigaciones clínicas [Se recomienda revisar mayores detalles en la Norma

Chilena NCh de ISO 14155:2022: “Investigación Clínica de Dispositivos Médicos para sujetos humanos. Buenas Prácticas Clínicas”], siendo los ejemplos más comunes:

c.1) **Primera Investigación en Seres Humanos:** corresponde un tipo de investigación destinado a evaluar un DM -por primera vez en humanos- para una indicación específica, con el propósito de:

- obtener conocimientos clínicos iniciales,
- refinar el diseño del dispositivo médico,
- abordar una necesidad clínica insatisfecha, o
- cuando no son viables estudios no clínicos.

c.2) **Investigación Clínica de Viabilidad preliminar:** Corresponde a una investigación clínica limitada de un DM en desarrollo temprano, generalmente antes de que haya finalizado el diseño de éste (por ejemplo, un DM innovador para un uso previsto nuevo o uno ya establecido o un dispositivo comercializado para una aplicación clínica novedosa). Este tipo de investigación clínica está destinada a obtener información inicial sobre la seguridad clínica inicial y el desempeño de un nuevo dispositivo.

c.3) **Investigación Clínica de Viabilidad tradicional:** corresponde a una investigación clínica destinada a capturar información preliminar de seguridad y desempeño (funcionamiento) clínico en un DM que se encuentra en la etapa de diseño casi final o final para planificar adecuadamente una “investigación fundamental” apropiada.

c.4) **Investigación Clínica Fundamental:** También denominada investigación clínica esencial o “pivotal”, corresponde a una investigación clínica destinada a recolectar evidencia definitiva (confirmatoria) sobre seguridad y desempeño clínico de un DM para un uso previsto específico, normalmente en un número de sujetos humanos estadísticamente justificado.

c.5) **Investigación clínica de post-comercialización:** Corresponde a una investigación clínica de un DM, de tipo confirmatorio, realizada después de la aprobación de la autorización de comercialización (registro sanitario) ‘correspondiente, prevista para responder preguntas específicas relacionadas con el desempeño clínico, la eficacia o la seguridad del DM, cuando se utiliza en concordancia con el (los) uso(s) previsto(s) declarado(s) en su rotulado.

c.6) **Registro:** Corresponde a un sistema organizado que utiliza métodos observacionales para recopilar datos clínicos definidos en condiciones normales de empleo, relacionadas con uno o más DM, para evaluar resultados especificados para una población definida por una enfermedad, condición o exposición particular, y que sirve uno o más propósitos científicos, clínicos o de política predeterminados.

En general, a medida que un patrocinador avanza a través de las etapas de desarrollo del DM, se recopilará más evidencia que respalde el uso del DM para indicaciones clínicas más específicas. En las etapas de las primeras investigaciones en seres humanos y de viabilidad preliminar, se debe poner énfasis en las pruebas preclínicas / no clínicas y en las de evaluación de riesgos (las que deben ser exhaustivas), en comparación con los estudios de viabilidad tradicional y los estudios fundamentales o pivotaes, donde se pueden esperar datos clínicos adicionales que respalden las indicaciones propuestas y la población de pacientes a la cual está destinado el DM.

d) Además, las investigaciones clínicas se pueden categorizar por su naturaleza de interferencia con la práctica clínica normal, según se define a continuación:

d.1) **Investigación clínica intervencional:** Corresponde a una investigación clínica de pre o post- comercialización, en la que la asignación de un sujeto a un DM particular se decide

por adelantado en un PIC, o en la cual, los procedimientos diagnósticos o de monitoreo solicitados en el PIC son adicionales a aquellos disponibles como práctica clínica normal y representan una carga sobre el sujeto.

d.2) Investigación clínica no intervencional: Corresponde a una investigación clínica de post-comercialización en la que el DM se utiliza de acuerdo con su rotulado aprobado. La asignación de un sujeto a un DM particular no se decide por adelantado en un PIC, sino que se encuadra dentro de la práctica clínica normal. La utilización del DM está claramente separada de la decisión de incluir al sujeto en la investigación clínica. No se aplica ningún procedimiento invasivo adicional ni ningún procedimiento de diagnóstico o monitoreo que represente una carga adicional para los sujetos, y se utilizan métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

Nota: En general, las investigaciones clínicas “observacionales” son “no intervencionales”.

6. Consideraciones éticas

6.1. Generalidades

La necesidad de proteger la salud pública a través de investigaciones clínicas se debe equilibrar con la necesidad de proteger a los sujetos humanos de una experimentación innecesaria o inapropiada. Sin embargo, en todos los casos, se debe tener cuidado para asegurar que los datos que se requieren se obtengan a través de un proceso de investigación ético y científico, que no exponga a los sujetos a riesgos o incomodidad indebidos. Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos son primordiales y, para generar datos significativos, es esencial diseñar y desarrollar apropiadamente las investigaciones.

Las investigaciones clínicas se deben realizar en concordancia con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki. Estos principios protegen los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos humanos, que corresponden a las consideraciones más importantes que deben prevalecer por sobre los intereses científicos y la sociedad. Estos principios se deben entender, observar y aplicar en cada etapa de la investigación clínica.

6.2. Influencia o incitación inapropiada

El patrocinador debe evitar la influencia o incitación inapropiada del sujeto, del monitor, de cualquier investigador u otras partes que participen en la investigación clínica o que contribuyan a la misma.

Por su parte, todos los investigadores deben evitar la influencia o incitación inapropiada del sujeto, del patrocinador, del monitor, de otro(s) investigador(es) o de otras partes que participen en la investigación clínica o contribuyan a la misma.

6.3. Indemnización y asistencia sanitaria adicional

Puede ser apropiado indemnizar a los sujetos por los gastos que derivan de su participación en la investigación clínica (por ejemplo, transporte), pero la indemnización no debe ser tan cuantiosa como para alentar indebidamente a los sujetos a participar o afectar a la capacidad del sujeto para retirarse de forma prematura de la investigación clínica.

Se deben tomar y documentar medidas para la provisión de cuidados sanitarios adicionales para los sujetos que sufran un evento adverso como resultado de su participación en la investigación clínica. Estas medidas deben estar sujetas a la reglamentación vigente en Chile.

1159 **6.4. Registro en la Base de Datos de acceso público**

1160
1161 De acuerdo con la Declaración de Helsinki, el patrocinador debe registrar una descripción de la
1162 investigación clínica en una base de datos de acceso público, antes del inicio de las actividades de
1163 reclutamiento. Su contenido se debe actualizar durante la ejecución de la investigación clínica y los
1164 resultados se deben incluir en el registro, una vez terminada la investigación clínica.

1165
1166 **6.5. Responsabilidades**

1167
1168 Todas las partes implicadas en la ejecución de la investigación clínica deben compartir la
1169 responsabilidad deontológica en la investigación clínica, de acuerdo con sus roles correspondientes.

1170
1171 **6.6. Comunicaciones con el CEC**

1172 **6.6.1. Generalidades**

1173 Lo señalado respecto del CEC en esta guía, está en concordancia con la norma internacional ISO
1174 14.155 vigente.

1175 El propósito de la revisión del CEC debe ser asegurar que se toman las medidas adecuadas para
1176 proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los seres humanos que participan como sujetos
1177 en la investigación. El CEC puede llevar a cabo dicha revisión, antes que comience la investigación
1178 clínica y periódicamente durante el desarrollo de ésta.

1179 Si los requisitos del CEC son menos exigentes que los requisitos establecidos en este documento, el
1180 patrocinador debe aplicar los requisitos de este documento en su extensión más amplia como sea
1181 posible, sea cual fuere cualquier requisito inferior, y debe registrar tales esfuerzos [Se recomienda
1182 revisar el ANEXO G: “Responsabilidades del Comité Ético” de la Norma Chilena NCh de ISO
1183 14.155:2022].

1184
1185 **6.6.2. Presentación inicial al CEC**

1186
1187 Se recomienda que como mínimo, se presente al CEC la siguiente información y cualquiera de sus
1188 enmiendas:

- 1189
1190 a) el Plan de Investigación Clínica (PIC);
1191 b) el Manual del Investigador o documentación equivalente;
1192
1193 c) el Formulario de Consentimiento Informado y cualquier otra información escrita que se
1194 entregará a los sujetos;
1195
1196 d) los procedimientos para reclutar los sujetos y los materiales de propaganda, si existen;
1197
1198 e) una copia del Currículum Vitae [CV] del (de los) investigador(es) principal(es) a quien(es)
1199 supervisa el CEC;
1200
1201 Dependiendo del diseño de la investigación clínica y de las exigencias establecidas por los CEC
1202 a nivel nacional, podría ser necesario presentar al CEC correspondiente, los siguientes
1203 documentos:
1204
1205 f) una muestra o borrador de los Cuadernos de Recogida de Datos, incluyendo otras
1206 herramientas de recolección de datos, según lo requiera el PIC;
1207
1208 g) los documentos relacionados con las retribuciones y la indemnización disponible para los
1209 sujetos;
1210
1211 h) el acuerdo de la investigación clínica y la remuneración propuesta para el establecimiento de
1212 investigación o el investigador responsable, según corresponda;
1213
1214 i) la documentación relacionada con cualquier conflicto de intereses, incluido el económico,
1215 por parte de un investigador;

- j) la evidencia del seguro que cubre la investigación clínica, según corresponda;
- k) poder de delegación del patrocinador, en el que confirme la externalización de obligaciones y funciones relacionadas con el estudio clínico;
- l) una copia del CV de otros miembros del equipo del establecimiento de investigación.

6.6.3. Información a obtener del CEC

Antes de comenzar la investigación clínica, el patrocinador debe obtener la documentación de la aprobación/dictamen favorable del CEC, identificando los documentos y las enmiendas en las que se basó el dictamen.

Nota: Con el propósito de documentar que los integrantes del grupo de investigación con conflictos de intereses o sesgo potencial (por ejemplo, integrantes del equipo del establecimiento de investigación) no intervinieron en la votación, el patrocinador puede solicitar la lista de votación del dictamen del CEC para la investigación clínica.

6.6.4. Comunicación continuada con el CEC

Se debe presentar la siguiente información al ISP o al CEC, si así lo requiere el ISP, el PIC o el CEC, según cual sea más exigente:

- a) los eventos adversos graves;
- b) las solicitudes de las desviaciones y los informes de las desviaciones, si la desviación afecta a los derechos, seguridad y bienestar del sujeto, o a la integridad científica de la investigación clínica;
- c) en circunstancias de emergencia, las desviaciones del PIC pueden proceder sin aprobación previa del patrocinador y del CEC, para proteger los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos humanos. Tales desviaciones se deben documentar y notificar al patrocinador y al CEC tan pronto como sea posible;
- d) los informes del progreso, incluyendo el resumen de seguridad y las desviaciones;
- e) las modificaciones a cualquier documento ya aprobado por el CEC;

Nota 1: Para los cambios no sustanciales [por ejemplo, cambios menores logísticos o administrativos, cambio del (de los) monitor(es), de números de teléfono, renovación de la póliza del seguro] que no afectan a los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos humanos ni están relacionados con los objetivos o criterios de evaluación de la investigación clínica, puede ser suficiente una simple notificación al CEC.

- f) si procede, las notificaciones de las suspensiones o finalizaciones anticipadas;
- g) si procede, la justificación y solicitud para reanudar la investigación clínica después de una suspensión;
- h) el informe de la investigación clínica o su resumen;
- i) si procede, una copia del CV de los integrantes adicionales del establecimiento de investigación.

6.6.5. Información continuada a obtener del CEC

Como mínimo, antes de la implementación de la investigación clínica se debe obtener del CEC la siguiente información por escrito:

- a) la aprobación/dictamen favorable de las modificaciones, según se indica en la letra e) del punto 6.6.4 “Comunicación continuada con el CEC” de esta guía;
- b) la aprobación de la solicitud de desviaciones que puedan afectar los derechos, bienestar o seguridad de los sujetos o la integridad científica de la investigación clínica, según se indica en la letra b) del punto 6.6.4 “Comunicación continuada con el CEC” de esta guía;
- c) la aprobación para la reanudación de una investigación clínica suspendida, como se indica en la letra f) del punto 6.6.4 “Comunicación continuada con el CEC” de esta guía, si corresponde.

6.7. Poblaciones vulnerables

Las investigaciones clínicas en seres humanos se pueden realizar en poblaciones de sujetos vulnerables solamente cuando no se puedan efectuar en poblaciones no vulnerables y éstas deben seguir los procedimientos adicionales del CEC, cuando proceda. Estas investigaciones clínicas se deben diseñar específicamente para evidenciar los problemas sanitarios que ocurren en la población vulnerable, y ofrecer la posibilidad de un beneficio sanitario directo para la población de sujetos vulnerables. Y no se deben realizar cuando no exista ningún potencial para un beneficio terapéutico.

6.8. Consentimiento Informado, CI

6.8.1. Generalidades

Ningún investigador clínico puede involucrar a un ser humano como sujeto de investigación, a menos que el investigador haya obtenido el CI del sujeto. De este modo, a los sujetos se les brinda la oportunidad suficiente de considerar si participar o no en el estudio.

El consentimiento informado se debe obtener del sujeto por escrito y el proceso se debe documentar antes de aplicar al sujeto cualquier procedimiento específico de la investigación clínica, excepto cuando son aplicables las circunstancias especiales señaladas en el punto 6.8.3.4 “Tratamientos urgentes” de esta guía.

El documento de consentimiento informado consiste en un formulario informativo [Ver punto 6.8.4: “Información a entregar al sujeto” de esta guía] y un formulario para la firma del consentimiento informado [Ver punto 6.8.5: “Firma del consentimiento informado” de esta guía]. Estos dos formularios se pueden combinar en un solo documento o estar separados en dos documentos.

Nota 1: Las firmas con fecha pueden ser electrónicas.

6.8.2. Proceso de obtención del consentimiento informado, CI

El investigador responsable o la persona designada autorizada por el mismo, debe cumplir el proceso general para obtener el CI, según se documenta en el PIC, incluyendo lo siguiente:

- a) se debe explicar todos los aspectos de la investigación clínica que sean pertinentes para que el sujeto adopte la decisión de participar durante la investigación clínica;
- b) se debe evitar cualquier coacción o ejercer influencias u ofrecer alicientes inapropiados indebidos sobre el sujeto para que participe en la investigación clínica;
- c) no se debe prescindir -ni parecer que se prescinde- de los derechos legales de los sujetos;
- d) se debe utilizar lenguaje no técnico en idioma castellano o en la lengua materna del sujeto con términos claros que sean comprensibles para el mismo;
- e) se debe dar tiempo suficiente para que el sujeto lea y entienda el formulario de CI y considere su participación en la investigación clínica;
- f) se debe garantizar que se incluyen las firmas fechadas de puño y letra del sujeto y del investigador responsable o de un representante legalmente designado responsable de ejecutar el proceso del consentimiento informado;
- g) se debe entregar al sujeto una copia del formulario de consentimiento informado firmado y fechado y cualquier otra información escrita;
- h) se debe garantizar que la documentación del proceso se refleja en los documentos fuentes del sujeto y se mantienen los consentimientos informados firmados del establecimiento de investigación con los documentos esenciales;
- i) se debe mostrar cómo se obtiene y registra el consentimiento informado en las circunstancias especiales en las que el sujeto sea incapaz de entregarlo él mismo; [Ver el punto 6.8.3: “Circunstancias especiales para el consentimiento informado” de esta guía];

- j) se debe garantizar que durante la investigación clínica se entregue a los sujetos nuevos y existentes la información nueva e importante, la cual puede estar relacionada con la disposición del sujeto a continuar participando en la investigación clínica.

Los requisitos anteriores se deben aplicar también al consentimiento informado obtenido del representante legalmente designado de un sujeto.

6.8.3. Circunstancias especiales para el Consentimiento Informado

6.8.3.1. Generalidades

Hay circunstancias en las cuales el propio sujeto de una investigación clínica no puede entregar directamente su consentimiento informado. Estas circunstancias, y las formas como se deben solucionar, se describen a continuación.

6.8.3.2. Sujetos que necesitan representantes legalmente autorizados

El representante legalmente autorizado puede otorgar el CI solamente si un sujeto es incapaz de tomar la decisión de participar en una investigación clínica (por ejemplo, bebé niño y menor, sujeto gravemente enfermo o inconsciente, persona mentalmente enferma, persona mentalmente discapacitada). En tales casos, el sujeto también debe ser informado sobre la investigación clínica, en la medida de su capacidad de entendimiento.

6.8.3.3. Sujeto incapaz de leer o escribir

Si un sujeto o su representante legalmente autorizado son incapaces de leer o escribir, el CI se debe obtener utilizando un proceso oral supervisado. Debe estar presente un testigo independiente e imparcial durante el proceso. Se deben leer en voz alta el formulario de CI escrito y cualquier otra información y estos se deben explicar al sujeto potencial o a su representante legalmente autorizado. Siempre que sea posible, cualquiera de los dos, ya sea un sujeto o su representante legalmente designado, debe firmar y fechar el FCI de su puño y letra. El testigo también firma y fecha personalmente el FCI, de su puño y letra, atestiguando que la información se explicó de forma exacta y que el CI se otorgó libremente.

6.8.3.4. Tratamientos urgentes

Para las investigaciones clínicas que implican tratamientos urgentes, cuando no es posible obtener previamente el CI del sujeto, debido a su condición médica, este se debe solicitar a su representante legalmente autorizado, si está presente.

Cuando no es posible obtener previamente el CI del sujeto, y su representante legalmente autorizado no está disponible, es posible incluir el sujeto siempre que en el PIC se haya descrito un proceso específico para ello, según se indica en la letra b) del punto A.13 del Anexo A: "Plan de investigación clínica" de la Norma Chilena NCH ISO 14.155.

Tan pronto como sea posible, se debe informar al sujeto o a su representante legalmente autorizado:

- a) sobre la inclusión del sujeto en la investigación clínica, y
- b) sobre todos los aspectos de la investigación clínica.
- c) Se debe solicitar al sujeto que otorgue su CI para su participación continuada, tan pronto como su condición se lo permita.
- d) El investigador responsable puede incluir un sujeto sin obtener el CI del mismo o de su representante legalmente autorizado, solamente cuando se cumplen las siguientes condiciones:
 - d.1) el sujeto potencial se encuentra en condiciones de emergencia y claramente está en peligro su vida;
 - d.2) no se esperan beneficios clínicos suficientes del tratamiento disponible en ese momento;
 - d.3) existe una buena posibilidad de que el riesgo que pone en peligro la vida del sujeto potencial se pueda evitar si se utiliza el DM especificado en el PIC;

d.4) los beneficios potenciales compensan los riesgos esperados de la participación en la investigación clínica;

d.5) no se puede contactar ni informar de inmediato al representante legalmente autorizado.

6.8.4. Información a entregar al sujeto:

Toda la información pertinente para la investigación clínica se debe proporcionar por escrito y utilizando un lenguaje no técnico, en la lengua materna del sujeto, que sea comprensible por el mismo (o el representante del sujeto legalmente designado). Debe incluir toda la información pertinente para la investigación clínica, incluyendo al menos lo siguiente:

a) Descripción y propósito:

a.1) una declaración de que el estudio corresponde a un trabajo de investigación;

a.2) el propósito de la investigación clínica;

a.3) la duración esperada de la investigación clínica y el alcance de la participación y las responsabilidades de cada sujeto durante la investigación clínica;

a.4) la descripción del DM en investigación y del comparador, si existe alguno;

a.5) la descripción de todos los procedimientos que involucren al sujeto;

a.6) la descripción respecto de la posible utilización futura de las muestras tomadas al sujeto, si procede;

a.7) los aspectos de la investigación clínica que sean experimentales, si procede;

a.8) la descripción de la investigación clínica, incluyendo una mención de cualquier grupo comparativo y el método de asignación a cada grupo;

a.9) el número de sujetos que se espera que participen en la investigación clínica.

b) Beneficios potenciales:

b.1) la descripción de los beneficios que razonablemente se puedan esperar para el sujeto (si no existe ningún beneficio terapéutico directo esperado, así se debe indicar);

b.2) la descripción de los beneficios potenciales para otras personas.

c) Riesgos e inconvenientes para el sujeto y, cuando proceda, para un embrión, feto, o bebé lactante:

c.1) descripción de las reacciones adversas al DM que se esperan;

c.2) descripción de los riesgos asociados con los procedimientos clínicos requeridos por el PIC, diferentes de la práctica normalizada local;

c.3) declaración de que pueden ocurrir riesgos inesperados;

c.4) descripción de los inconvenientes.

d) Procedimiento(s) alternativo(s):

d.1) información sobre los tratamientos o procedimientos alternativos establecidos que pueden estar disponibles para el sujeto, y sus riesgos y beneficios potenciales.

e) Confidencialidad:

e.1) declaración que confirme que la participación del sujeto es confidencial;

- 1469 e.2) declaración que confirme que los registros, incluidas las muestras que identifican al sujeto,
1470 se mantendrán confidenciales;
1471
- 1472 e.3) declaración que confirme que el sujeto entiende que tendrán acceso directo a las historias
1473 clínicas las autoridades regulatorias, los representantes del CEC y los representantes del
1474 patrocinador involucrados en la investigación clínica;
1475
- 1476 e.4) declaración que indique que los resultados de la investigación clínica se pueden publicar sin
1477 revelar la identidad del sujeto;
1478
- 1479 e.5) declaración de que el sujeto acepta que sus datos personales se transporten fuera de la
1480 región geográfica.
1481
- 1482 **Nota 1:** Los requisitos nacionales referentes a la protección de datos personales pueden ser aplicados a los
1483 puntos e.2) y e.5) [Ver Título 2: "Derecho de las personas" en la referencia bibliográfica 39].
1484
- 1485 f) Indemnización:
1486
- 1487 f.1) información sobre las provisiones para la indemnización disponible en el caso de lesiones
1488 resultantes de la participación en la investigación clínica;
1489
- 1490 f.2) información sobre el cuidado sanitario adicional para los sujetos que sufren un evento
1491 adverso como resultado de participar en la investigación clínica;
1492
- 1493 f.3) información sobre la compensación económica por la participación, si procede.
1494
- 1495 g) Gastos esperados, si existen, a solventar por el sujeto por su participación en la investigación
1496 clínica;
1497
- 1498 h) Información sobre el rol del representante del patrocinador en la investigación clínica;
1499
- 1500 i) Personas de contacto:
1501
- 1502 i.1) a quien contactar en caso de preguntas sobre la investigación clínica;
1503
- 1504 i.2) a quien contactar en caso de una lesión;
1505
- 1506 i.3) a quien contactar en caso de preguntas relacionadas con los derechos de los sujetos.
1507
- 1508 j) Declaración que indique que los nuevos hallazgos o las razones de cualquier modificación del PIC
1509 que afecte a la participación continuada del sujeto, deben estar a disposición del mismo.
1510
- 1511 k) Declaración que indique que, solamente después de la aprobación del sujeto, el médico personal
1512 del sujeto será informado de la participación del sujeto en la investigación clínica.
1513
- 1514 l) Si es pertinente para la investigación clínica, la declaración que indica, con la aprobación del
1515 sujeto, que en caso de que este no pueda ser contactado para el seguimiento:
1516
- 1517 l.1) una persona identificada por el sujeto sea informada de la posibilidad de ser contactada por
1518 el investigador responsable sobre cómo ponerse en contacto con el sujeto y conocer su
1519 estado de salud;
1520
- 1521 l.2) el registro civil pueda ser contactado por el investigador responsable para recabar
1522 información sobre el paradero del sujeto.
1523
- 1524 m) Declaración que indique que una descripción de la investigación clínica se ha registrado o se debe
1525 registrar en una base de datos de acceso público [Ver punto 6.4 "Registro en la base de datos de
1526 acceso público" de esta guía].
1527
- 1528 n) Cancelación:
1529
- 1530 n.1) circunstancias en las cuales el investigador responsable puede poner fin a la participación
1531 del sujeto, si procede;

- n.2) circunstancias en las cuales el patrocinador puede suspender o finalizar anticipadamente la investigación clínica.

6.8.5. Firma del consentimiento informado

El formulario para la firma del CI debe contener lo siguiente:

- a) la decisión voluntaria del sujeto de participar en la investigación clínica y de seguir las instrucciones del investigador;
- b) una declaración de que negarse a participar no conlleva ninguna sanción para el sujeto y ninguna pérdida de beneficios a los que el sujeto sea de otro modo acreedor;
- c) una declaración de que retirarse en cualquier momento, y revocar así el consentimiento informado, no conlleva ninguna sanción para el sujeto;
- d) una declaración respecto a las posibles consecuencias de retirarse de la investigación;
- e) un acuse de recibo de la información proporcionada y la confirmación de que se contestaron todas las preguntas del sujeto; que el sujeto confirma haber recibido la información proporcionada durante el proceso de consentimiento informado y que el sujeto tuvo todo el tiempo necesario para considerar su participación;
- f) una declaración que confirme que el sujeto, o su representante legalmente designado, acepta la utilización de los datos personales pertinentes del sujeto para el propósito de la investigación clínica;
- g) una declaración que confirme que el sujeto, o su representante legalmente designado, acepta que se conceda acceso directo a las historias clínicas del sujeto, a los representantes del patrocinador, a las autoridades del Instituto de Salud Pública de Chile y a los representantes del CEC;
- h) una declaración por la que el sujeto proporciona el nombre de una persona para ser contactada por el investigador responsable, en el caso de que el sujeto no pueda ser contactado para el seguimiento.

6.8.6. Información nueva

Si surge información nueva disponible que pueda afectar significativamente a la salud futura y el cuidado médico de un sujeto, tal información se debe entregar por escrito al (a los) sujeto(s) afectado(s). Si es pertinente, se debe preguntar a todos los sujetos afectados si continúan en la investigación y confirman por escrito su consentimiento informado.

7. Planificación de la investigación clínica

7.1. Generalidades

Todos los profesionales que participen en la ejecución de la investigación clínica deben poseer la cualificación académica, la formación o experiencia para realizar su cometido y esto se debe documentar de forma apropiada [ver punto 10.2.1 de esta guía: “Selección y formación del personal clínico”].

El patrocinador debe tener acceso a conocimientos médicos pertinentes a la investigación clínica.

Nota 1: El conocimiento médico lo proporciona una persona que posea cualificación académica, formación y experiencia, que esté prontamente disponible para asesorar sobre la investigación clínica y responder a las preguntas o problemas médicos relacionados. Si es necesario, se puede disponer de consultores externos para este propósito.

7.2. Gestión del Riesgo

7.2.1. Generalidades

La decisión de emprender una investigación clínica de un dispositivo médico en investigación, requiere que el [los] riesgo[s] residual [es], identificado[s] en el análisis del riesgo [ver referencia bibliográfica 3], así como el[los] riesgo[s] para el [los] sujeto[s] asociado[s] con el procedimiento clínico requerido por el PIC se hayan ponderado con respecto a los beneficios esperados para los sujetos.

Las actividades de gestión del riesgo se deben efectuar durante la investigación clínica [Ver Figura 3: “Aplicación de la Norma ISO 14.971 a las investigaciones clínicas” de esta guía].

Tanto para el DM en investigación, incluido el procedimiento clínico [Ver punto 7.2.2 “DMI, incluyendo los riesgos del procedimiento clínico y su revelación”] como para el proceso de investigación clínica [Ver punto 7.2.3 “Proceso de investigación clínica”], el patrocinador debe

definir o establecer previamente los umbrales de aceptabilidad del riesgo y poner en marcha una determinación del riesgo para establecer si son necesarias acciones a emprender tan pronto se alcancen o se superen los umbrales [Ver el Anexo H: “Aplicación de la Norma ISO 14.971 a las investigaciones clínicas” de la Norma Chilena NCh de ISO 14155:2022:].

7.2.2. DMI, incluyendo los riesgos del procedimiento clínico y su revelación

Los riesgos, asociados con el DM en investigación [DMI] y su procedimiento clínico relacionado, se deben estimar de acuerdo con la norma ISO 14.971 [Ver Ref. 3] antes de diseñar y realizar una investigación clínica [Ver el Anexo H: “Aplicación de la Norma ISO 14971 a las investigaciones clínicas” de la Norma Chilena NCH ISO 14.155]. La determinación del riesgo debe incluir o hacer referencia a una revisión objetiva de los datos médicos y científicos publicados y no publicados disponibles.

Se debe incluir en los documentos de la investigación clínica pertinentes un resumen del análisis de beneficio-riesgo. Se deben indicar en el MI el riesgo residual, incluidas las características de su naturaleza (peligros), incidencia (ocurrencia), gravedad y consecuencia (daños) y las instrucciones de uso [Ver punto B.5 del Anexo B: “Manual del Investigador” de la Norma Chilena NCH ISO 14.155]. El patrocinador debe determinar y gestionar el nivel de detalle necesario que debe redundar en la seguridad del sujeto.

El PIC debe incluir todos los efectos adversos y esperados al dispositivo médico y una justificación de la relación beneficio – riesgo asociada [Ver el punto A.4 del Anexo A: “Plan de Investigación Clínica” de la Norma Chilena NCH ISO 14.155].

Todos los efectos adversos y esperados al DM se deben indicar en el formulario de consentimiento informado [Ver punto 6.8.4 “Información a proporcionar al sujeto”].

Cuando las conclusiones del informe de gestión del riesgo requieran formación sobre el producto en investigación, el patrocinador debería considerar el alcance de la formación (por ejemplo, formación respecto del modelo animal, formación sobre la manipulación de cadáveres, formación respecto del apoyo a los usuarios durante la investigación clínica).

7.2.3. Proceso de investigación clínica

Los principios de gestión del riesgo se deben aplicar tanto a la planificación como a la realización de las investigaciones clínicas, para garantizar la fiabilidad de los datos clínicos generados y la seguridad de los sujetos.

El patrocinador debe identificar, determinar y controlar los riesgos asociados con los procesos de investigación clínica, para garantizar la realización ética y científica de la investigación clínica y la credibilidad de los resultados de la misma.

Los riesgos clínicos relacionados con los procedimientos clínicos, incluidos los procedimientos de seguimiento requeridos por el PIC, diferentes a los relacionados con el DM, se deben identificar tras la revisión de las publicaciones. El patrocinador también debe determinar la inclusión de tales riesgos en el PIC y, si procede, en el consentimiento informado. Y estos se deben gestionar de tal manera que redunde en la seguridad del sujeto.

Las medidas de control del riesgo se deberían considerar tanto a nivel del sistema de gestión de la calidad clínica (por ejemplo, procedimientos normalizados de trabajo, sistemas informatizados, personal) como a nivel de la planificación y ejecución de la investigación clínica (por ejemplo, diseño de la investigación clínica, recopilación de datos, proceso de consentimiento informado).

7.3. Justificación para el diseño de la investigación clínica

La justificación para el diseño de la investigación clínica se debe basar en la evaluación de los datos preclínicos y los resultados de una evaluación clínica [revisar la referencia bibliográfica 39: “Guía de Evaluación Clínica de Dispositivos Médicos” y las referencias bibliográficas 7) y 8].

La evaluación clínica incluye una determinación y análisis de los datos clínicos referentes al desempeño clínico, eficacia o seguridad del DM en investigación o de dispositivos médicos o terapias similares. La evaluación debe ser pertinente para el uso previsto y el modo de uso propuesto del DM en investigación o de dispositivos médicos o terapias similares. Esta es una actividad científica que se debe llevar a cabo con rigor y objetividad, de acuerdo con normas científicas [revisar las referencias bibliográficas 1) y 9)].

Los resultados de la evaluación clínica y de la determinación del riesgo se deben utilizar para determinar las etapas del desarrollo clínico requeridas [revisar el Anexo I: “*Etapas del desarrollo clínico*” de la Norma Chilena NCH ISO 14.155] y justificar el diseño óptimo de la investigación clínica. Dichos resultados también deben facilitar la identificación de los criterios de evaluación pertinentes y de los factores de confusión a tener en cuenta, y deben servir para justificar la elección del (de los) grupo[s] de control y si procede, del [de los] comparador[es], la utilización de aleatorización o enmascaramiento, y otros métodos para minimizar el sesgo.

La investigación clínica se debe diseñar para evaluar si el DM en investigación es adecuado para el [los] fin [es] y la [s] población [es] para la[s] que está previsto. Se debe diseñar de forma que garantice que los resultados obtenidos son clínicamente pertinentes, tienen validez científica y persiguen los objetivos de la investigación clínica, en particular, el perfil de beneficio-riesgo del DM en investigación.

Cuando se diseña cualquier investigación clínica de un DM son importantes varios factores, incluyendo las consideraciones generales de las fuentes de sesgo y minimización del sesgo, así como las consideraciones específicas relacionadas con los objetivos de la investigación clínica, la selección de sujetos, el[los] criterio[s] de evaluación del sujeto, la estratificación, la selección del establecimiento de investigación, y los diseños de la investigación clínica comparativa [revisar los puntos A.6 y A.7 del Anexo A “*Plan de investigación clínica, PIC*” de la Norma Chilena NCH ISO 14.155].

La investigación clínica se debería diseñar para permitir la confirmación del análisis de beneficio-riesgo del DM en investigación, tal como se describe en el informe de gestión del riesgo.

Nota: En las referencias bibliográficas 8) 10) y 11) se puede encontrar información adicional

7.4. Plan de Investigación Clínica [PIC]

El PIC debe incluir la información especificada en el Anexo A: “*Plan de Investigación Clínica*” de la Norma Chilena NCH ISO 14.155.

El PIC debe describir claramente los objetivos de la investigación clínica. El diseño propuesto se debe justificar de forma adecuada, basándose en principios científicos y éticos. El[los] objetivo[s] de la investigación determina[n] si es apropiado un diseño exploratorio o confirmatorio para comprobar que se pueden alcanzar los objetivos de la investigación clínica.

El PIC, y todas las modificaciones subsiguientes del mismo las prepara el patrocinador, consultando al experto en bioestadística cuando proceda, y se acuerdan entre el patrocinador y el investigador principal y son aceptadas por todos los investigadores principales. Estas modificaciones se deben registrar, incluyendo una justificación para cada una de ellas.

7.5. Manual del Investigador [MI]

El propósito del MI es entregar al investigador principal y al equipo del establecimiento de investigación los datos suficientes de seguridad y prestaciones provenientes de las investigaciones preclínicas o clínicas, con el fin de justificar la exposición humana al DM en investigación especificado en el PIC. El MI se debe actualizar durante el transcurso de la investigación clínica, conforme se obtenga información nueva significativa disponible (por ejemplo, un cambio significativo en el riesgo). En el caso de un cambio en el diseño del DM en investigación que eventualmente puede ocurrir durante el curso de la investigación clínica, el MI se debe actualizar y proporcionar una justificación del cambio, incluyendo una actualización de la acción de gestión del riesgo del MI, si es necesario.

El[los] investigador[es] principal[es] debe[n] dar acuse de recibo del MI y de todas sus modificaciones subsiguientes, y debe[n] mantener la confidencialidad de toda la información.

El MI debe incluir la información especificada en el Anexo B: “*Manual del Investigador*” de la Norma Chilena NCH ISO 14.155.

7.6. Cuaderno de Recogida de Datos [CRD]

El CRD se debe desarrollar para recoger los datos de cada sujeto incluido, según lo requiera el PIC. Los CRD deben incluir información sobre la condición de cada sujeto, desde su ingreso y durante el transcurso de la investigación clínica, sobre la exposición al DM en investigación y cualquier otra terapia [ver Anexo C: “*Cuadernos de Recogida de Datos*” de la Norma Chilena NCH ISO 14.155].

También se pueden desarrollar directrices para complementar los CRD, que proporcionen instrucciones al equipo del establecimiento de investigación para una cumplimentación exacta, para su corrección y para la firma de los CRD, junto con las expectativas sobre cómo tratar las desviaciones de la investigación clínica y los datos desconocidos, reduciendo así la necesidad del patrocinador de realizar consultas de datos.

Debe existir un procedimiento establecido para asegurar que cuando sea necesario modificar el PIC, el patrocinador debe revisar los CRD para determinar si también se requiere una modificación de estos documentos.

7.7. Plan de monitoreo

El patrocinador debe determinar el alcance y la naturaleza del monitoreo adecuado para la investigación clínica, basándose en la determinación del riesgo [ver punto 7.2 “Gestión de riesgo”]. El alcance y la naturaleza del monitoreo, incluidas la estrategia para la verificación de los datos fuente frente a la revisión de los datos centralizados (evaluación sin acudir al establecimiento de investigación), la protección del sujeto y la notificación puntual, se deben basar en consideraciones tales como el objetivo, el diseño, la complejidad, el tamaño, los puntos de datos críticos y los criterios de evaluación de la investigación clínica y en el grado de desviación de la práctica clínica normal-monitoreo en función del riesgo.

Nota 1: Las actividades de monitoreo centralizada pueden incluir, entre otras, el examen de la calidad de los datos, el contacto a distancia con el establecimiento de investigación, las renovaciones del CEC, la revisión de los eventos adversos, las revisiones de los CMD y la contabilización de los DM en investigación.

En general, existe una necesidad de monitoreo en cada establecimiento durante la investigación clínica. Se puede efectuar el monitoreo centralizado además de complementar el monitoreo de cada establecimiento participante. En circunstancias excepcionales, el patrocinador puede determinar que el monitoreo centralizado, en conjunto con procedimientos tales como la formación documentada del investigador, reuniones, y amplia orientación escrita o la comunicación telefónica, puede garantizar la realización apropiada de la investigación clínica. En tales circunstancias, el patrocinador debe proporcionar una justificación para omitir la verificación de los datos fuente. Además, el patrocinador debe garantizar que están bien definidos los procesos y expectativas para el mantenimiento de los registros, la incorporación de datos y las notificaciones de cada establecimiento y que estos garantizan el acceso oportuno a los datos clínicos y a la documentación de apoyo.

Mediante la supervisión de la investigación clínica y la notificación oportuna de los eventos adversos, el patrocinador debe garantizar que los efectos adversos e inesperados al DM en investigación se identifican y se investigan rápidamente, de forma que, cuando sea necesario, se puedan implementar medidas adicionales de control del riesgo [Ver punto 8.4.4 “Proceso de determinación del riesgo para los riesgos potencialmente inaceptables”].

Los resultados de la determinación del riesgo se deben usar para desarrollar un plan de monitoreo en función del riesgo y una justificación de apoyo. El plan de monitoreo debe describir:

- a) Los riesgos asociados con la investigación clínica [ver punto 7.2.3 “Proceso de investigación clínica”] y la información adecuada sobre las medidas pertinentes de control de riesgo;
- b) Los procesos que es necesario monitorear, incluidos los datos que requieren ser verificados en los documentos fuente;
- c) Los métodos de monitoreo (monitoreo en cada establecimiento de investigación, una combinación de monitoreo en cada establecimiento y, cuando esté justificado, monitoreo centralizado, según proceda;
- d) Las responsabilidades;
- e) Los procedimientos y requisitos para la supervisión de la investigación;
- f) Los métodos para documentar y comunicar los resultados del monitoreo;
- g) Los métodos para obtener la conformidad;
- h) El proceso para intensificar el monitoreo, en caso de incumplimientos continuos o escandalosos;

- i) Aquellos aspectos de la investigación clínica que precisan atención especial porque, si se efectuasen de forma incorrecta o inadecuada, comprometerían la protección de los sujetos humanos o la integridad de los datos;
- j) Los requisitos especiales referentes a la protección de datos personales.

El plan de monitoreo debe estar adaptado de acuerdo con la etapa del desarrollo clínico y el tipo de investigación clínica [Ver referencia bibliográfica 14].

7.8. Selección del establecimiento de investigación

El patrocinador debe identificar los criterios necesarios para llevar a cabo con éxito la investigación clínica, antes del comienzo del proceso de cualificación del establecimiento, incluyendo las instalaciones requeridas en el establecimiento de investigación clínica, la cualificación del investigador responsable y el tipo de entorno [por ejemplo, hospitalario frente al domiciliario].

Las instalaciones del establecimiento de investigación deberían ser similares a las instalaciones requeridas para el uso previsto del [de los] DM en investigación, aunque pueden ser necesarios equipos y capacidades adicionales en los establecimientos de investigación durante la investigación clínica, para garantizar que están presentes las precauciones de seguridad necesarias.

Antes de la iniciación de la investigación clínica, se debe verificar y documentar las cualificaciones del [de los] investigador[es] principal[es] y la idoneidad del [de los] establecimiento[s] de investigación en un informe de selección del establecimiento de investigación. Se debe documentar la justificación para seleccionar un establecimiento de investigación.

Nota 1: La justificación para seleccionar un establecimiento de investigación se puede basar en la experiencia previa del patrocinador con el investigador responsable del establecimiento de investigación.

7.9. Contratos

Debe existir un contrato entre el patrocinador y el[los] investigador[es] principal[es]/establecimiento[s] de investigación y cualquier otra parte competente, por ejemplo, investigadores, OIC[s] y laboratorio[s] central[es], que defina las responsabilidades de cada parte en la investigación clínica. Todos los contratos se deben registrar por escrito y todas las partes involucradas los deben firmar y fechar.

El contrato debe indicar que, por participar en una investigación clínica, las partes comparten algunas responsabilidades reglamentarias con el patrocinador.

7.10. Rotulado de un DM para investigación clínica

En el rotulado para un DM en investigación, las IDU, el manual de uso, el manual de servicio y el material de acondicionamiento se debe indicar que el DM en investigación está destinado solamente para una investigación clínica [revisar el punto 4.13.2. de la referencia bibliográfica: “Guía de Principios Esenciales de Seguridad y Desempeño para los Dispositivos Médicos incluidos los DMDIV”]; [revisar el punto I.3 del Anexo I: “Etapas del desarrollo clínico” de la Norma Chilena NCH ISO 14.155].

Nota 1: Para información adicional sobre el rotulado revisar la referencia bibliográfica 6: Estándar ISO 15.223-1; Ref. bibliográfica 43: Norma Chilena NCh 2.857: 2004 ISO 15223:2000 “Dispositivos Médicos- Símbolos para utilizar en las etiquetas, etiquetado e información suministrada en los dispositivos médicos” y la referencia bibliográfica 54: “Principles of Labeling for Medical Devices and IVD Medical Devices”.

7.11. Comité de monitoreo de datos (CMD)

Antes de comenzar una investigación clínica, el patrocinador deberá considerar la posibilidad de establecer un CMD.

Todas las investigaciones clínicas requieren monitoreo de seguridad, pero no todas requieren monitoreo por parte de un comité formal, el cual puede ser externo a los organizadores, patrocinadores e investigadores de la investigación clínica.

Los CMD generalmente se recomiendan para cualquier investigación clínica de cualquier tamaño destinada a comparar las tasas de mortalidad o morbilidad graves, pero no se requiere ni se recomienda un CMD para la mayoría de las investigaciones clínicas de DMs. Generalmente, los CMD no son necesarios, por ejemplo, para pruebas en etapas tempranas del desarrollo de un DM, ni tampoco son necesarios para las investigaciones clínicas que aborden resultados menores, como el alivio de los síntomas, a menos que la población que participe de la investigación clínica tenga un riesgo elevado de resultados graves.

La decisión de establecer un CMD debe estar guiada por la determinación del riesgo, teniendo en cuenta tanto los riesgos asociados con la utilización del DM en investigación, como los riesgos asociados con la participación del sujeto en la investigación clínica.

Un CMD puede revisar de forma regular los datos acumulados de una o más investigaciones clínicas en curso. El CMD debe asesorar al patrocinador con respecto a la seguridad continua de los sujetos de prueba y aquellos que aún no se han reclutado para la prueba, así como la validez continua y el mérito científico de la prueba.

La función principal del CMD se debe describir en el PIC. Las responsabilidades del CMD se tienen que detallar en procedimientos escritos, para establecer la frecuencia de las reuniones, el manejo de situaciones de emergencia y la documentación de tales reuniones.

El patrocinador o el CMD debe establecer un estatuto para documentar, entre otros aspectos, lo siguiente:

- a) Las responsabilidades y el campo de aplicación del CMD;
- b) La frecuencia, formato y documentación de las reuniones;
- c) Las disposiciones para afrontar las situaciones de emergencia.

Nota 1: Para recabar información adicional sobre el establecimiento del CMD y el contenido del estatuto, se recomienda revisar la referencia bibliográfica 18.

Aunque la participación de un CMD es bien aceptada en situaciones como las descritas anteriormente, es importante reconocer que los CMD agregan complejidad administrativa a una investigación clínica y requieren recursos adicionales, por lo que es recomendable que los patrocinadores limiten el uso de un CMD a las circunstancias descritas anteriormente en este punto.

1905 **8. Ejecución de la investigación clínica**

1906
1907 **8.1. Generalidades**

1908
1909 La investigación clínica se debe realizar de acuerdo con el PIC.

1910 La investigación clínica debe comenzar solamente cuando se haya recibido por escrito la
1911 aprobación/dictamen favorable del CEC y del Instituto.

1912
1913 El patrocinador debe garantizar la gestión del riesgo continua durante la investigación clínica,
1914 teniendo en cuenta todos los aspectos relacionados con el producto en investigación, los
1915 procedimientos clínicos requeridos por el PIC y el proceso de investigación [Ver puntos 7.2 “Gestión
1916 del riesgo” y 8.4.4 “Proceso de determinación del riesgo para los riesgos potencialmente
1917 inaceptables”].

1918
1919 **8.2. Iniciación del establecimiento de investigación**

1920
1921 El patrocinador o el monitor debe realizar y documentar una visita de iniciación a cada
1922 establecimiento de investigación participante o, alternativamente, debe tener una reunión con el
1923 investigador al comienzo de la investigación clínica [ver punto 10.2.4.4 de esta guía: “Iniciación del
1924 establecimiento de investigación”]. Se debe elaborar un registro diario en el que se identifiquen los
1925 nombres, las iniciales, las firmas, las funciones y las autorizaciones designadas para el investigador
1926 responsable y para los integrantes del grupo de investigación.

1927
1928 **8.3. Monitoreo del establecimiento de investigación**

1929
1930 La ejecución de la investigación clínica se debe monitorear de acuerdo con el plan de monitoreo [ver
1931 punto 7.7 “Plan de Monitoreo” y punto 10.2.4 de esta guía: “Monitoreo”]. Se debe iniciar un diario
1932 en el que se identifiquen los nombres, iniciales, firmas, funciones, y autorizaciones designadas para
1933 el investigador responsable y los integrantes del equipo del establecimiento de investigación.
1934 Se deben documentar los resultados de todas las actividades de monitoreo (tanto del monitoreo en
1935 cada establecimiento [Ver punto 10.2.4.7 “Informes de monitoreo”] como el monitoreo
1936 centralizado).

1937
1938 En general, existe una necesidad de monitoreo en cada establecimiento antes, durante y después
1939 de la investigación clínica. Sin embargo, en circunstancias excepcionales, el patrocinador puede
1940 determinar que el monitoreo a distancia (sin visitar el sitio de la investigación), junto con los
1941 procedimientos tales como la formación documentada del investigador, reuniones y las directrices
1942 escritas extensivas o comunicación telefónica, pueden asegurar la realización apropiada de la
1943 investigación clínica. En tales circunstancias, el patrocinador debe entregar una justificación para
1944 omitir la verificación de los documentos fuente. Internacionalmente se reconocen dos tipos de
1945 monitoreo:

1946
1947 a) Monitoreo in situ

1948
1949 Corresponde a una evaluación en persona, realizada por personal o representantes del patrocinador
1950 en los establecimientos en los que se está llevando a cabo la investigación clínica. La supervisión en
1951 el establecimiento permite verificar la entrada de datos y por lo tanto podrá detectar la completitud
1952 de los datos y las eventuales discrepancias entre los registros fuente y los CRD; garantizar que existe
1953 documentación del estudio; evaluar la familiaridad del personal del estudio del establecimiento de
1954 investigación con el PIC y los procedimientos requeridos; y evaluar el cumplimiento del PIC y la
1955 contabilización del DM en investigación. El monitoreo *in situ* también puede proporcionar una idea
1956 de la calidad de la conducción general de la investigación en un establecimiento (por ejemplo,
1957 atención a los detalles, exhaustividad de la documentación del estudio, delegación adecuada de
1958 tareas de estudio, supervisión adecuada del investigador clínico sobre el personal del
1959 establecimiento que realiza funciones de estudio críticas). Por lo tanto, el monitoreo *in situ* puede

ser especialmente útil al principio de la investigación, especialmente si el PIC es complejo e incluye procedimientos novedosos con los cuales pueden no estar familiarizados los investigadores clínicos.

b) Monitoreo remoto:

Mientras que el monitoreo *in situ* se realiza en los lugares donde se realiza la investigación clínica, el monitoreo remoto es una evaluación a distancia de la acumulación de datos, realizada de manera oportuna, con el apoyo de personas debidamente calificadas y capacitadas (por ejemplo, administradores de datos, bioestadísticas, entre otros).

Los tipos de actividades de monitoreo y la medida en que se pueden emplear las prácticas de monitoreo remoto dependen de varios factores, incluido el uso de sistemas electrónicos por parte del patrocinador; el acceso del patrocinador a los registros electrónicos de los sujetos, si corresponde; y las herramientas de comunicación disponibles del patrocinador y el establecimiento de investigación (estos pueden variar según el estudio y el establecimiento).

Los patrocinadores que planean utilizar monitoreo remoto deben garantizar que los procesos y las expectativas sobre el mantenimiento de registros del establecimiento, la entrada de datos y los informes estén bien definidos y garanticen el acceso oportuno a los datos de las investigaciones clínicas y a la documentación de respaldo. Aunque los patrocinadores tengan la intención de utilizar este tipo de monitoreo, en el plan de monitoreo deben identificar cuándo realizarán visitas de monitoreo *in situ*.

Los procesos de monitoreo remoto brindan capacidades de monitoreo adicionales que pueden complementar y reducir el alcance y / o la frecuencia del monitoreo *in situ* y ayudar a distinguir entre datos confiables y datos potencialmente no confiables.

El monitoreo remoto, se puede utilizar para:

- identificar los datos faltantes, los datos inconsistentes, los valores atípicos de los datos, la falta inesperada de variabilidad y desviaciones del PIC;
- examinar las tendencias de los datos, como el rango, la consistencia y la variabilidad de los datos, dentro y entre los establecimientos de investigación;
- evaluar los errores sistemáticos o significativos en la recopilación de datos y los informes en un establecimiento de investigación o en todos los establecimientos de investigación; o problemas potenciales de manipulación de datos o integridad de datos;
- analizar las características del establecimiento de investigación y las métricas de desempeño;
- seleccionar establecimientos y / o procesos para el monitoreo *in situ*.

8.4. Eventos adversos y deficiencias del DM

8.4.1. Señales que requieren acción inmediata

Las señales resultantes de los eventos adversos o de las deficiencias del DM que pudieran indicar una amenaza grave para la salud las pueden detectar tanto el patrocinador como el investigador responsable, pero las evalúa el patrocinador.

Cualquier ocurrencia de una amenaza grave para la salud puede requerir un proceso de notificación específico, de acuerdo con los requisitos reglamentarios, según se especifica en el punto 10.2.5 de esta guía "Evaluación e informe de seguridad"

8.4.2. Eventos adverso

Todos los eventos adversos y cualquier información nueva sobre estos episodios se deben documentar de forma oportuna durante la investigación clínica y se deben notificar como se

2018 especifica en los puntos 10.2.5: “Evaluación e informe de seguridad” y 11.8: “Informe de seguridad”
2019 de esta guía.

2020

2021 En la tabla siguiente se presentan las diferentes categorías de eventos adversos

2022

2023 **Tabla 2: Categorías de eventos adversos**

2024

Eventos adversos	No relacionados con el DM	Relacionados con el DM o con el procedimiento	
No Serios (no graves)	Evento Adverso (EA) ^a [Ver definición 3.36]	Efecto Adverso asociado al DM (EFA-DM) ^c [Ver definición 3.29]	
Serios (graves)	Evento Adverso Serio (EAS) ^b [Ver definición 3.37]	Efecto Adverso Serio al DM (EFAS-DM) [Ver definición 3.30]	
		Esperado	Inesperado
		Efecto Adverso Serio Esperado al DM (EFASE-DM) ^c [Ver definición 3.31, <u>Nota 1</u>]	Efecto Adverso Serio e Inesperado al DM (EFASI-DM) [Ver definición 3.31]
^a Incluye todas las categorías. ^b Incluye todas las categorías que son serias (graves). ^c Incluye todas las categorías que están relacionadas con el DM o con el procedimiento en investigación			

2025

2026 Los eventos adversos incluyen los identificados en el PIC como ‘Críticos’ para la evaluación de los
2027 resultados de la investigación clínica.

2028

2029 Los eventos adversos asociados con usuarios u otras personas se pueden documentar de forma
2030 separada de los eventos adversos asociados con el sujeto, teniendo en consideración la
2031 reglamentación sobre la privacidad de los datos.

2032

2033 Las Figuras 1 y 2 proporcionan directrices sobre las preguntas que se pueden plantear para
2034 categorizar los eventos adversos y las deficiencias del DM, pero no están previstos para mostrar la
2035 interrelación de las categorías. Durante cualquier momento del proceso, se debería prestar atención
2036 a las señales que pueden indicar una amenaza grave para la salud.

2037

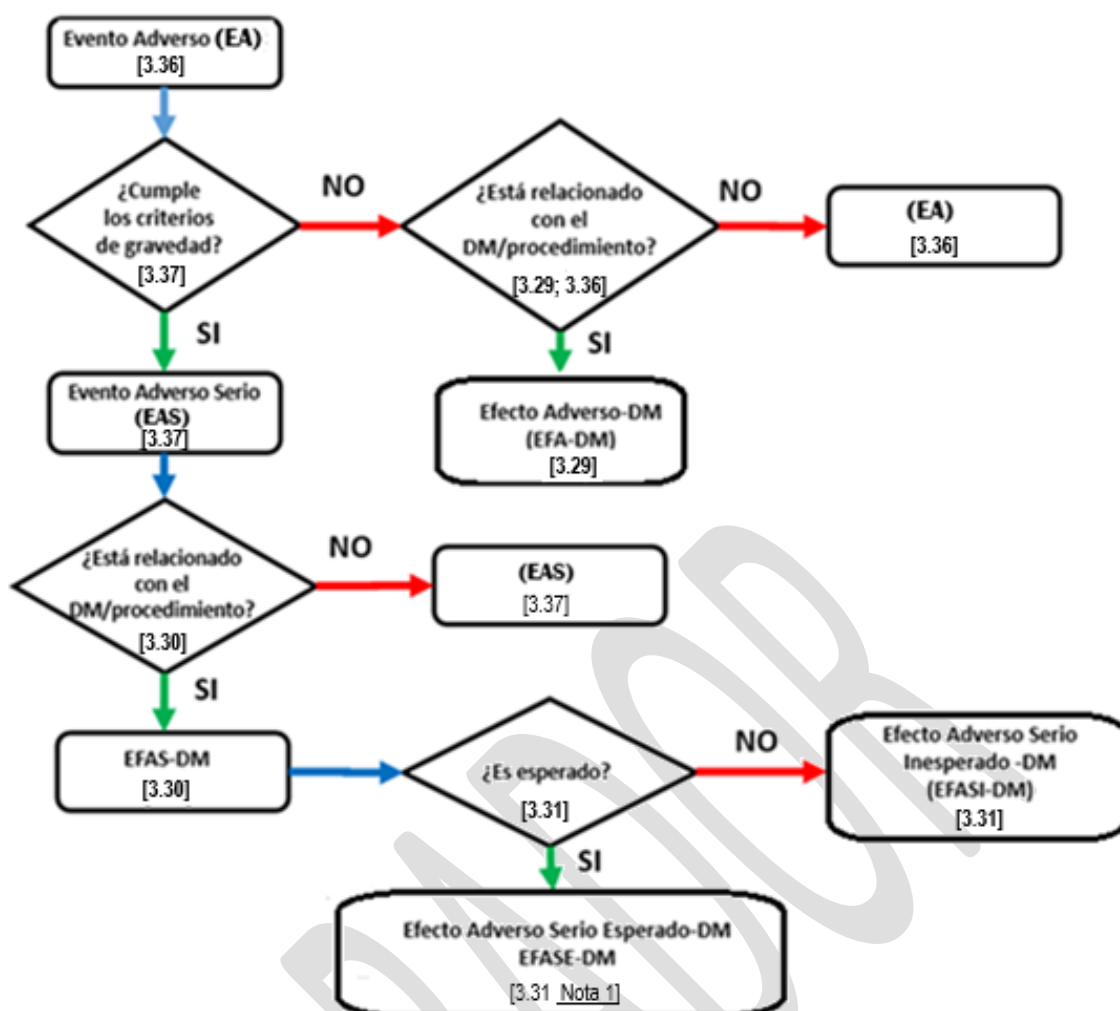


Figura 1: Diagrama de Flujo de categorización de los eventos adversos

El diagrama de flujo que se presenta a continuación, sobre las deficiencias del DM, se debería utilizar solamente en el caso de que la deficiencia del DM no esté asociada con un evento adverso.

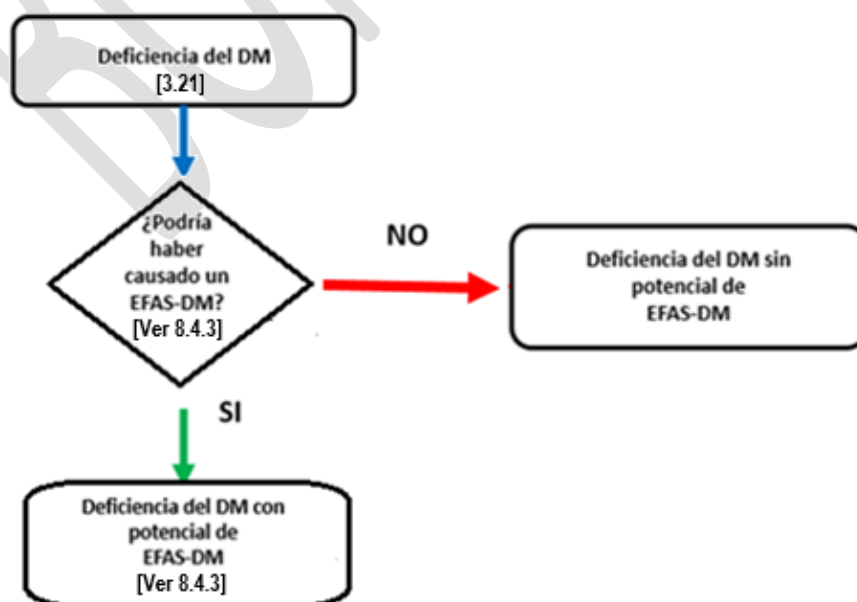


Figura 2: Diagrama de Flujo de categorización de deficiencias del DM.

2047 Todos los eventos adversos se deben notificar en un informe parcial o final de la investigación clínica.

2048

2049 **8.4.3. Deficiencias del DM**

2050

2051 Se deben documentar todas las deficiencias del DM durante la investigación clínica y las debe
2052 gestionar el patrocinador, de acuerdo con procedimientos escritos para el control de un DM no
2053 conforme. El patrocinador debe emprender, cuando proceda, las acciones correctivas y las acciones
2054 preventivas apropiadas para proteger la seguridad de los sujetos, usuarios y otras personas. Se
2055 deben documentar las deficiencias del DM, atribuibles al ‘comparador’, si procede.

2056

2057 El patrocinador debe disponer la devolución segura del DM en investigación que esté relacionada
2058 con la deficiencia del DM [Ver punto 8.9 de esta guía: “Contabilización del DM en investigación”]

2059

2060 Se deben notificar cuando proceda, las deficiencias del DM que no dieron lugar a un evento adverso
2061 pero que podrían haber ocasionado un efecto adverso serio al DM:

2062

2063 a) si no se hubiera emprendido una acción adecuada;

2064

2065 b) si no se hubiera intervenido; o

2066

2067 c) si las circunstancias hubiesen sido menos afortunadas;

2068

2069 Se deben notificar tal cómo se especifica en los puntos: 10.2.5 “Evaluación e informe de Seguridad
2070 y 11.8 “Informe de seguridad” de esta guía.

2071

2072 Cuando proceda, se debe incluir como información de apoyo, el análisis de los DM en investigación
2073 utilizados o explantados.

2074

2075 **8.4.4. Proceso de determinación del riesgo para los riesgos potenciales inaceptables**

2076

2077 Los riesgos que surgen durante el transcurso de la investigación clínica, se deben gestionar de la
2078 forma siguiente [Ver la **Figura 3:** “Aplicación de la Norma Chilena 14.971 a la gestión de la seguridad”
2079 de esta guía]

2080

2081 a) Cualquier persona que identifique un evento o información que pueda repercutir sobre la
2082 seguridad de los sujetos, usuarios u otras personas, tiene la obligación de informar al
2083 investigador responsable y al patrocinador de sus preocupaciones.

2084

2085 b) Los riesgos se monitorizan frente a umbrales de aceptabilidad del riesgo establecidos.

2086

2087 c) Cuando se han reconocido circunstancias preocupantes, el patrocinador debe efectuar un
2088 análisis del riesgo preliminar, consultando al investigador responsable y, si procede, a otros
2089 asesores. El análisis del riesgo preliminar puede conducir a los resultados siguientes:

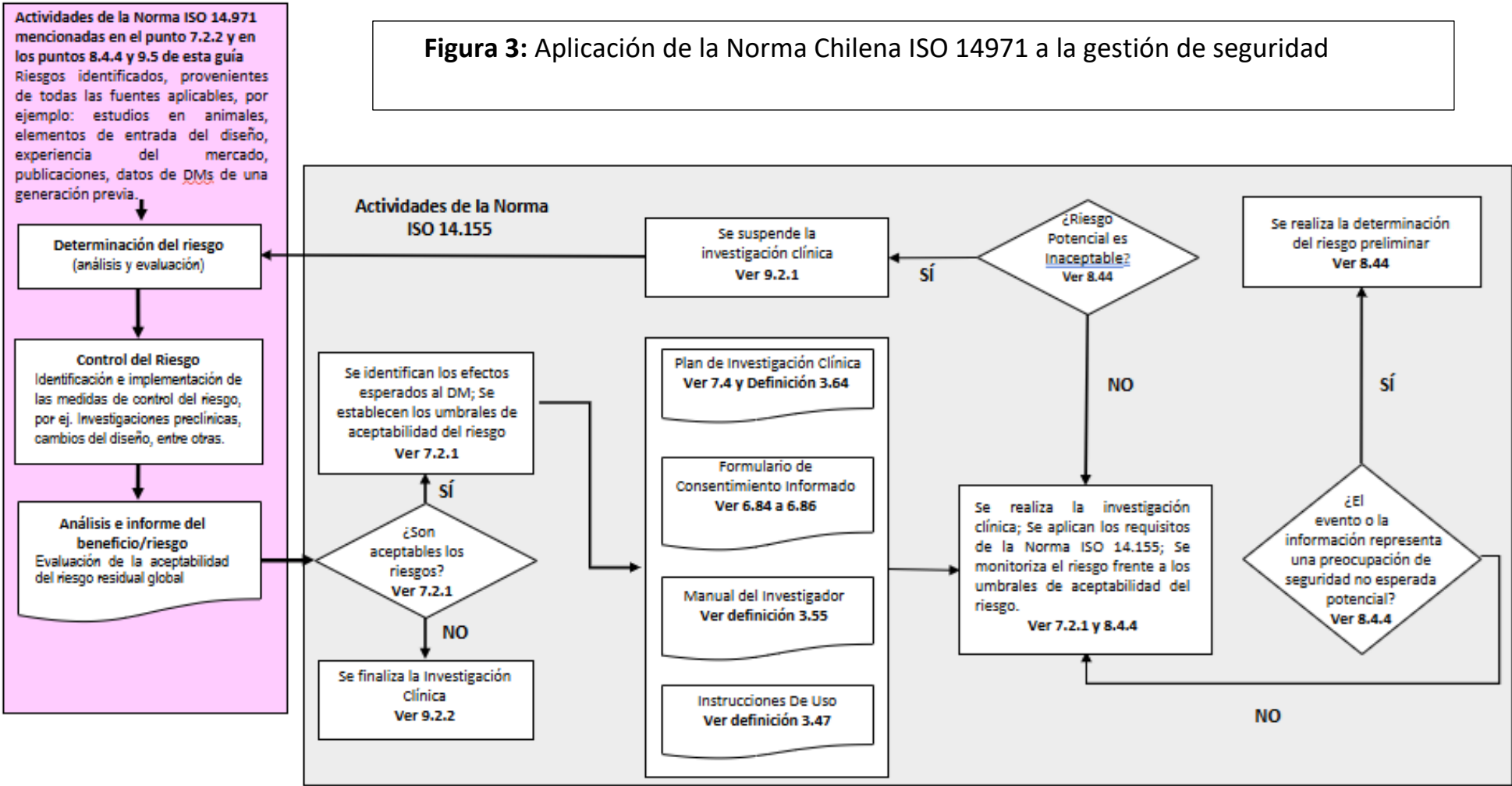
2090

2091 c.1) La nueva información se refleja de forma adecuada en la determinación del riesgo existente
2092 y los riesgos residuales individuales y globales para los sujetos, usuarios, u otras personas
2093 permanecen aceptables. El patrocinador debe garantizar que una justificación de esto se
2094 registra en la documentación de la investigación clínica.

2095

2096 c.2) Cuando se ha identificado la posibilidad de riesgo inaceptable o amenaza grave para la salud,
2097 el patrocinador debe suspender la investigación clínica inmediatamente y el análisis de
2098 riesgo preliminar se debe documentar y notificar a las partes interesadas, según lo requiere
2099 el punto 9.2.1 de esta guía: “Procedimiento para la suspensión o finalización anticipada”,
2100 mientras se efectúa una investigación adicional.

2101



- d) Cuando un análisis del riesgo preliminar ha tenido como resultado el reconocimiento de la posibilidad de un riesgo inaceptable, el patrocinador debe disponer las medidas apropiadas para una determinación del riesgo exhaustiva, de acuerdo con la Norma Chilena NCh ISO 14.971:2022: “Dispositivos Médicos/Productos Sanitarios (MD)-Aplicación de la Gestión de Riesgo de los Dispositivos Médicos” [Ver Referencia bibliográfica 3]. Cuando proceda, un CMD o asesores expertos deberían proporcionar su dictamen o efectuar la determinación del riesgo [Ver el punto 9.2.1 de esta guía: “Procedimiento para la suspensión o finalización anticipada”]
- e) La determinación exhaustiva del riesgo puede conducir a los resultados siguientes:
- e.1) la nueva información se refleja de forma adecuada en la determinación del riesgo existente y los riesgos residuales individuales y globales para los sujetos, usuarios, u otras personas permanecen aceptables. El patrocinador debe garantizar que una justificación de esto se registra en la documentación de la investigación clínica y que se efectúan las actividades necesarias antes de que prosiga la investigación clínica [Ver punto 9.2.2 de esta guía: “Procedimiento para reanudar la investigación clínica después de una suspensión temporal”]
- e.2) Se pueden aplicar acciones correctivas, incluyendo las opciones siguientes:
- i. Si las acciones correctivas no afectan a la validez de la investigación clínica, el patrocinador debe revisar el análisis de beneficio-riesgo para justificar la continuación de la investigación clínica; efectuar las actividades necesarias antes de que prosiga la investigación clínica [Ver punto 9.2.2]. Y para la repercusión sobre los documentos de la investigación clínica ver la **Figura 3**;
- ii. Si las acciones correctivas afectan a la validez de la investigación clínica, esta se debe suspender.
- e.3) Si las acciones correctivas no se pueden aplicar, se debe suspender la investigación clínica.

8.5. Documentos y documentación de la investigación clínica

8.5.1. Modificaciones

El MI, el PIC, el CRD, el formulario de consentimiento informado y otra información del sujeto, u otros documentos de la investigación clínica, tales como las instrucciones de uso, se pueden modificar a lo largo de la investigación clínica, según sea necesario, de acuerdo con procedimientos escritos para el control y los cambios de los documentos.

La documentación de los cambios debe incluir una descripción de los cambios, la justificación de los cambios y su repercusión potencial sobre el desempeño clínico, la eficacia, la seguridad u otros criterios de evaluación, y la identificación de los documentos afectados.

Se debe incluir una declaración de justificación de cada sección modificada de un documento. Las modificaciones propuestas del PIC se deben revisar y aprobar por las mismas partes especificadas en el punto 7.4 “Plan de investigación clínica”, a menos que se designe específicamente de otra forma. Las modificaciones del PIC y del formulario de consentimiento informado del sujeto se deben notificar al CEC, o las debe aprobar el CEC y el Instituto [Ver punto 6.6.4 de esta guía: “Comunicación continuada con el CEC”]. Se debe documentar el número y la fecha de la versión de las modificaciones.

Si la modificación repercute sobre la integridad de la investigación clínica, los datos recopilados antes y después de la modificación se deben analizar estadísticamente para evaluar el efecto de la

2159 modificación sobre el análisis del desempeño, eficacia o seguridad del DM. Este análisis se debe
2160 incluir en el informe de la investigación clínica.

2161

2162 **8.5.2. Diario de identificación de los sujetos**

2163

2164 Cada establecimiento de investigación debe mantener un diario de todos los sujetos incluidos en la
2165 investigación clínica, asignando un código de identificación vinculado a sus nombres, identificación
2166 alternativa del sujeto o información de contacto.

2167

2168 **Nota:** Dependiendo del diseño de la investigación clínica, se puede mantener un diario en el establecimiento
2169 de investigación que identifique a cada sujeto que ha sido preseleccionado para su inclusión potencial
2170 en la investigación clínica.

2171

2172 **8.5.3. Documentos fuente**

2173

2174 El grupo de investigación debe crear y mantener los documentos fuente durante la investigación
2175 clínica. Se debe documentar el tipo y la ubicación de estos documentos fuente.

2176

2177 **8.6. Integrantes adicionales del equipo del establecimiento de investigación**

2178

2179 Se pueden añadir circunstancialmente nuevos integrantes al grupo de investigación, en
2180 establecimientos nuevos o existentes. El personal nuevo debería comenzar su cometido solamente
2181 después de recibir la formación adecuada en los requisitos de la investigación clínica, y se debe
2182 documentar esta formación. Se deben documentar los nombres, iniciales, firmas, funciones y
2183 autorizaciones designadas del personal nuevo.

2184

2185 **Nota:** Puede ser necesaria la aprobación del CEC de los nuevos integrantes del equipo del establecimiento de
2186 investigación antes de que comiencen sus responsabilidades, además de la documentación interna del
2187 establecimiento de estas responsabilidades y formación de los nuevos integrantes.

2188

2189 **8.7. Privacidad del sujeto y confidencialidad de los datos**

2190

2191 Todas las partes implicadas deben mantener la confidencialidad de los datos en todo momento
2192 durante la investigación clínica. Todos los datos deben estar asegurados contra su acceso no
2193 autorizado.

2194 La privacidad de cada sujeto y la confidencialidad de su información se deben preservar en los
2195 informes y cuando se publican los datos.

2196 El investigador responsable o la institución deben proporcionar acceso directo a los datos fuente
2197 durante y después de la investigación clínica para el monitoreo, las auditorías, las revisiones del CEC
2198 y las inspecciones de las autoridades sanitarias. Según sea necesario, para el acceso directo a los
2199 documentos fuente, antes de comenzar la investigación clínica, el investigador responsable o el
2200 establecimiento de investigación debiera obtener permiso del sujeto, de la administración del
2201 establecimiento de salud (Hospital, Clínica u otro) y de las autoridades sanitarias.

2202

2203 **8.8. Control de documentos y datos**

2204

2205 **8.8.1. Trazabilidad de documentos y datos**

2206

2207 Todos los documentos y datos se deben producir y mantener de forma que se asegure la fiabilidad,
2208 la integridad, el control y la trazabilidad. Todos los documentos y sus versiones subsiguientes,
2209 relacionadas con la investigación clínica deben ser identificables, poseer trazabilidad y estar
2210 adecuadamente almacenados para entregar un historial completo de la investigación clínica.
2211 Cuando proceda, se debe garantizar y documentar la exactitud de las traducciones.

2212

2213 El investigador debe asegurar la exactitud, el carácter atribuible, la exhaustividad, la legibilidad y la
2214 puntualidad de los datos notificados al patrocinador en los CRD y en todos los informes requeridos.
2215 Todos los documentos copias de los documentos fuente originales retenidos se deben certificar,
2216 según se indique, mediante una firma fechada de un integrante del equipo del establecimiento de
2217 investigación, a menos que se generen mediante un proceso validado. Se debería aplicar requisitos

2218 especiales a la recogida, revisión y retención de los datos fuente electrónicos, para garantizar la
2219 fiabilidad, calidad, integridad y trazabilidad [Ver referencia bibliográfica 15].
2220

2221 Si la asignación a un grupo de tratamiento es de tipo ciego (con enmascaramiento), de alguna forma
2222 tal asignación se debe salvaguardar durante la investigación clínica, incluyendo la incorporación y el
2223 procesamiento de datos. Se deben seguir los procedimientos establecidos escritos para la
2224 decodificación de las investigaciones clínicas de tipo ciego (con enmascaramiento).
2225

2226 **8.8.2. Registro de datos**
2227

2228 Los datos registrados en los CRD se deben derivar de documentos fuente y deben ser coherentes
2229 con estos documentos fuente, y cualquier discrepancia se debe explicar por escrito. El PIC debe
2230 especificar qué datos se pueden registrar directamente en los CRD.

2231 **Nota 1:** La aceptación de datos fuente, de incorporación directa en el CRD puede estar sujeta a requisitos de
2232 documentación específicos del hospital, clínica o establecimiento de salud.
2233

2234 **Nota 2:** Los datos que se pueden registrar directamente en los CRD se pueden documentar también en el
2235 plan de monitoreo.
2236

2237 El investigador principal o su[s] representantes[s] autorizado[s] por escrito, deben[s] firmar y fechar
2238 los CRD. Cualquier cambio o corrección de los datos notificados en un CRD debe estar fechado,
2239 incluir las iniciales del corrector y estar explicado si es necesario, y no debe impedir ver el dato
2240 original incorporado [es decir, se debe mantener la trazabilidad de auditoría]; esto es aplicable tanto
2241 a los cambios o correcciones, tanto escritas como electrónicas.
2242

2243 El patrocinador debe:
2244

- 2245 a) Proporcionar orientación a los investigadores principales y su[s] representantes[s]
2246 autorizado[s] por escrito sobre cómo hacer las correcciones; el patrocinador debe disponer de
2247 procedimientos escritos para garantizar que los cambios o correcciones en los CRD están
2248 documentados, son necesarios, son legibles y poseen trazabilidad, y están avalados por el
2249 investigador principal o su[s] representantes[s] autorizado[s] por escrito; se deben mantener
2250 los registros de los cambios y correcciones;
2251
- 2252 b) Garantizar que es posible comparar los datos originales y las observaciones con los datos
2253 procesados, si los datos se transforman durante el procesado;
2254
- 2255 c) Utilizar un código de identificación del sujeto que no sea ambiguo y que permita la
2256 identificación de todos los datos notificados para cada sujeto. El investigador responsable
2257 debe retener el vínculo entre el código y cada sujeto en un lugar seguro.
2258

2259 **8.8.3. Sistemas de datos clínicos electrónicos**

2260 La validación de los sistemas de datos clínicos electrónicos es necesaria para evaluar la autenticidad,
2261 exactitud, fiabilidad, y desempeño previsto coherente del sistema de datos desde el diseño hasta la
2262 retirada del servicio activo del sistema o la transición a un sistema nuevo.

2263 Estos requisitos son aplicables a cualquier registro electrónico según la definición que se presenta
2264 en el punto 3.67 de esta guía, incluyendo los CRD electrónicos, sistemas electrónicos utilizados para
2265 incorporar y procesar los datos a partir de CRD en papel recibidos de los establecimientos de
2266 investigación y otros sistemas electrónicos requeridos en la investigación clínica.

2267 Cuando se utilizan bases de datos clínicos electrónicos o sistemas de datos clínicos electrónicos a
2268 distancia, se deben implementar procedimientos escritos para:

- 2269 a) Describir la validación y los ensayos de funcionalidad del sistema, la recogida y manipulación
2270 de datos, el mantenimiento del sistema, las medidas de seguridad del sistema, el control de
2271 los cambios, y la creación de copias de seguridad, recuperación, planificación de contingencia,
2272 y retirada del servicio activo de los datos;
2273
- 2274 b) establecer y documentar los requisitos para que el sistema de datos clínicos electrónicos
2275 reciba y procese los datos;
2276

- c) verificar y validar que los requisitos del sistema de datos clínicos electrónicos se puedan cumplir de forma sistemática;
- d) garantizar que los datos ingresados son atribuibles, completos, fiables, coherentes y lógicos;
- e) garantizar la exactitud de los informes;
- f) garantizar que los cambios en los datos están documentados y que no existe ninguna supresión de datos ingresados (es decir, se mantiene la trazabilidad de auditoría, de los datos y de las correcciones);
- g) mantener un sistema de seguridad que impida el acceso no autorizado a los datos, de forma tanto interna como externa;
- h) mantener un listado de los individuos que tienen acceso al sistema de datos electrónicos, así como de las fechas de acceso y privilegios otorgados a cada usuario y revocación del acceso;
- i) garantizar la exactitud y la exhaustividad de los datos notificados al patrocinador en los CRD, procediendo de forma que los CRD estén firmados por el investigador principal o su representante legalmente designado;
- j) mantener de forma idónea la copia de seguridad, la retención de los datos y la posibilidad de recuperarlos;
- k) formar a los usuarios en la utilización apropiada del sistema; y
- l) salvaguardar el enmascaramiento, si es el caso (por ejemplo, manteniendo el enmascaramiento durante la incorporación y el procesamiento de los datos).

8.9. Contabilización del DM en investigación

El acceso a los DM en investigación debe estar controlado y los DM en investigación se deben usar solamente en la investigación clínica y de acuerdo con el PIC.

El patrocinador debe mantener los registros para documentar la ubicación física de todos los DM en investigación, desde el envío de los mismos a los establecimientos de investigación hasta su devolución o desecho.

Para la devolución segura o el desecho de DM en investigación, incluidos DM potencialmente peligrosos: el patrocinador debe disponer de las instrucciones implantadas y hacer que estén disponibles materiales de acondicionamiento, si procede.

El investigador principal -o un representante legalmente designado- debe mantener los registros que documenten lo siguiente:

- a) El [los] nombre[s] de la[s] persona[s] que recibieron, utilizaron, devolvieron o desecharon el DM;
- b) la fecha de recepción, la identificación y la cantidad de cada DM en investigación (número de lote/número de serie o código único, según aplique);
- c) la fecha de caducidad, si procede;
- d) la fecha o fechas de utilización;
- e) la identificación del sujeto;
- f) la fecha en la que el DM en investigación se retiró/explantó del sujeto, si procede;
- g) la fecha de devolución de los DM en investigación que no se utilizaron, que caducaron o que funcionaron incorrectamente, si procede;
- h) la fecha y documentación de desecho de los DM en investigación siguiendo las instrucciones del patrocinador, si procede.

8.10. Contabilización de los sujetos

Todos los sujetos incluidos en la investigación clínica (incluidos aquellos retirados de la misma o a los que se ha perdido el seguimiento) deben estar contabilizados y documentados.

Si un sujeto se retira de la investigación clínica, se debe[n] registrar la[s] razones que lo justifica[n]. El investigador puede utilizar los datos existentes y solicitar el permiso del sujeto que se retira, para recoger los datos de seguimiento sobre su estado/condición, incluyendo información sobre el desempeño clínico, la eficacia y seguridad del DM. Si se obtiene el permiso, los datos pertinentes se deben incluir en el informe de la investigación clínica.

8.11. Auditoría

Se pueden efectuar auditorías de la investigación clínica para evaluar la conformidad con el PIC, con procedimientos escritos, con esta guía y con los requisitos reglamentarios aplicables [Ver el Anexo J: “Auditorías de la investigación Clínica” de la Norma Chilena NCH ISO 14.155]. Estas auditorías pueden ser aplicables a todas las partes, sistemas, procesos e instalaciones y son independientes y están separadas de las funciones de control de la calidad o del monitoreo de rutina.

Una auditoría se puede utilizar:

- a) como una parte de la rutina del programa de aseguramiento de la calidad del patrocinador;
- b) para evaluar la eficacia de la actividad de monitoreo;
- c) siempre que existan desviaciones críticas o repetidas del PIC o sospechas de fraude;
- d) para lograr que un establecimiento de investigación esté “listo para inspección”, es decir, para preparar al establecimiento de investigación para una posible inspección reglamentaria, y
- e) cuando así lo solicite o sugiera una autoridad sanitaria nacional.

Quienes efectúen la auditoría deben estar cualificados y tener una formación y experiencia adecuadas para efectuarla y deben ser independientes de la investigación clínica.

La auditoría de los sistemas y procesos de investigación clínica se debe efectuar de acuerdo con los procedimientos escritos o planes específicos sobre qué auditar, cómo auditar, la frecuencia de las auditorías y la forma y contenido de los informes y certificados de auditoría.

El plan y los procedimientos de auditoría para una auditoría de una investigación clínica deben estar guiados por la importancia de la investigación clínica, el número de sujetos en la investigación clínica, el tipo y complejidad de la investigación clínica, el nivel de riesgo que corren los sujetos y cualquier problema identificado.

Los resultados de la auditoría se deben documentar y comunicar a las partes competentes [Patrocinador, Instituto de Salud Pública e investigador(es) principal(es)]. Si procede, se debe guardar un certificado de auditoría en los archivos del patrocinador.

Para preservar la independencia y el valor de la función de auditoría, el Instituto no solicitará los informes de auditoría de manera rutinaria. En su lugar, eventualmente podrá solicitar acceso a un informe de auditoría caso por caso, cuando exista evidencia de incumplimiento grave de las buenas prácticas clínicas, o en el curso de procedimientos legales.

9. Suspensión, finalización y cierre final de la investigación clínica

9.1. Momento en que concluye la investigación clínica

El momento en que concluye una investigación clínica se debe considerar que coincide con la última visita del último sujeto y cuando el seguimiento está completo para la investigación clínica, bien sea que haya concluido la investigación clínica de acuerdo con el PIC preestablecido o que se haya interrumpido de forma anticipada, a menos que otro punto temporal para tal final esté establecido en el plan de investigación clínica.

Nota: El momento en que concluye la investigación clínica también se puede denominar el final de la investigación clínica.

9.2. Suspensión o finalización anticipada de la investigación clínica

9.2.1. Procedimiento para la suspensión o interrupción anticipada

El patrocinador puede suspender o interrumpir de forma anticipada una investigación clínica en un establecimiento de investigación individual o una investigación clínica entera, por razones significativas y documentadas, tales como cuando así lo recomiende el CMD.

Un investigador responsable, un CEC, o el Instituto, podrán suspender o interrumpir de forma anticipada la participación de los sujetos en una investigación clínica en los establecimientos de investigación de los que sea responsable.

Si durante la investigación clínica surge la sospecha de un riesgo inaceptable, incluida una amenaza grave para la salud los sujetos, o cuando así lo instruya el CEC o el Instituto, el patrocinador debe suspender la investigación clínica mientras se determina el riesgo. Y, si se confirma un riesgo inaceptable que no se puede controlar, el patrocinador debe interrumpir la investigación clínica.

El patrocinador debe considerar finalizar o suspender la participación de un establecimiento de investigación o de un investigador en particular en la investigación clínica, si el monitoreo o la auditoría identifican desviaciones críticas o repetidas por parte de un investigador.

Si se produce la suspensión o la interrupción anticipada, la parte que así lo dispone debe justificar su decisión por escrito e informar prontamente a las otras partes con quienes esté en comunicación directa. El investigador responsable y el patrocinador se deben mantener informados mutuamente de cualquier comunicación recibida, ya sea del CEC o del Instituto.

Nota: Las vías de comunicación usuales son patrocinador <-> investigador responsable o patrocinador <-> CEC, y patrocinador <-> Instituto.

Si por cualquier razón, el patrocinador suspende o finaliza de forma anticipada la investigación en un establecimiento de investigación individual, el patrocinador debe informar al Instituto, según proceda y verificar que el investigador responsable notifica al CEC. Si la suspensión o la finalización anticipada fue motivada por la seguridad, el patrocinador debe informar a todos los investigadores principales.

Si se produce la suspensión o la interrupción anticipada de la investigación:

- a) el patrocinador debe entregar los recursos para cumplir las obligaciones del PIC y los acuerdos existentes para el seguimiento de los sujetos incluidos en la investigación clínica; y
- b) el investigador responsable, o su representante legalmente designado, debe informar prontamente a los sujetos incluidos en su establecimiento de investigación, si procede.

Nota: El método y el momento de esta comunicación dependerán de las circunstancias y de los riesgos percibidos.

Para proceder a una eventual interrupción anticipada, se deben efectuar todas las actividades enumeradas en el punto 9.3 de esta guía: “Cierre final de rutina”.

9.2.2. Procedimiento para reanudar la investigación clínica después de una suspensión temporal

Cuando el patrocinador concluye un análisis de la(s) razón(es) para la suspensión, implementa las acciones correctoras necesarias y decide levantar la suspensión temporal, debe informar a los investigadores principales, a los CEC y al Instituto, las razones que justifican la decisión de retirar la suspensión temporal. Además, debe entregarles los datos pertinentes que apoyan esta decisión.

Nota: Las vías de comunicación usuales son patrocinador <-> investigador responsable o patrocinador <-> CEC, y patrocinador <-> Agencia Regulatoria (Instituto)

Antes de reanudar la investigación clínica, se debe obtener la aprobación de los CEC y, cuando proceda, del Instituto.

Si los sujetos han sido informados de la suspensión, el investigador responsable o su representante legalmente designado deben informarles las razones para la reanudación.

9.3. Cierre Final de rutina

Las actividades del cierre final de rutina se deben realizar para asegurar que los registros del investigador responsable están completos, que se han recuperado todos los documentos necesarios para los archivos del patrocinador, que se desechan los materiales sobrantes de la investigación clínica, que se han resuelto los problemas identificados previamente y que todas las partes han sido notificadas.

a) Completar los archivos incluye asegurarse de que:

- a.1) todos los documentos esenciales están completos y actualizados;
- a.2) se han completado todos los CRD;
- a.3) se han resuelto todas las indagaciones pendientes;
- a.4) está documentado el estado actual de todos los eventos adversos en curso;
- a.5) se ha dispuesto lo preciso para proceder al archivo y la retención de los registros; y
- a.6) se ha documentado la disposición o destino final de cualquier:
 - DM en investigación,
 - muestras sobrantes (por ejemplo, sangre o tejido),
 - otros materiales de la investigación clínica.

b) La notificación debe incluir:

- b.1) notificación a los CEC,
- b.2) notificación al Instituto,
- b.3) notificación en la base de datos de acceso público de que ha concluido la investigación clínica [Ver el punto 6.4 “Registro en la base de datos de acceso público” de esta guía].

9.4. Informe de la investigación clínica

Después del cierre final de la investigación clínica, se debe redactar un informe de la investigación clínica, de acuerdo con la reglamentación vigente aplicable, incluso si la investigación se suspendió o finalizó de forma anticipada. El informe de la investigación clínica debe incluir la información especificada en el Anexo D: “Informe de la Investigación Clínica” de la Norma Chilena NCH ISO 14.155.

En relación con este informe, se debe tener presente lo siguiente:

a) el informe de la investigación clínica debe ser en forma escrita;

- b) el informe de la investigación clínica debe incluir la identificación del [de los] DM[s], una descripción de la metodología y el diseño de la investigación clínica, cualquier desviación del PIC, el análisis de los datos junto con la estadística aplicada y una valoración crítica de los objetivos de la investigación clínica;
- c) Los resultados notificados en el informe de la investigación clínica se deben derivar de los datos notificados en los CRD y otros métodos aplicables de recogida de datos de una forma repetible y que posea trazabilidad. Se deben mantener registros que así lo documenten;
- d) el informe de la investigación clínica debe tener en cuenta los datos provenientes de cada establecimiento de investigación y de todos los sujetos. Ningún sujeto debe ser identificable, ya sea a partir del informe de la investigación clínica o de los resultados publicados;
- e) el informe de la investigación clínica se debe entregar al investigador principal, cuando proceda, y a todos los investigadores principales para su revisión y comentario. El patrocinador debe mantener los registros que confirmen que el informe de la investigación clínica se ha proporcionado para la revisión del mismo. Si uno de los revisores no está de acuerdo con todo o parte del informe de la investigación clínica, sus comentarios se deben registrar y comunicar a los otros investigadores principales;
- f) se debe solicitar al patrocinador y al investigador principal que incluyan sus firmas, indicando su acuerdo con el contenido del informe de la investigación clínica. Si no se ha designado ningún investigador coordinador, se debe obtener la firma del [de los] investigador[es] principal[es];
- g) el informe de la investigación clínica se debe entregar a los CEC y al Instituto.
- h) Los resultados de la investigación clínica se deben incorporar en una base de datos de acceso público en la que se registró la investigación clínica [Ver punto 6.4 “Registro en la base de datos de acceso público” de esta guía] y se debe publicar si tales resultados han sido positivos, no concluyentes o negativos, para facilitar la orientación de la investigación futura, el desarrollo de dispositivos médicos y el tratamiento médico.

Nota: En el Anexo D: “Informe de la investigación clínica” de la Norma Chilena NCH ISO 14.155 se entregan directrices adicionales sobre el contenido del informe de la investigación clínica.

9.5. Determinación del riesgo y conclusiones

Se debería efectuar una revisión formal de la información del riesgo una vez concluida la investigación clínica [Revisar el punto correspondiente a “Discusión y conclusiones globales”, del anexo titulado: “Informe de la investigación clínica” de la Norma Chilena NCH ISO 14.155]. Tal revisión se debería incluir en el análisis del riesgo y en la evaluación clínica, con una actualización de las conclusiones del beneficio-riesgo en ambos documentos.

9.6. Retención de Documentos

El patrocinador y el investigador responsable deben mantener los documentos de la investigación clínica. Deben tomar medidas para impedir la destrucción accidental o prematura de estos documentos. El investigador responsable o el patrocinador pueden transferir la custodia de los registros a otra persona/parte y documentar la transferencia en el establecimiento de investigación o en la instalación del patrocinador.

Nota: En el Anexo: “Documentos esenciales de la investigación clínica”, de la Norma Chilena NCH ISO 14.155 se incluye una lista de los documentos esenciales de la investigación clínica que se deben mantener en los archivos del patrocinador y del establecimiento de investigación.

Los documentos de la investigación clínica, incluidos, entre otros, el PIC, el MI, el CRD y el [los] informe[s] de la investigación clínica, se deberían incorporar en la documentación técnica del DM,

2564 bajo el sistema de gestión de la calidad del fabricante. Para las investigaciones clínicas iniciadas por
2565 el patrocinador-investigador, esto se debería aplicar en la medida que sea posible.

2566

2567 **10. Responsabilidades del patrocinador**

2568

2569 **10.1. Gestión de la calidad clínica**

2570 Se deben aplicar los principios de gestión de la calidad a los procesos de la investigación clínica, para
2571 garantizar que la investigación clínica se diseña, efectúa y monitoriza, y que los datos se generan,
2572 documentan, registran, evalúan y notifican en cumplimiento con esta guía, con el PIC, con cualquier
2573 modificación subsiguiente y con cualquier otra norma aplicable, de acuerdo con los requisitos
2574 regulatorios. El patrocinador debe:

2575

2576 a) implementar y mantener procedimientos escritos de la calidad clínica;

2577

2578 b) mantener registros para documentar la conformidad de todas las partes implicadas en la
2579 investigación clínica;

2580

2581 c) garantizar que se cumplen los requisitos de auditoría descritos en el punto 8.11 “Auditoría”
2582 de esta guía, si procede; y

2583

2584 d) justificar y documentar las excepciones significativas a los requisitos de este documento
2585 [Para consultar ejemplos y circunstancias eximentes revisar el Anexo titulado: “Etapas del
2586 desarrollo clínico” de la Norma Chilena NCH ISO 14.155].

2587

2588 Los procedimientos de la calidad clínica, que están destinados a asegurar la calidad en todas las
2589 etapas del proceso de la investigación, se pueden integrar en las secciones aplicables del sistema de
2590 la calidad global del patrocinador. Su propósito es garantizar la protección del sujeto humano y la
2591 fiabilidad de los resultados de la prueba. Incluyen el diseño del PIC, las herramientas y los
2592 procedimientos para la recopilación y el procesamiento de datos, el monitoreo y el reporte de
2593 eventos adversos, así como la recopilación de información que es esencial para la toma de
2594 decisiones.

2595

2596 **10.2. Planificación y ejecución de la investigación clínica**

2597

2598 **10.2.1. Selección y formación del personal clínico**

2599

2600 Antes del inicio de la investigación clínica, el patrocinador debe:

2601

2602 a) definir, establecer y asignar todos los papeles y responsabilidades relacionadas con la
2603 investigación clínica en uno o más contratos escritos, según se definen en el punto 7.9
2604 “Contratos”, de esta guía;

2605

2606 b) seleccionar a un representante local, cuando no resida en Chile, donde se ha de efectuar la
2607 investigación clínica. Este representante actuará como el patrocinador, cumpliendo las
2608 responsabilidades correspondientes;

2609

2610 c) seleccionar investigadores responsables adecuadamente cualificados, según se indica en los
2611 puntos 7.8: “Selección del establecimiento de investigación” y 11.2: “Cualificación del
2612 investigador responsable” de esta guía;

2613

2614 d) seleccionar un investigador principal, si procede, como en el caso de una investigación
2615 multicéntrica;

2616

2617 e) recibir la divulgación de los conflictos de intereses de los investigadores principales e
2618 investigadores;

2619

- f) garantizar que los integrantes del equipo del establecimiento de investigación y su[s] autorización[es] se han identificado en un diario con los detalles pertinentes, según se definen en el punto 8.2 de esta guía “Iniciación del establecimiento de investigación”;
- g) designar o nombrar uno o más monitores, que sean independientes del [de los] establecimiento[s] de investigación o, por el contrario, asumir las responsabilidades del [de los] monitor[es];
- h) garantizar la documentación y la verificación de la formación, experiencia y conocimiento científico o clínico de todas las partes competentes involucradas, para ejecutar de forma adecuada la investigación clínica, incluyendo la formación sobre:
- h.1) la utilización del [de los] DM[s] en investigación y, cuando sea pertinente, del ‘Comparador’;
 - h.2) los procedimientos de contabilización del [de los] DM[s] (ver punto 8.9 de esta guía: “Contabilización del DM en investigación”);
 - h.3) el MI;
 - h.4) el PIC;
 - h.5) los CRD;
 - h.6) el formulario y el proceso de consentimiento informado escrito, así como otra información escrita proporcionada a los sujetos, y;
 - h.7) los procedimientos escritos del patrocinador, de esta guía, de la Norma Chilena NCh ISO 14.155 y de cualquier otro requisito reglamentario vigente en el país;
- i) garantizar que, en las investigaciones multicéntricas, se dan instrucciones a todos los investigadores y a todas las partes involucradas sobre la forma de evaluar y documentar de manera uniforme los resultados clínicos y los hallazgos de laboratorio;
- j) garantizar que cualquier actividad relacionada con la investigación clínica, referente al contacto potencial con los sujetos y con él[los] representante[s] del patrocinador en el[los] establecimiento[s] de investigación, se describe en el PIC y en el ‘Formulario de consentimiento informado’, y que estas actividades se desarrollan de forma tal que no sesgan la integridad de los datos;
- Nota: Son ejemplos de representantes del patrocinador los individuos tales como los monitores, ingenieros de campo o los especialistas del DM que entregan conocimientos técnicos en la implementación clínica.
- k) considerar la necesidad de un CMD [ver punto 7.11 “Comité de Monitoreo de Datos” de esta guía] y, si procede, establecer dicho comité.

10.2.2. Preparación de documentos y materiales

Antes del inicio de la investigación clínica, el patrocinador debe:

- a) preparar los documentos, descritos en los puntos 6) “Consideraciones Éticas”, 7 “Planificación de la Investigación Clínica” y 8) “Ejecución de la investigación Clínica”, asegurándose de que están aprobados con firma y fecha por las personas competentes; si es preciso, se deben entregar copias a todas las partes implicadas, y se debe obtener la firma del receptor y la fecha de recepción, según proceda;
- b) garantizar la exactitud de la traducción, cuando sea pertinente;
- c) garantizar que existe un suministro del [de los] DM[s] en investigación, caracterizados según se indica en el **punto 8.9 de esta guía: “Contabilización del DM en investigación”**, disponibles puntualmente para la investigación clínica. Los DM en investigación no deben ponerse a disposición del investigador responsable hasta que se hayan cumplido todos los requisitos para que pueda comenzar la investigación clínica;

- 2681 d) establecer un procedimiento que garantice la contabilización de los DM, que permita su
2682 identificación inmediata y cuando sea necesario, el retiro;
2683
2684 e) de los DM utilizados en la investigación clínica.;
2685
2686 f) proporcionar el seguro que cubra el costo del tratamiento de los sujetos en caso de que se
2687 produzcan lesiones relacionadas con la investigación clínica, de acuerdo con la reglamentación
2688 nacional, si procede;
2689
2690 g) documentar cualquier acuerdo económico entre el investigador responsable o el
2691 establecimiento de investigación y el patrocinador;
2692
2693 h) entregar al Instituto cualquier documentación requerida para comenzar la investigación clínica
2694 en el país para su revisión, aceptación o autorización, según los requisitos aplicables;
2695
2696 i) garantizar que se obtiene y documenta la aprobación/dictamen favorable del CEC, y que se
2697 toman las medidas apropiadas para cumplir las condiciones impuestas por el CEC;
2698
2699 j) garantizar que el investigador responsable incluye y documenta cualquier modificación
2700 requerida por el CEC o el Instituto y que ha obtenido la aprobación/dictamen favorable del CEC
2701 y del Instituto;
2702
2703 k) registrar la información de la investigación clínica en una base de datos de acceso público, antes
2704 del reclutamiento del primer sujeto [Ver punto 6.4 “Registro en la base de datos de acceso
2705 público” de esta guía].
2706

2707 **10.2.3. Ejecución de la investigación clínica**

2708 El patrocinador debe ser responsable de:

- 2709
2710 a) contabilizar los DM en investigación durante el desarrollo de la investigación clínica;
2711
2712 b) documentar la correspondencia con todas las partes implicadas en la investigación clínica,
2713 incluyendo los CEC y el Instituto;
2714
2715 c) garantizar que la investigación clínica se monitoriza de forma apropiada, determinando el
2716 alcance y la naturaleza del monitoreo, incluida la estrategia para la verificación de los datos
2717 fuente, basada en consideraciones tales como el objetivo, el diseño, la complejidad, el tamaño,
2718 los puntos de datos críticos y los criterios de evaluación de la investigación clínica;
2719
2720 d) garantizar que se efectúan y documentan las actividades de gestión de riesgo [Ver el punto 7.2
2721 “Gestión de riesgo” y el punto 8.1 “Generalidades” del capítulo 8 “Ejecución de la investigación
2722 clínica” de esta guía];
2723
2724 e) revisar el[los] informe[s] de monitoreo y hacer el seguimiento de cualquier acción requerida en
2725 el [los] informe[s] de monitoreo señalados en la letra g del punto 10.2.4.7 “Informes de
2726 Monitoreo” de esta guía;
2727
2728 f) emprender las acciones oportunas para garantizar el cumplimiento de todos los requisitos de la
2729 investigación clínica; y
2730
2731 g) efectuar y documentar el análisis de causa raíz e implementar la acción correctiva y preventiva
2732 apropiada, si la no conformidad afecta de forma significativa o puede potencialmente afectar de
2733 forma significativa la protección del sujeto o la fiabilidad de los resultados de la investigación
2734 clínica;
2735
2736 h) presentar los informes de progreso a todos los CEC y al Instituto, después de haber confirmado
2737 la integridad de los datos, incluidos el resumen de seguridad y las desviaciones, cuando así lo
2738 soliciten.
2739

2740	10.2.4. Monitoreo
2741	
2742	10.2.4.1. Generalidades
2743	
2744	El monitoreo se debe efectuar de acuerdo con el plan de monitoreo [Ver punto 7.7 “Plan de
2745	Monitoreo” de esta guía].
2746	
2747	El propósito del monitoreo de la investigación clínica es verificar que:
2748	
2749	a) se protegen los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos humanos;
2750	
2751	b) los datos notificados son exactos, están completos y son verificables a partir de los documentos
2752	fuentes; y
2753	
2754	c) la ejecución de la investigación clínica cumple el PIC aprobado, su[s] modificación[es]
2755	subsiguiente(s), esta guía, la Norma chilena NCh ISO 14.155 actualizada, el [los] requisito[s]
2756	reglamentario[s] aplicable[s] y los requisitos aplicables del CEC.
2757	
2758	10.2.4.2. Cualificaciones del monitor
2759	
2760	Los monitores deben:
2761	
2762	a) estar cualificados en el campo de la Norma chilena NCh ISO 14.155, por su formación y
2763	experiencia, así como también por su conocimiento científico o clínico;
2764	
2765	b) conocer la utilización del [de los] DM [s] en investigación y los requisitos pertinentes, el PIC y el
2766	proceso de consentimiento informado [ver punto 6.8: “Consentimiento Informado” de esta
2767	guía];
2768	
2769	c) haber recibido formación sobre los procedimientos de gestión de la calidad clínica pertinentes
2770	para las actividades de monitoreo, así como sobre cualquier procedimiento especial para
2771	monitorear una investigación clínica específica.
2772	
2773	La formación debe estar documentada en los archivos del patrocinador.
2774	
2775	10.2.4.3 Evaluación del establecimiento de investigación
2776	
2777	El monitor debe evaluar cada establecimiento de investigación para verificar que el investigador
2778	responsable posee:
2779	
2780	a) las cualificaciones adecuadas;
2781	
2782	b) los recursos adecuados, incluyendo instalaciones, laboratorios, instrumentación técnica y un
2783	equipo cualificado del establecimiento de investigación;
2784	
2785	c) acceso a un número adecuado de sujetos.
2786	
2787	10.2.4.4 Iniciación del establecimiento de investigación
2788	
2789	El monitor debe iniciar cada establecimiento de investigación de acuerdo con el plan de monitoreo,
2790	para garantizar de que el investigador responsable y el equipo del establecimiento de investigación:
2791	
2792	a) han recibido y entendido los requisitos y el contenido de lo siguiente:
2793	
2794	a.1) el PIC;
2795	a.2) el MI;
2796	a.3) el formulario de consentimiento informado;
2797	a.4) los CRD;
2798	a.5) las IDU;
2799	a.6) cualquier acuerdo escrito sobre la investigación clínica, según proceda.
2800	
2801	b) han recibido y/o tienen acceso a un número adecuado de DMs en investigación;

- c) han recibido formación en la utilización del DM en investigación, y
- d) están familiarizados con las responsabilidades del investigador responsable, según se describen en el capítulo 11 de esta guía.

10.2.4.5 Visitas de monitoreo de rutina

El monitor debe efectuar actividades de monitoreo de rutina a cada establecimiento de investigación para verificar que:

- a) se mantiene el cumplimiento del PIC, de cualesquiera de sus modificaciones subsiguientes, de este documento, de la norma chilena NCh ISO 14.155 vigente y de los requisitos reglamentarios pertinentes; las desviaciones se deben discutir con el(los) investigador(es) principal(es) o su(s) representante(s) legalmente designado(s) y se deben documentar y notificar al patrocinador;
- b) solamente las personas autorizadas del equipo del establecimiento de investigación están participando en la investigación clínica, según se describe en la letra f) del punto 10.2.1: “Selección y formación del personal clínico” de esta guía;
- c) el DM en investigación y, cuando proceda, el comparador, está siendo utilizado de acuerdo con el PIC, el MI o con las instrucciones de uso. Y que, cuando se requieren modificaciones del DM, de su método de utilización o del PIC, éstas se notifican al patrocinador;
- d) los recursos del establecimiento de investigación, incluyendo los laboratorios, la instrumentación técnica y el equipo del establecimiento de investigación, permanecen adecuados durante la investigación clínica;
- e) el investigador responsable continúa teniendo acceso a un número adecuado de sujetos y de DM en investigación;
- f) se han obtenido los formularios de consentimiento informado, firmados y fechados, de cada sujeto o de su representante legalmente designado en el momento de la inclusión o antes de haber comenzado ningún procedimiento relacionado con la investigación clínica;
- g) los documentos fuente -incluida la documentación del tipo y ubicación de estos- y otros registros de la investigación clínica, son exactos, están completos y actualizados y se almacenan y mantienen de forma apropiada;
- h) los CRD y las peticiones de datos están completos, se han registrado de forma oportuna y son coherentes con los documentos fuente y con los requisitos en el PIC;
- i) se han hecho las correcciones, adiciones o eliminaciones apropiadas en los CRD, incluyendo la fecha y la explicación si es necesario, y muestran las iniciales del investigador responsable o de su representante legalmente designado; Consideración importante: el monitor no debe hacer ninguna corrección, adición o eliminación en los CRD;
- j) se notifican de forma adecuada en los CRD las visitas a las que los sujetos no se han presentado, los ensayos no realizados o las exploraciones que no se hicieron, así como los sujetos que se retiraron de la investigación (incluida el motivo, si está disponible);
- k) se notifican al patrocinador todos los eventos adversos y deficiencias del DM. Y todos los eventos adversos serios y deficiencias del DM que podrían haber provocado efectos adversos serios, se notifican al patrocinador sin retraso injustificado;
- l) se notifican al Instituto y al CEC, si es necesario, todos los eventos adversos serios y las deficiencias del DM que podrían haber provocado un efecto adverso serio;
- m) se notifican al CEC las desviaciones [Ver letra b) del punto 6.6.4: “Comunicación continuada con el CEC” de esta guía]: Se recomienda notificar estas desviaciones también al Instituto.
- n) están correctos el almacenamiento y la contabilización de los DM en investigación y se sigue el proceso de trazabilidad y se documenta en los archivos del investigador;

- o) todos los informes, notificaciones, solicitudes, presentaciones de documentos y correspondencia se mantienen en los archivos del investigador y son exactos, están completos, se presentaron en forma oportuna, son legibles, están fechados e identifican a la investigación clínica;
- p) el mantenimiento y la calibración del equipo pertinente para la evaluación de la investigación clínica, se efectúan y documentan de forma apropiada, cuando procede;
- q) los valores normales de laboratorio actuales, las certificaciones, acreditaciones y otras validaciones del laboratorio están presentes en el archivo del investigador, si se requiere;
- r) se han documentado las retiradas de los sujetos; el monitor debe discutir este aspecto con el investigador responsable o su representante legalmente designado;
- s) se ha documentado el no cumplimiento del sujeto con los requisitos indicados en el consentimiento informado; el monitor debe discutir este punto con el investigador responsable o su representante legalmente designado;
- t) el investigador responsable y el equipo del establecimiento de investigación están informados y conocen todas las actualizaciones documentales pertinentes que conciernen a la investigación clínica;
- u) se ha implementado y es eficaz cualquier acción correctiva y preventiva, según sea necesario.

10.2.4.6 Actividades de cierre final

El monitor debe efectuar las actividades de finalización según lo que se describe en el punto 10.2.6: “cierre final de la investigación clínica” de esta guía.

10.2.4.7 Informes de monitoreo

Todas las actividades de monitoreo se deben documentar con suficiente detalle para permitir la verificación del cumplimiento del plan de monitoreo [Ver punto 7.7 “Plan de Monitoreo” de esta guía].

Todas las actividades de monitoreo se deben notificar al patrocinador en un informe escrito [Ver también la letra c) del punto 10.2.3: “Ejecución de la investigación clínica” de esta guía]. Dicho informe debe incluir:

- a) La fecha, la identificación del establecimiento de investigación, el nombre del monitor y el nombre del investigador responsable u otros individuos contactados, y
- b) Un resumen de lo que el monitor revisó y su[s] observación[es] sobre si se completaron las acciones previas pendientes, y sobre los resultados significativos, hechos, desviaciones, conclusiones y las acciones recomendadas para asegurar el cumplimiento.

Se debe compartir por escrito con el investigador responsable una copia del informe de monitoreo o un resumen de los resultados clave

Nota: Los requisitos anteriores se pueden aplicar también a la[s] comunicación[es] relacionada[s] con la investigación clínica, dependiendo de los procedimientos del patrocinador o de la reglamentación nacional vigente.

10.2.5. Evaluación e Informe de Seguridad

El patrocinador es el responsable de la clasificación de los eventos adversos y de la evaluación continua de la seguridad de la investigación clínica y, por lo tanto, debe:

- a) revisar la evaluación del investigador de todos los eventos adversos y determinar y documentar por escrito su gravedad y relación con el DM en investigación y con los procedimientos requeridos por el PIC; en caso de desacuerdo entre el patrocinador y el[los] investigador[es] principal[es], el patrocinador debe comunicar ambas opiniones a las partes en cuestión, según se definen en los puntos c), d) y e) a continuación;

Nota: Los requisitos anteriores pueden ser aplicables también a la[s] comunicación[es] relacionada[s] con la investigación clínica, dependiendo de los procedimientos del patrocinador o de la reglamentación nacional.

- b) revisar todas las deficiencias del DM y determinar y documentar por escrito si éstas podrían haber causado un efecto adverso serio; en caso de desacuerdo entre el patrocinador y el[los] investigador[es] principal[es], el patrocinador debe comunicar ambas valoraciones a las partes en cuestión, según se definen en los puntos c), d) y e) a continuación;
- c) notificar o garantizar las notificaciones hechas por el[los] investigador[es] principal[es] al CEC y al Instituto, de todos los eventos adversos graves y las deficiencias del DM que podrían haber causado efecto adverso serio del DM, si así lo requiere el PIC, el CEC o el Instituto;
- d) notificar al Instituto, dentro del período de tiempo establecido, todos los eventos adversos graves y las deficiencias del DM que podrían haber causado efecto adverso serio, incluyendo una amenaza grave para la salud, si así lo requiere el PIC;
- e) notificar al Instituto toda la información de seguridad pertinente al CMD, de acuerdo con procedimientos escritos;
- f) en el caso de una investigación clínica multicéntrica, informar por escrito a todos los investigadores principales de todos los eventos adversos graves en todos los establecimientos de investigación que se han notificado al patrocinador, y garantizar de que se notifican a sus respectivos CEC y al Instituto; esta información se debe enviar a todos los investigadores principales antes de transcurrido un período de tiempo establecido basado en el riesgo percibido, según se define en la determinación (análisis y evaluación) del riesgo;
- g) garantizar de que el CEC y el Instituto reciben la información nueva significativa sobre la investigación clínica, y
- h) en el caso de efectos adversos graves al DM y de deficiencias del DM que podrían haber causado efectos adversos graves al DM, se debe determinar si el análisis del riesgo requiere ser actualizado y evaluar si se requieren acciones correctivas o preventivas.

10.2.6. Cierre final de la investigación clínica

El patrocinador debe:

- a) garantizar que todas las actividades de cierre final de la investigación clínica se ejecutan de forma apropiada, según se describe en el capítulo 9 de esta guía;
- b) efectuar un análisis estadístico de los datos;
- c) elaborar un informe de la investigación clínica y presentarlo para revisión, según se describe en el punto 9.4 de esta guía: “Informe de la investigación clínica”, y
- d) garantizar que el informe de la investigación clínica, ya sea de una investigación clínica terminada o finalizada de forma anticipada, se proporciona al CEC, a los investigadores participantes y al Instituto;
- e) actualizar la base de datos de acceso público con los resultados de la investigación clínica, si procede [Ver punto 6.4 “Registro en la Base de datos de acceso público” de esta guía].

10.3. Externalización de obligaciones y funciones

El patrocinador puede transferir todas o cualquiera de las obligaciones y funciones relacionadas con la investigación clínica, incluido el monitoreo, a una organización externa (tal como una OIC o un contratista individual), pero la responsabilidad ulterior de la calidad e integridad de los datos de la investigación clínica recaen en el patrocinador. El patrocinador debe garantizar la supervisión de cualquier obligación y función relacionadas con la investigación clínica.

La externalización de obligaciones y funciones utilizando organizaciones externas, incluidos los subcontratistas de la[s] OIC del patrocinador, debe ser gestionada por el patrocinador de acuerdo con procedimientos escritos para el control de los proveedores. El patrocinador debe especificar por escrito cualquier obligación o función relacionada con la investigación clínica que asume la organización externa, no incluyendo aquellas obligaciones y funciones relacionadas con la investigación que no han sido específicamente transferidas a la organización externa o asumidas por la misma. Se deben mantener los registros de la transferencia de obligaciones y funciones.

El patrocinador es el responsable de verificar que la organización externa tiene establecidos procedimientos escritos y que los cumple.

Todos los requisitos aplicables a un patrocinador en este documento, se deben aplicar también a la organización externa, en tanto que esta organización asume las obligaciones relacionadas con la investigación clínica y las funciones del patrocinador.

10.4. Comunicación con el Instituto

El patrocinador debe:

- a) obtener la autorización del Instituto para la investigación clínica de un DM;
- b) obtener la aprobación de cualquier modificación de los documentos ya revisados por el Instituto antes de que se apliquen estas modificaciones;
- c) informar al Instituto sobre el progreso y el estado de la investigación clínica;
- d) notificar el informe de seguridad según se especifica en el punto 10.2.5. de esta guía: “Evaluación e informe de seguridad”;
- e) notificar cualquier ocurrencia de retirada de los DM en investigación del establecimiento de investigación, por razones relacionadas con la seguridad del sujeto o con el desempeño clínico del DM en investigación.

11. Responsabilidades del investigador responsable

11.1. Generalidades

El papel del investigador responsable es implementar y supervisar la gestión de la ejecución día a día de la investigación clínica, así como garantizar la integridad de los datos y los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos incluidos en la investigación clínica.

El investigador responsable es responsable de garantizar la formación y cualificación adecuadas del equipo del establecimiento de investigación y de mantener la supervisión de sus actividades. El investigador responsable puede delegar tareas a integrantes cualificados del equipo del establecimiento de investigación, pero retiene la responsabilidad de la investigación clínica [Ver punto 8.6 “Integrantes adicionales del equipo del establecimiento de investigación” de esta guía]. Esto es aplicable también cuando el investigador responsable externaliza las actividades utilizando una organización externa, en cuyo caso el investigador debe implementar procedimientos para garantizar la integridad de todas las tareas efectuadas y de cualquier dato generado por esta organización externa.

11.2. Cualificación del investigador responsable

El investigador responsable debe:

- a) poseer la cualificación académica, formación y experiencia para asumir la responsabilidad de la ejecución adecuada de la investigación clínica de acuerdo con esta guía; se debe presentar al patrocinador la evidencia que demuestra las cualificaciones del investigador responsable y de los integrantes clave del grupo de investigación, mediante la entrega del CV actualizado u otra documentación pertinente;
- b) tener experiencia en el campo de aplicación y poseer formación en la utilización del DM que se considera en la investigación;
- c) revelar los posibles conflictos de interés, incluyendo los económicos, que puedan interferir con la ejecución de la investigación clínica o la interpretación de los resultados; y
- d) ser conocedor del método de obtención del consentimiento informado.

11.3. Cualificación del establecimiento de investigación

El investigador responsable debe ser capaz de demostrar que el establecimiento de investigación propuesto:

- a) dispone del número requerido de sujetos aptos necesarios dentro del período de reclutamiento acordado;
- b) dispone de un equipo del establecimiento de investigación que: posee la cualificación académica y la experiencia para asumir la responsabilidad de la realización apropiada de la investigación clínica de acuerdo con esta guía. La evidencia que demuestra tales cualificaciones de los integrantes del equipo del establecimiento de investigación se debe documentar mediante los CV actualizados u otra documentación pertinente;
- c) posee las instalaciones adecuadas.

11.4. Comunicación con el CEC

El investigador principal debe:

- a) proporcionar al patrocinador las copias de cualquier comunicación relacionada con la investigación clínica entre el investigador responsable y el CEC;
- b) cumplir los requisitos descritos en el punto 6.6 de esta guía: “Comunicaciones con el CEC”;
- c) obtener del CEC su aprobación/dictamen favorable por escrito y con fecha para la investigación clínica y garantizar que la aprobación del Instituto es proporcionada por el patrocinador y comunicada al CEC cuando así se requiera, antes de reclutar a los sujetos y de implementar todas las modificaciones subsiguientes, si así se solicita;
- d) notificar el informe de seguridad según se especifica en el punto 11.8 de esta guía: “Informe de seguridad”, y
- e) notificar puntualmente cualquier desviación del PIC que afecte los derechos, la seguridad o el bienestar del sujeto o la integridad científica de la investigación clínica, incluyendo las desviaciones que ocurran en circunstancias de emergencia, si así lo requiere el CEC, el PIC o el Instituto;
- f) Notificar la suspensión, finalización anticipada o cierre final de rutina de la investigación clínica, como se describe en el capítulo 9: “Suspensión, finalización y cierre final de la investigación clínica”.
- g) En circunstancias particulares, la comunicación con el CEC puede ser efectuada por el patrocinador, totalmente o en parte, en cuyo caso el patrocinador debe mantener informado al investigador principal.

11.5. Proceso de consentimiento informado

El investigador responsable debe:

- a) cumplir los requisitos especificados en el punto 6.8 de esta guía: “Consentimiento informado”;
- b) garantizar el cumplimiento de los principios éticos aplicables para el proceso de obtención del consentimiento informado, y
- c) garantizar y documentar la formación apropiada, si se nombra a un representante legalmente designado para efectuar el proceso de consentimiento informado.

11.6. Cumplimiento del PIC

El investigador responsable debe:

- a) indicar por escrito su aceptación del PIC;
- b) ejecutar la investigación clínica en conformidad con el PIC;
- c) crear y mantener los documentos fuente durante la investigación clínica y hacer que estén disponibles según se requiera, durante las visitas de monitoreo o las auditorías, así como mantener la documentación del tipo y ubicación de estos documentos fuente;
- d) garantizar que el DM en investigación es utilizado exclusivamente por usuarios autorizados, según se especifica en el punto 8.2 de esta guía: “Iniciación del establecimiento de investigación”, y de acuerdo con el PIC y las IDU;
- e) proponer al patrocinador cualquier modificación apropiada del PIC o del DM en investigación o de la utilización de éste;
- f) abstenerse de implementar cualquier modificación del PIC sin haberlo acordado con el patrocinador, el CEC y el Instituto, si se requiere;
- g) documentar y explicar cualquier desviación del PIC aprobado, que ocurra durante el curso de la investigación clínica;
- h) garantizar que existe un equipo adecuado del establecimiento de investigación e instalaciones y que su existencia se mantiene y documenta durante la investigación clínica;
- i) garantizar que el mantenimiento y la calibración del equipo pertinente para la evaluación de la investigación clínica se efectúan y documentan de forma apropiada, cuando proceda;
- j) garantizar la exactitud, exhaustividad, legibilidad y puntualidad de los datos notificados al patrocinador en los CRD y en todos los informes requeridos;
- k) mantener los registros de contabilización de los DM;
- l) cumplir con el procedimiento para la devolución segura de los productos en investigación, incluidos productos potencialmente peligrosos, y, en caso de deficiencias notificadas del DM, colaborar con el patrocinador para proporcionar la información necesaria que permita un análisis exacto cuando proceda;
- m) permitir y facilitar que el patrocinador efectúe las actividades de monitoreo y auditoría;
- n) ser accesible al monitor y responder a sus preguntas durante las visitas de monitoreo;
- o) determinar la causa e implementar las acciones correctivas y preventivas apropiadas para afrontar no conformidades significativas;
- p) permitir y facilitar al Instituto y al CEC la realización de las actividades de auditoría;

- q) garantizar que se mantienen todos los registros relacionados con la investigación clínica según se especifica en el punto 9.3 de esta guía: “Cierre final de rutina”, y
- r) firmar el informe de investigación clínica según se especifica en el punto 9.4. de esta guía: “Informe de la investigación clínica”.

11.7. Atención médica de los sujetos

El investigador responsable debe:

- a) proporcionar la atención médica adecuada a un sujeto en el caso de eventos adversos, durante y después de su participación en una investigación clínica, según se describe en el consentimiento informado [ver punto 6.8 de esta guía: “Consentimiento Informado”];
- b) informar al sujeto de la naturaleza y causa posible de cualquier evento adverso producido;
- c) proporcionar al sujeto las instrucciones necesarias sobre la utilización, manipulación, almacenamiento y devolución apropiadas del DM en investigación, cuando el sujeto lo utiliza o lo hace funcionar el mismo;
- d) informar al sujeto de cualquier nuevo hallazgo significativo que ocurra durante la investigación clínica, incluida la necesidad de atención médica adicional que se pueda requerir;
- e) proporcionar al sujeto procedimientos bien definidos para posibles situaciones de emergencia relacionadas con la investigación clínica y disponer lo necesario para el tratamiento urgente, incluyendo procedimientos de decodificación para las investigaciones clínicas de tipo ciego (con enmascaramiento), según sea necesario;
- f) garantizar que los registros clínicos están marcados claramente, para indicar que el sujeto está incluido en una investigación clínica particular;
- g) si procede, se debe entregar a los sujetos incluidos en la investigación clínica algún medio de mostrar su participación en la misma, junto con la información de identificación y cumplimiento para las medidas del tratamiento concomitante (se deben entregar la dirección y el número de teléfono de contacto);
- h) informar al médico personal del sujeto, con aprobación del sujeto, sobre su participación en la investigación clínica, y
- i) Hacer todo esfuerzo razonable para averiguar la[s] razón[es] de la retirada anticipada de un sujeto de la investigación clínica a la vez que se respetan totalmente los derechos del sujeto.

11.8. Informe de seguridad

El investigador responsable debe:

- a) registrar cada evento adverso y deficiencia observada del DM, junto con una valoración [Revisar el punto 8.4.2. “Eventos adversos”, de esta Guía].
- b) notificar al patrocinador, sin dilación injustificada, todos los eventos adversos graves y las deficiencias del DM que podrían haber causado un efecto adverso serio al DM; esta información debe ir seguida sin demora de informes escritos detallados, según se especifica en el PIC;
- c) notificar al CEC y al Instituto los eventos adversos serios y las deficiencias del DM que podrían haber causado un efecto adverso serio del DM, si así lo requiere la reglamentación nacional vigente o el PIC o el CEC;
- d) notificar al Instituto cualquier evento adverso grave y las deficiencias del DM que podrían haberlos causado, y
- e) suministrar al patrocinador, cuando éste así lo solicita, cualquier información adicional relacionada con el informe de seguridad de un evento adverso particular.

12. Bibliografía consultada

1. Declaration of Helsinki, disponible en: <http://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
2. IMDRF MDCE WG /57 FINAL:2019 “Clinical Investigation” (formerly GHTF/SG5/N3:2010, disponible en: <https://www.imdrf.org/sites/default/files/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-191010-mdce-n57.pdf>
3. Norma NCh ISO 14.971:2022: “Dispositivos Médicos/Productos Sanitarios (MD)-Aplicación de la Gestión de Riesgo de los Dispositivos Médicos”.
4. Estándar ISO 10.993 (todas las partes). Biological evaluation of medical devices.
5. Estándar ISO 13485:2016, Medical Devices. Quality Management Systems. Requirements for Regulatory purposes.
6. Estándar ISO 15223-1, Medical Devices. Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied. Part 1: General Requirements.
7. GLOBAL HARMONIZATION TASK FORCE. Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices [SG1-N41R9:2005], disponible en: <http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-181031-grp-essential-principles-n47.pdf>
8. Design considerations for pivotal clinical investigations for medical devices - guidance for industry, clinical investigators, institutional review boards and Food and Drug Administration staff, November, 7, 2013, disponible en: <http://www.fda.gov/media/87363/download>
9. MEDDEV 2.7.1, Rev. 4. Clinical Evaluation: A Guide for Manufacturers and Notified Bodies, disponible en: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-01/md_guidance_meddevs_0.pdf
10. EXEMPTIONS I.D.[IDEs] for early feasibility medical device clinical studies, including certain first in human [FIH] studies, guidance for industry and Food and Drug Administration staff, October 1, 2013, disponible en: <http://www.fda.gov/training-and-continuing-education/cdrh-learn/transcript-ides-early-feasibility-medical-device-clinical-studies-including-first-human-fih-studies>
11. MHRA Guidance on legislation; clinical investigations of medical devices-statistical guidance; May 2021, disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1097800/Statistical_considerations_clinical_investigations_-_May_2021.pdf
12. Software as a Medical Device [SaMDD]: Clinical Evaluation [IMDRF/SaMD WG/N41 FINAL:2017], disponible en: https://www.imdrf.org/sites/default/files/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-170921-samd-n41-clinical-evaluation_1.pdf
13. Documentos Finales del Grupo de Estudio N°5:” Seguridad Clínica/Desempeño”, de GLOBAL HARMONIZATION TASK FORCE., disponibles en: <https://www.imdrf.org/documents/ghrf-final-documents/ghrf-study-group-5-clinical-safetyperformance>
14. Oversight of clinical investigations. A risk based approach to monitoring. August 2013, disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM269919.pdf>
15. FDA Guidance for industry; Electronic Source Data in Clinical Investigations; September 2013, disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm328691.pdf>

16. IMDRF/REGISTRY WG/N33 FINAL. 2016: Principles of International System of Registries Linked to Other Data Sources and Tools, disponible en: <https://www.imdrf.org/sites/default/files/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-160930-principles-system-registries.pdf>
17. IMDRF/Registry WG/N42FINAL:2017 'Methodological Principles in the Use of International Medical Device Registry Data'(covering multiple applicable registries), disponible en: <http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-170316-methodological-principles.pdf>
18. Guideline on data monitoring committees, disponible en: http://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline-data-monitoring-committees_en.pdf
19. Norma Chilena NCh de ISO 14155:2022: "Investigación Clínica de Dispositivos Médicos para sujetos humanos. Buenas Prácticas Clínicas".
20. Clinical Investigation. Asian Harmonization Working Party; 2017, disponible en: http://www.ahwp.info/sites/default/files/ahwp-files/8_Call_for_Comments/AHWP-WG5/PROPOSED%20FINAL_Clinical%20Investigation.pdf.
21. Australian regulatory guidelines for medical devices. Australia: Therapeutic Goods Administration; 2011, disponible en: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/devices-argmd-01.pdf>.
22. Estándar UNE EN ISO 14155:2021, Investigación Clínica de productos sanitarios para humanos. Buenas Prácticas Clínicas (ISO 14155:2020).
23. Versión borrador de nuevo Reglamento de Dispositivos Médicos del Instituto de Salud Pública de Chile. Segunda versión. Año 2021.
24. Comisión Asesora de Ética de la Investigación en Salud CMEIS, Ministerio de Salud, Chile, disponible en: <https://diprece.minsal.cl/bioetica/cmeis/>
25. Applications for Medical Device Investigational Testing Authorizations Guidance Document. Canada: Health Canada, 2018, disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medical-devices/application-information/guidance-documents/investigational-testing-authorizations-guidance/guidance-document.html>
26. Reglamento 745 del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre los productos sanitarios; Unión Europea; 2017, disponible en: https://eur-lex.europa.eu/legalcontent/ES/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2017.117.01.0001.01.SPA).
27. Clinical Investigations of medical devices – guidance for manufacturers. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency; 2021, disponible en: <https://www.mhra.gov.uk/consultation-licensing-and-regulatory-guidance/guidance-for-manufacturers-on-clinical-investigations-May-2021.pdf> (publishing.service.gov.uk)
28. E6 (R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6 (R1), Guidance for Industry. Food and Drug Administration; 2018, disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM464506.pdf>

29. IDE Informed Consent, Food and Drug Administration; 2018, disponible en: <https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/howtomarketyourdevice/investigationaldeviceexemptionide/ucm046766.htm>

30. Investigación Clínica. IMDRF MDCE WG/N57FINAL:2019; disponible en: https://www.interamericancoalition-medtech.org/regulatory-convergence/wp-content/uploads/sites/4/2022/05/Clinical-Investigation_ESPAN%CC%83OL-Rev-Final.pdf

31. Clínica Investigación. IMDRF MDCE WG/N57FINAL:2019; disponible en: <https://www.imdrf.org/sites/default/files/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-191010-mdce-n57.pdf>

32. IDE Approval Process, Food and Drug Administration; 2020, disponible en: <https://www.fda.gov/medical-devices/investigational-device-exemption-ide/ide-approval-process>

33. Guidance for Clinical Trial Sponsors: Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees, Food and Drug Administration; 2006, disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm127073.pdf>

34. Aprueba Norma General Técnica N° 199 sobre esterilización y desinfección en establecimientos de atención en salud. Chile; Ministerio de Salud; 2018, disponible en: <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=1116214>

35. Glosario EN-ES de ensayos clínicos (1.ª parte: A-M), Revista Panacea@; 2008, disponible en: http://www.medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n27_tradyterm-saladrigasetal.pdf

36. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 548, de 30/08/2021, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, BRASIL, disponible en: https://anvisa.gov.br/legis/datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&link=S&tipo=RDC&numeroAto=00000548&seqAto=000&valorAno=2021&orgao=RDC/DC/ANVISA/MS&cod_modulo=310&cod_menu=9882

37. Glosario EN-ES de ensayos clínicos (2.ª parte: N-Z), Revista Panacea@; 2008, disponible en: http://www.medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n28_tradyterm-saladrigasycleo.pdf

38. Guía de Principios Esenciales de Seguridad y Desempeño para Dispositivos Médicos, incluidos los Dispositivos Médicos de Diagnóstico in Vitro. Primera Edición. Instituto de Salud Pública de Chile. Marzo 2019, disponible en: <https://www.ispch.cl/andid/guias-tecnicas-y-material-de-capacitacion/>

39. Ley 20.584/2012: “Regula los derechos y deberes que tienen las personas en relación con acciones vinculadas a su atención en salud. Ministerio de Salud (versión actualizada al 17 de marzo de 2023), disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1039348>

40. Ley 19.628/1999 “Sobre protección de la vida privada”. Ministerio de salud (Versión actualizada al 09 de mayo de 2023), disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=141599>

41. Guía de Evaluación Clínica de Dispositivos Médicos. Primera edición. Instituto de Salud Pública de Chile. Diciembre 2020, disponible en: <https://www.ispch.cl/andid/guias-tecnicas-y-material-de-capacitacion/>

42. Norma Chilena NCh 13.485:2017 “Dispositivos Médicos – Sistema de Gestión de Calidad-Requisitos para fines regulatorios”.

43. Norma Chilena NCh 2.857:2004: “Dispositivos Médicos- Símbolos para utilizar en la etiqueta, etiquetado e información suministrada en la etiqueta, etiquetado e información suministrada en los dispositivos médicos”.

44. Guía del Sistema Nacional de Tecnovigilancia. Cuarta Edición. Instituto de Salud Pública de Chile. Enero 2021, disponible en: <https://www.ispch.cl/andid/guias-tecnicas-y-material-de-capacitacion/>

45. Norma Chilena NCh 2856/3:2004 de ISO 10993-3:2003: "Evaluación Biológica de Dispositivos Médicos-Parte 3: Ensayos de Genotoxicidad, Carcinogenicidad y Toxicidad reproductiva"

46. Norma Chilena NCh 2856/10:2004 de ISO 10993-10:2002: "Evaluación biológica de DM-Parte 10: "Ensayos para irritación, hipersensibilidad tipo retardada".

47. D.F.L. N° 725/1967: "Código Sanitario" (Versión actualizada 2023); disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=5595>

48. Ley 20.850/2015: "Crea un sistema de protección financiera para diagnósticos y tratamientos de alto costo y rinde homenaje póstumo a Don Luis Ricarte Soto"; disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1078148>.

49. Ley 20.120/2006 de MINSAL: "Sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma y prohíbe clonación humana". Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=253478>

50. Decreto Supremo N° 114/2010 de MINSAL: "Aprueba Reglamento de la Ley 20.120/2006", disponible en: https://www.ispch.cl/sites/default/files/normativa_anamed/ensayos_clinicos/Decreto%20Supremo%20114.pdf

51. Resolución Exenta 499/2020 del Instituto de Salud Pública de Chile que aprueba la "Guía de Evaluación Clínica de Dispositivos Médicos". Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/04/RESOL.-499.pdf>

52. Resolución Exenta 358/2015 de MINSAL: APRUEBA REGLAMENTO INTERNO DE COMISIÓN MINISTERIAL DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN EN SALUD (CMEIS), disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?i=1079700&f=2016-01-17>

53. Resolución Exenta 403/2013: Aprueba Norma General Técnica 0151 sobre estándares de Acreditación de los Comités Ético-Científicos, disponible en: https://portal.ucm.cl/content/uploads/2016/12/Norma_151_Acreditacion_CEC.pdf

54. Principles of Labeling for Medical Devices and IVD Medical Devices. IMDRF/GRRP WG/N52 FINAL:2024 (Edition 2). Disponible en: <https://www.imdrf.org/sites/default/files/2024-04/IMDRF%20GRRP%20WG%20N52%20%28Edition%20%29.pdf>