**Diplomado Virtual Investigación Clínica**

**Módulo 4: Buenas prácticas Clínicas en Investigación Clínica.**

**Tutora: Amanda Lucía Moreno Díaz:** Química Farmacéutica Universidad Nacional de Colombia. Especialista en Gerencia de procesos y calidad. Integrante desde hace 4 años del Grupo de Investigación Clínica Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Invima. Experiencia por 15 años en jefatura de servicio farmacéutico, 3 años en operadores logísticos,

1. **Objetivos de aprendizaje.**

* Conocer el marco normativo que rige la investigación clínica en Colombia.
* Identificar las responsabilidades y roles de los participantes en el proceso de investigación.

1. **Introducción.**

En el año 1995 la OMS (Organización Mundial de la Salud), basada en reglamentaciones establecidas en algunos países, elaboró la “Guía de Buenas Prácticas Clínicas para investigaciones de productos farmacéuticos en seres humanos”, cuyo propósito fue definir estándares aplicables a nivel mundial. (1)

En el 2004, la OMS conformó un grupo de trabajo dedicado a estudiar en profundidad el tema de reglamentación en Buenas Prácticas Clínicas y Ética, se plantearon una serie de recomendaciones, dentro de las cuales se encuentran:

• La adopción de Guías en Buenas Prácticas Clínicas para todos los estudios clínicos.

• La exigencia de los documentos de consentimiento informado.

En el 2005, los Grupos Técnicos de Trabajo delegados por los países que conforman la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, REDPARF, elaboraron el documento Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas. Éste fue enviado a Colombia en marzo del mismo año y a través de la Resolución 2378 De 2008 se adoptó oficialmente y con carácter obligatorio las Buenas Prácticas Clínicas para instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos en el país. (1)

En este mismo sentido la Conferencia Internacional sobre Armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (o ICH, por sus siglas en inglés), el cual es un proyecto que reúne a las autoridades reguladoras de medicamentos en Europa, Japón y Estados Unidos de América y las farmacéuticas para discutir aspectos científicos y técnicos de registro de productos farmacéuticos, con el fin de estandarizar los procedimientos que se llevan a cabo en investigación clínica publicó el documento ICH E6 (R2) Good Clinical Practice. Su objetivo es proporcionar un estándar unificado para las regiones ICH para facilitar la aceptación mutua de los datos clínicos por parte de las autoridades reguladoras en estas jurisdicciones. (2)

1. **¿Cómo se define Buena Práctica Clínica?**

Es un estándar internacional de calidad científica y ética para el diseño, conducción, realización, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de ensayos clínicos que involucran seres humanos, garantizando que los datos y los resultados reportados sean creíbles y precisos, protegiendo los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del estudio. (1)

1. **¿Cuáles son los principios enmarcados en las Buenas Prácticas Clínicas?**

Actualmente, las buenas prácticas clínicas se basan en dos documentos internacionales, uno publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) , y otro publicado por la International Conference of Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). (3)

En general, las guías de buenas prácticas clínicas publicadas por la OMS y la ICH son similares, se diferencian en que la OMS contempla 14 principios y la ICH, 13, ya que los principios 5 y 6 de la OMS se unieron en el principio 6.

Otra diferencia es el propósito con el cual fueron desarrollados. El documento de la OMS pretende que las guías de buenas prácticas clínicas sean referencias para los países que no cuentan con regulación en esta área, o en un estándar complementario a las regulaciones ya existentes en los países miembro de esta organización, independientemente de si los productos son desarrollados o no por compañías farmacéuticas; por su parte, el documento de la ICH tiene como propósito mejorar la calidad y eficiencia del proceso de desarrollo y registro de productos farmacéuticos, facilitando la aceptación de los aspectos científicos y procedimientos tanto por parte de las compañías farmacéuticas como de las agencias reguladoras de Estados Unidos (US Food and Drug Administration, FDA), Europa (European Medicines Agency, EMA) y Japón (Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW). (3)

A continuación, se enuncian los principios de Buenas Prácticas Clínicas establecidos en documento de OMS e ICH. (ver tabla No 1) (2,3,4).

Tabla No 1. Principios de las Buenas Prácticas Clínicas según OMS e ICH.

|  |  |
| --- | --- |
| OMS | ICH |
| 1. La investigación con seres humanos debe ser científicamente sólida y llevarse a cabo de acuerdo con los principios éticos básicos, que tienen su origen en la Declaración de Helsinki. Tres principios éticos básicos de igual importancia, a saber, el respeto a las personas, el beneficio y la justicia, impregnan todos los demás principios de las Buenas Prácticas Clínicas. | 1. Los ensayos clínicos deben realizarse de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y que sean coherentes con la guía de la BPC y la legislación vigente. |
| 2. La investigación con seres humanos debe justificarse científicamente y describirse en un protocolo claro y detallado. | 5. Los ensayos clínicos deberán estar científicamente justificados y estar descritos en un protocolo claro y detallado. |
| 3. Antes de que se inicie la investigación con seres humanos, deben identificarse los riesgos e incomodidades previsibles y cualquier beneficio anticipado para el sujeto de prueba individual y la sociedad. La investigación de productos o procedimientos de investigación debe estar respaldada por información adecuada, no clínica y, cuando corresponda, clínica. | 2. Antes de iniciar un ensayo, deberán considerarse los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con el beneficio esperado, tanto para el sujeto individual del ensayo como para la sociedad. Un ensayo deberá iniciarse y continuar únicamente en el caso de que los beneficios previstos justifican los riesgos. 4. La información clínica y no clínica disponible sobre un medicamento en investigación deberá ser suficiente para avalar el ensayo clínico propuesto. |
| 4. La investigación con seres humanos debe iniciarse solo si los beneficios anticipados para el sujeto de investigación individual y la sociedad superan claramente los riesgos. Aunque el beneficio de los resultados del ensayo para la ciencia y la sociedad debe tenerse en cuenta, las consideraciones más importantes son las relacionadas con los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo. | 3. Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un ensayo son las consideraciones más importantes y deberán prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad. |
| 5. La investigación con seres humanos debe recibir la aprobación del comité de ética independiente / junta de revisión institucional (IEC / IRB) / opinión favorable antes del inicio. | 6. El ensayo se deberá realizar de acuerdo con el protocolo que previamente ha recibido un dictamen favorable de un CEIC. |
| 6. La investigación con humanos debe realizarse de conformidad con el protocolo aprobado |  |
| 7. Se debe obtener el consentimiento informado otorgado libremente de cada sujeto antes de la participación en la investigación de acuerdo con la (s) cultura (s) y requisitos nacionales. Cuando un sujeto no es capaz de dar su consentimiento informado, se debe obtener el permiso de un representante legalmente autorizado de acuerdo con la ley aplicable. | 9. Se deberá obtener el consentimiento informado, otorgado de forma libre, de cada sujeto antes de su participación en el ensayo clínico. |
| 8. La investigación con seres humanos debe continuar solo si el perfil de riesgo-beneficio sigue siendo favorable. |  |
| 9. El personal médico calificado y debidamente autorizado (es decir, médico o, cuando corresponda, dentista) debe ser responsable de la atención médica de los sujetos del ensayo y de cualquier decisión médica tomada en su nombre | 7. El cuidado médico que reciben los sujetos y las decisiones médicas tomadas en su nombre serán siempre responsabilidad de un médico cualificado o, en su caso, un odontólogo cualificado. |
| 10. cada individuo involucrado en la realización de un ensayo debe estar calificado por educación, capacitación y experiencia para realizar su (s) tarea (s) respectiva (s) y tener licencia para hacerlo, cuando sea necesario. | 8. Cada individuo implicado en la realización de un ensayo deberá estar cualificado, por su titulación, formación y experiencia, para realizar sus tareas y responsabilidades respectivas. |
| 11. Toda la información de los ensayos clínicos debe registrarse, manejarse y almacenarse de manera que permita su informe, interpretación y verificación precisos. | 10. Toda la información del ensayo clínico deberá ser registrada, manejada y archivada de forma que permita su comunicación, interpretación y verificación exactas. |
| 12. Se debe proteger la confidencialidad de los registros que podrían identificar a los sujetos, respetando las reglas de privacidad y confidencialidad de acuerdo con los requisitos reglamentarios aplicables. | 11. Se deberá proteger la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos respetando la privacidad y las normas de confidencialidad de acuerdo con los requisitos legislativos pertinentes. |
| 13. Los productos en investigación deben fabricarse, manipularse y almacenarse de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) aplicables y deben usarse de acuerdo con el protocolo aprobado. | 12. Los medicamentos en investigación deberán fabricarse, manejarse y almacenarse de acuerdo con las Normas de Correcta Fabricación (NCF) pertinentes y se deberán utilizar de acuerdo con el protocolo aprobado. |
| 14. Se deben implementar sistemas con procedimientos que aseguren la calidad de cada aspecto de la prueba. | 13. Se implantaran sistemas con procedimientos que aseguren la calidad de cada aspecto del ensayo. |

1. **¿Cuáles son los actores que participan en una investigación con medicamentos en seres humanos?**

En los estudios con medicamentos o dispositivos médicos en los cuales se involucra la participación de seres humanos, se identifican diferentes actores, cada uno con sus funciones y responsabilidades: (ver figura No 1) (1)

• **Centro de investigación - Institución Prestadora de Servicios de Salud:** establecimiento donde se desarrolla el proceso de investigación. Esta institución debe contar con el certificado del “Sistema Único de Habilitación” según la normatividad vigente en Colombia.

• **El Comité de Ética Institucional:** es un organismo independiente del centro de investigación, conformado por un grupo profesional multidisciplinario con capacidad crítica que vela por la integridad y derechos de los sujetos participantes.

• **El investigador principal:** es el médico experto en los temas relacionados con la investigación, y es el responsable de la conducción el estudio.

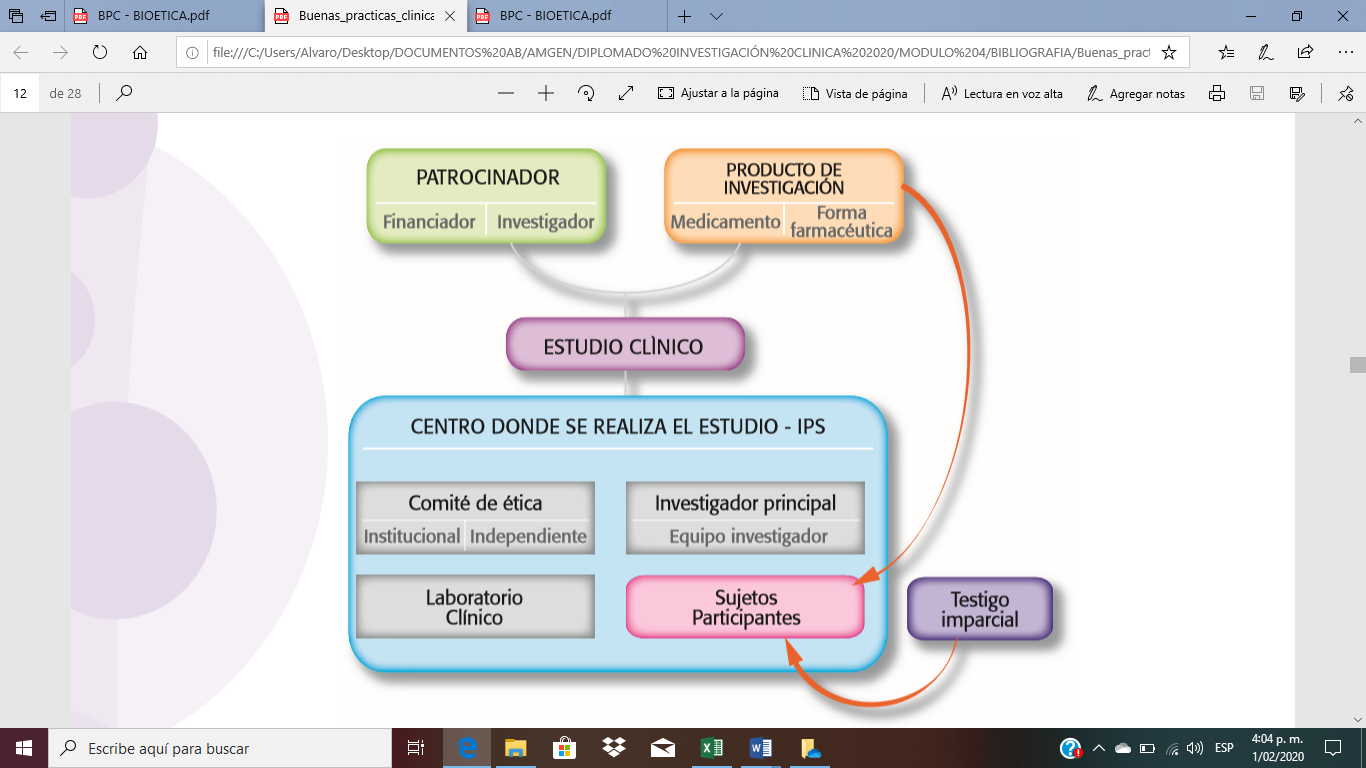
• **El laboratorio clínico:** encargado de la toma, procesamiento y embalaje de las muestras relacionadas con el estudio.

• **Sujetos participantes:** personas que de manera voluntaria e informada participan en el estudio de investigación.

• **El patrocinador:** es la institución u organización que realiza los aportes para financiar la realización del estudio.

• **El testigo imparcial:** persona(s) que asiste(n) al procedimiento de declaración de consentimiento informado y con su firma dan fe de que se ha dado información suficiente y clara sobre los riesgos y beneficios del estudio. El testigo imparcial no puede tener ningún vínculo con los demás actores de la investigación.

*Figura No 1. Actores participan en una investigación con medicamentos en seres humanos.*



1. **¿A qué autoridad en Colombia le corresponde verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas?**

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, como Agencia Sanitaria Nacional, tiene la responsabilidad de ser el garante en el cumplimiento de la implementación y seguimiento de las Buenas Prácticas Clínicas.

A lo largo del presente capitulo, se realizará un abordaje acerca de los estándares que rigen la implementación de las Buenas Prácticas Clínicas en Colombia, atendiendo a los lineamientos normativos establecidos en la Resolución 2378 de 2008. (5)

En este sentido y atendiendo el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas, se aborda desde el punto de vista regulatorio en tres aspectos principales:

1. Verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) en las instituciones interesadas en desarrollar estudios clínicos (EC) con medicamentos, para lo cual se expide un certificado.
2. Evaluar y conceptuar sobre los estudios clínicos con medicamentos en seres humanos a realizarse en Colombia, así como los documentos relacionados con el desarrollo de los mismos.
3. Realizar seguimiento a las instituciones que conducen investigación clínica con medicamentos.

A través de la verificación de los lineamientos anteriormente mencionados se busca garantizar lo siguiente:

1. La seguridad del sujeto de investigación.
2. La validez de los datos arrojados en la investigación clínica.

Los lineamientos normativos establecidos con el fin de asegurar que el proceso de investigación clínica con medicamentos en seres humanos se lleve a cabo de acuerdo a los estándares internacionales y los principios y derechos fundamentales establecidos en la Constitución Política de Colombia, se encuentran definidos en las resoluciones 8430 de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud y 2378 de 2008, por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos.

1. **¿Cuáles son los fundamentos normativos a tener en cuenta para el desarrollo de las Buenas Prácticas Clínicas en Colombia?**

Los lineamientos normativos que son fundamento para el desarrollo de las Buenas Prácticas Clínicas en Colombia, se citan a continuación:

* 1. **Constitución Política de Colombia. (6)**

**Principios Fundamentales:** respeto de la dignidad humana, en el trabajo y la solidaridad de las personas que la integran y en la prevalencia del interés general.

**Derechos Fundamentales:** libertad e igualdad, recibirán la misma protección y trato de las autoridades y gozarán de los mismos derechos, libertades y oportunidades sin ninguna discriminación por razones de sexo, raza, origen nacional o familiar, lengua, religión, opinión política o filosófica.  El Estado promoverá las condiciones para que la igualdad sea real y efectiva y adoptara medidas en favor de grupos discriminados o marginados.  El Estado protegerá especialmente a aquellas personas que, por su condición económica, física o mental, se encuentren en circunstancia de debilidad manifiesta y sancionará los abusos o maltratos que contra ellas se cometan.  Todas las personas tienen derecho a su intimidad personal y familiar y a su buen nombre, y el Estado debe respetarlos y hacerlos respetar. De igual modo, tienen derecho a conocer, actualizar y rectificar las informaciones que se hayan recogido sobre ellas en bancos de datos y en archivos de entidades públicas y privadas.

En la recolección, tratamiento y circulación de datos se respetarán la libertad y demás garantías consagradas en la Constitución.

* 1. **Resolución 8430 de 1993. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. (7)**

**Objetivo:** establecer los requisitos para el desarrollo de la actividad investigativa en salud.

Establece que las instituciones que vayan a desarrollar investigación en humanos deben tener Comité de Ética en Investigación, Manual Interno de Procedimientos.

***Aspectos a los que debe contribuir la investigación en salud propuesta:*** conocimiento de los procesos biológicos y sicológicos en los seres humanos, vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social, prevención y control de los problemas de salud, conocimiento y evaluación de los efectos nocivos del ambiente en la salud, estudio de las técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud, producción de insumos para la salud.

***Aspectos éticos de la investigación en seres humanos:*** enuncia los principios éticos que rigen la investigación clínica en Colombia.

***Riesgo de la investigación:*** probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Estos se deben identificar. Clasificación de las investigaciones dependiendo del tipo de riesgo inherente: investigación sin riesgo, investigación con riesgo mínimo, investigaciones con riesgo mayor que el mínimo.

1. Investigación sin riesgo: son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, sicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.
2. Investigación con riesgo mínimo: son estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes consistentes en: exámenes físicos o sicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, electrocardiogramas, pruebas de agudeza auditiva, termografías, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, recolección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimientos profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml en dos meses excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas sicológicas a grupos o individuos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico y registrados en el Ministerio o su autoridad delegada, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos que se definen en el artículo 55 de la Resolución 8430 de 1993.
3. Investigaciones con riesgo mayor que el mínimo: son aquellas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, estudios con los medicamentos y modalidades que se definen en los títulos III y IV de la Resolución 2378 de 2008, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyen procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre mayor al 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

***Consentimiento Informado****:* proceso, mediante el cual el sujeto de investigación o en su caso, su representante legal, autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos, beneficios y riesgos a que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

*Validez:* el documento elaborado por el Investigador Principal, revisado por el comité de ética, deberá tener nombres, direcciones y tipo de relación de testigos (2), firmas, así mismo del sujeto de investigación (o su representante legal), si este no sabe firmar se imprimirá su huella digital y en su nombre firmará una persona que el designe. El documento se elaborará por duplicado (en el caso que sea investigaciones con riesgo mínimo, el Comité de Ética en Investigación de la institución investigadora, por razones justificadas, podrá autorizar que el Consentimiento Informado se obtenga sin formularse por escrito y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador de la obtención del mismo). Para el caso de enfermos siquiátricos internados en una institución, además de cumplir con lo señalado en los artículos anteriores, será necesario obtener la aprobación previa de la autoridad que conozca del caso.

Es importante destacar que el documento Consentimiento Informado constituye el registro evidencia que se surtió el procedimiento estructurado de aplicación de consentimiento informado.

*Contenido del consentimiento informado:* deberá presentar la siguiente información, la cual será explicada, en forma completa y clara al sujeto de investigación o, en su defecto, a su representante legal, en tal forma que puedan comprenderla: justificación y objetivos, procedimientos que vayan a usarse y su propósito, molestias o los riesgos esperados, beneficios que puedan obtenerse, procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto, garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto, la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio sin que por ello se creen perjuicios para continuar su cuidado y tratamiento, la seguridad que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad, compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio, aunque ésta pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando, la disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendría derecho, por parte de la institución responsable de la investigación, en el caso de daños que le afecten directamente, causados por la investigación, gastos adicionales, éstos serán cubiertos por el presupuesto de la investigación o de la institución responsable de la misma.

Se hace referencia a los aspectos particulares en caso de investigación en comunidades, investigaciones en menores de edad o discapacitados, investigación en mujeres en edad fértil, embarazadas, durante el trabajo de parto, puerperio, lactancia y recién nacidos; de la utilización de embriones, óbitos y fetos y de la fertilización artificial, investigaciones en grupos subordinados, investigación en órganos, tejidos y sus derivados, productos y cadáveres de seres humanos, investigaciones de nuevos recursos profilácticos, de diagnóstico, terapéuticos y de rehabilitación.

**Investigación Farmacológica:** actividades científicas tendientes al estudio de medicamentos y productos biológicos para uso humano: no se tenga experiencia previa en el país, que no estén contemplados en las Normas Farmacológicas (no sean distribuidos en forma comercial), medicamentos registrados y aprobados para su venta, cuando se investigue su uso con modalidades, indicaciones, dosis o vías de administración diferentes a las establecidas, incluyendo su empleo en combinaciones.

*Comprende:* desde que se administra por primera vez al ser humano, hasta que se obtienen datos sobre su eficacia y seguridad terapéutica en grandes grupos de población. Para tal efecto, se consideran las siguientes fases: FASE I, FASE II, FASE III, FASE IV.

Establece los lineamientos para llevar a cabo:

* Bioseguridad de las investigaciones.
* Investigación con microorganismos patógenos o material biológico que pueda contenerlos.
* Investigación con isotopos radiactivos y dispositivos y generadores de radiaciones ionizantes y electromagnéticas.
* Investigación biomédica con animales.
* Investigación de otros nuevos recursos.
* Investigación que implique construcción y manejo de ácidos nucleicos recombinantes.
  1. **Resolución 3823 de 1997. Por la cual se crea la Comisión Asesora de Ciencia y Tecnología del Ministerio de Salud y se dictan normas para regular las actividades de desarrollo científico en el sector salud. (8)**

Capitulo II. De la Actividad Científica y Tecnológica En Salud.

Los proyectos de investigación en medicamentos serán evaluados por el instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, quien remitirá informe trimestral a la Dirección de Desarrollo Científico y Tecnológico, en el formato diseñado para el efecto. Igualmente, enviara copia de los resultados de dichos estudios, una vez éstos hayan concluido.

* 1. **Resolución 2378 de 2008. Por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos. (5)**

**Considera:** que la investigación que se realice en seres humanos se debe realizar por profesionales con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano bajo la responsabilidad de una entidad de salud, supervisada por las autoridades competentes, siempre y cuando cuenten con los recursos humanos y materiales necesarios que garanticen el bienestar del sujeto de investigación.

Que las investigaciones clínicas con medicamentos en seres humanos tienen la probabilidad de generar efectos no deseados en los participantes y, la persona “sujeto” de investigación puede sufrir algún daño, como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

Que son derechos fundamentales de los ciudadanos la vida, la integridad física y la salud.

Que en toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y su bienestar.

Que las investigaciones de medicamentos en farmacología clínica comprenden la secuencia de estudios que se llevan a cabo, desde que se administran por primera vez al ser humano, hasta que se obtienen datos sobre su eficacia y seguridad terapéutica en grandes grupos de población.

**Establece:** responsabilidad de las Buenas Prácticas Clínicas en cabeza del área de investigación de la institución investigadora, o quien haga sus veces.

|  |
| --- |
| **CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS**  Lo otorga Invima a través de un certificado, previa verificación. ***Validez 5 años.*** |

Todo proyecto de investigación con medicamentos en seres humanos deberá registrarse ante el Invima, este ente regulador verificará a potestad el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), las instituciones que conduzcan investigaciones con seres humanos deben contar con el certificado de habilitación en salud.

|  |
| --- |
| No se podrán iniciar proyectos de investigación clínica con medicamentos en seres humanos, que no estén aprobados por Invima, o que no hayan obtenido visto bueno previo por parte de dicha Institución. |

El Invima puede interrumpir en cualquier momento la investigación cuando: haya alteración de las condiciones de autorización, incumplimiento de las BPC, en casos de protección de sujetos, defensa de la salud pública, adicionalmente, los resultados de la investigación deben ser reportados a Invima.

Las Instituciones investigadoras deben contar con CEI (Comité de Ética en Investigación), el cual debe aprobar toda investigación con seres humanos, si no se dispone de CEI se acepta el de otra institución que este acreditada en BPC.

A través de la Resolución 2378 se establecen los criterios que deben cumplir las instituciones que realicen investigación clínica y que serán objeto de evaluación en el proceso de certificación de Buenas Prácticas Clínicas. Es importante señalar que estos deben estar soportados dentro de un sistema de gestión de calidad, con procedimientos estandarizados, documentados y con auditorias de proceso que garanticen la conformidad de este con los estándares exigidos en la normatividad.

En la figura No 2 se mencionan los aspectos que se evalúan en el proceso de certificación, renovación y seguimiento de la certificación de Buenas Prácticas Clínicas:

*Figura No 2. Aspectos que se evalúan en el proceso de certificación, renovación y seguimiento de la certificación de BPC.*

Análisis de la información obtenida durante la evaluación institucional:

Aspectos de alta importancia o críticos.

Aspectos de mediana importancia o no críticos

En la conducción de estudios clínicos, es importante conocer las responsabilidades de los diferentes actores. En las tablas No 2 y No 3, se mencionan las responsabilidades del investigador y del patrocinador.

*Tabla No 2. Responsabilidades del Investigador. (5)*

|  |
| --- |
| **RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR** |
| * Estandarización de procesos. * Entrenamiento, actualización, información y apoyo personal de estudio en el centro de investigación. * Cumplimiento de la normatividad y las regulaciones éticas. * Adherencia al protocolo de investigación durante la conducción del estudio. * Manejo adecuado de la información / confidencialidad. * Manejo y reporte de eventos adversos. * Supervisión en la toma y procesamiento de muestras y especímenes biológicos. * Manejo del medicamento de investigación. * Solicitud de consentimiento informado. * Inclusión y seguimiento de los participantes en el estudio. * Comunicación con ente regulador, comité de ética y patrocinador. * Enfoque integral del paciente. * Divulgación de los resultados de la investigación. * Manejo de documentación. |

Es fundamental tener claro, los lineamientos para la selección del investigador principal y los criterios para establecer sus funciones y responsabilidades, los cuales están descritos en la Guía para la Selección del Investigador Principal de Invima y se mencionan a continuación: (9)

|  |
| --- |
| **CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL**  Para la conducción de un estudio clínico el investigador principal debe cumplir las siguientes características:   * **Formación Académica:** profesional de la salud con especialización en el área específica del protocolo de investigación. En caso que su formación académica fuese en el exterior se debe presentar la convalidación del título obtenido emitido por la autoridad competente.   *Nota: Se debe contar con la verificación del título por parte de los evaluadores (Comité de Ética).*   * **Experiencia:** debe tener experiencia certificada de al menos tres años en el ejercicio profesional como especialista en el manejo de las enfermedades relacionadas con el tema de investigación, así mismo debe contar con dos años de experiencia certificada en investigación y producción científica en el área de la investigación propuesta. * **Entrenamiento:** debe contar con certificaciones de capacitación en Buenas Prácticas Clínicas (normatividad nacional e internacional) ***con una vigencia máxima de 2 años***, cursos adicionales referentes a investigación clínica o en conducción de estudios clínicos. |

*Tabla No 3. Responsabilidades del Patrocinador. (5)*

|  |
| --- |
| **RESPONSABILIDADES DEL PATROCINADOR** |
| * Protección y seguridad de los participantes (sistema de monitorización de seguridad, reporte de eventos adversos a nivel mundial). * Calidad y control de calidad durante la investigación (personal idóneo, procedimientos estandarizados, cumplimiento BPC, manejo de datos para asegurar confidencialidad). * Acuerdos escritos con el investigador o institución. * Aprobaciones por parte de Invima. * Control y distribución del producto de investigación. * Asegurarse que el personal del estudio conoce el producto en investigación. * Disponibilidad de datos de seguridad y eficacia de estudios preclínicos y clínicos previos. * Presupuesto del estudio. * Confidencialidad de los participantes. * Condiciones adecuadas para archivar documentos por lo menos por 2 años. * Sistema de monitoreo continuo de los protocolos, reporte de hallazgos por escrito. |

Otro actor fundamental es el Comité de Ética en Investigación Clínica (CEI), el cual es una organización independiente integrada por miembros médicos, científicos y no científicos cuya responsabilidad es garantizar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los seres humanos involucrados en un estudio por medio de, la aprobación y revisión constante del proyecto de estudio y enmiendas de la documentación, el consentimiento informado de los sujetos del estudio y demás documentos de soporte.

A continuación, se mencionarán algunos puntos clave de los CEI.

**Responsabilidades:** salvaguardar los derechos de los participantes de la investigación, evaluar y aprobar o no antes del inicio las investigaciones propuestas, obtener y mantener la documentación requerida da cada estudio, evaluar la competencia de los investigadores, evaluación periódica del desarrollo de los estudios clínicos.

**Composición:** al menos 5 miembros, balance de sexo y edad, multidisciplinario, al menos 1 miembro no científico, al menos un médico, un miembro independiente de la institución. Se sigue la norma en lo que hace referencia a la participación de consultores.

Deben estar explícitos los requisitos y procesos para selección de miembros (quienes seleccionan, procedimiento utilizado, evaluación de posibles conflictos de interés, inhabilidades). Condiciones de nombramiento de los miembros del comité (aceptación para hacer publica alguna parte de su información personal, información referente a pagos y reembolsos recibidos por su trabajo como miembros del comité, acuerdo de confidencialidad por escrito).

Términos de la membresía (duración, renovación, descalificación, renuncia, sustitución, nombre del cargo, responsabilidades de acuerdo al cargo), requisitos sobre quórum, especificaciones claras sobre la participación de consultores, entrenamiento y capacitación de los miembros del comité.

**Procedimientos del CEI:** en los cuales deben estar explícitos los siguientes aspectos:

* Autoridad bajo la cual está establecido, tipo de subordinación, metodología de evaluación de propuestas, requisitos para la toma de decisiones.
* Requisitos y mecanismos para realizar aprobación expedita/extraordinaria, documentos que deben presentar los investigadores para la evaluación de una propuesta de investigación, el comité debe definir por escrito los aspectos que va a considerar en la evaluación de protocolo de investigación.
* Notificar por escrito al investigador de las decisiones tomadas. Asegurar el éxito de las sesiones. Procedimientos para seguir el progreso de los estudios desde la aprobación hasta la terminación.
* Establecer procedimientos para evitar el reclutamiento de sujetos antes de aprobar el estudio, implementación de enmiendas sin previo aviso, incumplimiento con los informes, asegurar la notificación de desviaciones, eventos adversos o reacciones, nueva información que pueda afectar la seguridad de los sujetos o la conducción del estudio. Informar las sanciones a que haya a lugar en caso de incumplimiento. Tener tablas e retención documental.
  1. [**Resolución 2011020764 de 2011**](https://www.invima.gov.co/documents/20143/453029/Resoluci%C3%B3n+2011020764+de+2011.pdf/e4d84d9e-3df4-8155-0eef-f50d81e621f4)**. (10)**

Por la cual se establece el reglamento relativo al contenido y periodicidad de los reportes de eventos adversos en la fase de investigación clínica con medicamentos en humanos, de que trata el artículo 146 del Decreto 677 de 1995.

Con respecto a los eventos adversos, es importante tener en cuenta algunas definiciones:

* **Evento Adverso (EA):** cualquier ocurrencia médica adversa en un paciente o sujeto de una investigación clínica a quien se le administró un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Según lo anterior, un EA puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un producto medicinal (en investigación), esté o no relacionado con este.
* **Evento Adverso Serio (EAS) o Reacción Adversa Medicamentosa Seria (RAM Seria):** cualquier ocurrencia desfavorable que a cualquier dosis:
  + Resulte en fallecimiento.
  + Amanece la vida, requiera hospitalización del paciente o prolongación de la hospitalización existente.
  + Dé como resultado incapacidad/invalidez persistente o significativa, o es una anomalía congénita/defecto de nacimiento.
* Evento adverso no serio: todos los demás adversos que no cumplen con alguno de los criterios de seriedad mencionados anteriormente serán clasificados como no serios.

|  |
| --- |
| **REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS SERIOS NACIONALES**  **El investigador debe reportar al Patrocinador y al Comité de Ética en Investigación todos los eventos adversos serios, en un plazo no mayor a 24 horas, luego de conocida la ocurrencia del evento, manteniendo la confidencialidad de la información.**  El Patrocinador o CRO reportará a Invima en un plazo no mayor a 7 días hábiles, a partir del primer reporte realizado por el investigador, 15 días después del primer reporte realizará el segundo reporte a invima y el reporte de desenlace final.  **REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS NO SERIOS NACIONALES E INTERNACIONALES**  El Investigador reportará al patrocinador o CRO, de acuerdo a lo estipulado en el protocolo. El Patrocinador reportará a Invima a través del Manual del Investigador con periodicidad anual o a petición de ellos. |

* 1. **Manual del Investigador. (5, 11, 12, 13)**

El Manual del Investigador, es la compilación de los datos clínicos y no clínicos sobre el (los) producto(s) de investigación que es relevante para el estudio del (de los) producto(s) en investigación en seres humanos.

En la resolución 2378 de 2008, se establecen las responsabilidades del patrocinador del estudio, estableciendo como punto importante la obligatoriedad de tener disponible los datos de seguridad y eficacia de estudios clínicos o preclínicos previos para sustentar su administración en humanos, los cuales deben estar consignados en el Manual del Investigador y en donde deben verificarse los siguientes aspectos: a) Vía de administración b) Dosis c) Periodo de tiempo d) Población del estudio e) Reacciones adversas f) Contraindicaciones.

En este mismo sentido se establece en el documento elaborado y adaptado a partir de la revisión de la Guía ICH E6 (R1), Guía para Buenas Prácticas Clínicas, la Guía del Manual del Investigador, que establece como objetivo: brindar los lineamientos para la edición y actualización del Manual del Investigador.

El Invima establece los requisitos que debe cumplir el Manual del Investigador en la Guía para la evaluación y seguimiento de protocolos de investigación Código: ASS-RSA-GU039 Versión: 04 Fecha de Emisión: 05/03/2019 (12)

Manual del Investigador, es un documento que debe contener toda la información disponible de estudios clínicos anteriores (fase I, II, III según sea el caso) sobre datos de seguridad de la molécula en investigación como toxicidad, teratogenicidad, farmacodinamia, farmacocinética, propiedades físicas y químicas, interacciones con medicamentos y/o alimentos, efectos secundarios y reacciones adversas, dejando claro los posibles riesgos que se pueden presentar durante el estudio. Además, el manual del investigador debe contener información confiable de estudios pre-clínicos previos que justifiquen el uso de la molécula en seres humanos.

En cuanto a las Modificaciones al Manual del Investigador: se debe diligenciar el Formato de presentación y evaluación de modificaciones al manual del investigador ASS-RSA-FM054 de acuerdo a la Guía para la presentación y evaluación de modificaciones al manual del investigador ASS-RSA-GU037 (13). Concepto del comité presentará la evaluación de los riesgos realizando el análisis de las implicaciones del cambio para la seguridad /los derechos de los sujetos del estudio, respecto de las versiones anteriores estableciendo los requerimientos a que haya lugar, incluyendo la solicitud de modificación al protocolo, de ser necesario (enmienda al protocolo) y/o una nueva versión del consentimiento informado.

1. **Rol del ente regulador “Invima” en investigación clínica. (14)**

*Misión:* proteger y promover la salud de la población, mediante la gestión del riesgo asociada al consumo y uso de alimentos, medicamentos, dispositivos médicos y otros productos objeto de vigilancia sanitaria.

Con la expedición de la Ley 100 de 1993 fue creado el "Sistema General de Seguridad Social en Salud" que cambió y reorganizó la prestación de los servicios de salud e integró la salud pública, el sistema de seguridad social y la provisión de servicios privados.

Entre las trascendentales decisiones consignadas en esta norma, su artículo 245 ordenó la creación del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos Invima. En ejecución de este mandato fue expedido el Decreto 1290 de 1994, por medio del cual se precisaron las funciones del Invima y se estableció su organización básica. Se definió entonces como naturaleza del Invima ser un establecimiento público del orden nacional, de carácter científico y tecnológico, con personería jurídica, autonomía administrativa y patrimonio independiente, perteneciente al Sistema de Salud y con sujeción a las disposiciones generales que regulan su funcionamiento.

El compromiso del Invima se centra en consolidarse como la agencia de vigilancia sanitaria que Colombia necesita por medio de aspectos tales como:

* Fortalecimiento del modelo de Inspección, Vigilancia y Control sanitario basado en la gestión del riesgo en concordancia a las mejores prácticas internacionales adoptadas por agencias sanitarias homólogas de referencia.
* Mejoramiento de las capacidades institucionales para la aplicación de medidas sanitarias por medio de la apertura de los procesos jurídicos y de responsabilidad sanitaria.
* Acciones regidas por la transparencia, oportunidad, eficiencia, idoneidad técnica y científica.
* Promoción de la vigilancia activa y el acceso a la información preventiva para el ciudadano con el fin de apoyar la vigilancia post-comercialización de los productos de competencia del Invima.
* Conformación de la Unidad de Reacción inmediata para apoyar la lucha contra la ilegalidad.
* Mejoramiento de la gestión territorial del Instituto por medio de una acción integral en las regiones y de la puesta en marcha de procesos de articulación con otras autoridades las ETS, el ICA, la DIAN, la Policía, las Corporaciones autónomas regionales, y con los Gobiernos departamentales y municipales.
* Fortalecimiento a la sanidad portuaria mediante la operación en puertos, aeropuertos y pasos fronterizos para todos los productos de competencia del Instituto.
* Fortalecimiento de los laboratorios de referencia del Invima de acuerdo a los estándares internacionales en materia de calidad y seguridad de medicamentos, dispositivos médicos e inocuidad de alimentos.
* Respuesta estratégica, técnica y operativa a los desafíos en competitividad, acceso a mercados y cooperación técnica en el ámbito nacional e internacional.

Este modelo garantiza que los métodos, datos y resultados reportados sean creíbles, precisos, y que estén protegidos los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos participantes de estudios clínicos.

**Actividades desempeñadas por INVIMA – GIC (5)**

1. Verificar del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) en las instituciones interesadas en desarrollar estudios clínicos (EC) con medicamentos, para lo cual expide un certificado.

2. Evaluar y conceptuar sobre los estudios clínicos con medicamentos en seres humanos a realizarse en Colombia, así como los documentos relacionados con el desarrollo de los mismos.

3. Realizar seguimiento a las instituciones que conducen investigación clínica con medicamentos.

Gestión del riesgo en Investigación Clínica. Manejo de eventos adversos. (15, 16)

Las actividades de Gestión de Riesgo desarrolladas por el Grupo de Investigación Clínica del Invima perteneciente a la Dirección de Medicamentos y productos Biológicos, están definidas en la Guía Modelo de Inspección, Vigilancia y Control basado en Riesgos - IVC SOA.

El Índice de Riesgo Agregado al Proceso de Investigación Clínica está definido por el Riesgo asociado al establecimiento (variables transversales y variables propias) y el Índice de Riesgo del producto (severidad, ocurrencia, afectación). Las principales fuentes de información requeridas son:

* Resultado de las visitas de inspección – IVC.
* Resultados de los programas especiales. Esta información se refiere a los resultados de los programas de farmacovigilancia, tecnovigilancia, y el monitoreo de riesgos químicos en alimentos.
* Alertas sanitarias.
* Resultados de Laboratorio
* Medidas sanitarias y sanciones.
* Certificaciones BPC.
* PQR y denuncias.

Dentro de la información requerida para la gestión del riesgo en el Grupo de Investigación Clínica se encuentra la obtenida a través del programa de farmacovigilancia el cual está centrado principalmente en la identificación de señales de alerta o seguridad. También se ocupa de analizar y gerenciar los riesgos de los medicamentos una vez éstos han salido a la venta. Pueden así definirse dos fases: el análisis de riesgos y la gestión de riesgos. El análisis identifica, cuantifica y evalúa los riesgos, mientras que la gestión se ocupa de la implementación y seguimiento de las medidas reguladoras adoptadas para la comunicación de los riesgos a los profesionales de la salud o a la población en general, y determina las medidas preventivas. El análisis de riesgos está dirigido hacia el manejo de datos, mientras que la gestión de riesgos está orientada a las acciones o medidas tomadas. Las decisiones adoptadas constituyen el nexo que vincula los dos campos. Después del ingreso de datos, según las buenas prácticas, se realizará el análisis de riesgos en tres pasos para aplicar luego la gestión de riesgos.

1. **Bibliografía.**
2. ABC Buenas Prácticas Clínicas. Invima. Ministerio de la Protección Social. Bogotá, D.C. 2009 Disponible en:<https://www.invima.gov.co/documents/20143/790879/ABCBPCultima_version.pdf>
3. ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice. EMEA European Medicines Agency July 2002

CPMP/ICH/135/95. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r1-guideline-good-clinical practice\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r1-guideline-good-clinical%20%09practice_en.pdf)

1. Osorio Lyda. Lo que todos debemos saber de las buenas prácticas clínicas. Biomédica 2015;35:274-84.
2. Handbook For Good Clinical Research Practice (GCP). Guidance For Implementation. World Health Organization 2002. Disponible en <https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/gcp1.pdf>
3. Resolución 2378 de 2008: “Por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos” Disponible en: <https://www.invima.gov.co/documents/20143/453029/Resoluci%C3%B3n+2378+de+2008.pdf/8d07d161-bda3-9e3a-c7ab-4a921ed1c004>
4. Constitución Política de Colombia: Gaceta Constitucional No. 116 de 20 de julio de 1991. Disponible en <http://www.secretariasenado.gov.co/senado/basedoc/constitucion_politica_1991.html>
5. Resolución 8430 de 1993: “Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.” Disponible en: <https://www.invima.gov.co/documents/20143/453029/RESOLUCION-8430-DE-1993.pdf/622fd193-b21c-1536-8230-ef53241f8441>
6. Resolución 3823 de 1997: “Por la cual se crea La Comisión Asesora de Ciencia y Tecnología del Ministerio de Salud y se dictan normas para regular las actividades de desarrollo científico en el sector salud.” Disponible en: <https://www.invima.gov.co/documents/20143/453029/Resoluci%C3%B3n+3823+de+1997.pdf/726c8daf-bcab-7146-4dac-b209d7503f8b>
7. Invima. Guía para la selección del investigador principal. 2014.
8. [Resolución 2011020764 de 2011](https://www.invima.gov.co/documents/20143/453029/Resoluci%C3%B3n+2011020764+de+2011.pdf/e4d84d9e-3df4-8155-0eef-f50d81e621f4) - Por la cual se establece el reglamento relativo al contenido y periodicidad de los reportes de eventos adversos en la fase de investigación clínica con medicamentos en humanos, de que trata el artículo 146 del Decreto 677 de 1995. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/documents/20143/453029/Resoluci%C3%B3n+2011020764+de+2011.pdf/e4d84d9e-3df4-8155-0eef-f50d81e621f4>
9. Guía del Manual del Investigador: Documento elaborado y adaptado a partir de la revisión de la Guía ICH E6 (R1) Guía para Buenas Prácticas Clínicas. Fortalecimiento de las Autoridades Reguladoras Nacionales en el contexto de los Sistemas de Salud Brasilia, Brasil, 06-08 julio 2011. Disponible en <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/GT-BPC-2011.pdf>
10. Guía para la evaluación y seguimiento de protocolos de investigación Código: ASS-RSA-GU039 Versión: 04 Fecha de Emisión: 05/03/2019. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/documents/20143/1208783/Gui%CC%81a+para+la+evaluacio%CC%81n+y+seguimiento+de+protocolos+de+investigacio%CC%81n+ASS-RSA-GU039v1.pdf/004a03e7-ee7d-9fe0-89af-55a43de7a37d?t=1560791107326>
11. Guía Para La Presentación Y Evaluación De Modificaciones Al Manual Del Investigador Código: ASS-RSA -GU037 Versión: 02 Fecha de Emisión: 18/06/2019. Disponible en: [https://www.invima.gov.co/documents/20143/1252100/ASS-RSA-GU037.pdf/840e2247-0077-93a1-f5a1 f24261ec690a?t=1561058438547](https://www.invima.gov.co/documents/20143/1252100/ASS-RSA-GU037.pdf/840e2247-0077-93a1-f5a1%20f24261ec690a?t=1561058438547)
12. Invima: Instituto Nacional de Vigilancia de medicamentos y Alimentos (Intrenet). Bogotá: Invima;2019 (citado 11 dic 2019). Direccionamiento estratégico. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/que-hacemos>
13. Red PARF Documento Técnico No. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, Washington, DC, diciembre de 2013 Biblioteca Sede OPS – Catalogación en la fuente Organización Panamericana de la Salud. Planes de Gestión de Riesgos para las Américas. Washington, D.C.: OPS, © 2013. (Red PARF Documento Técnico No.). 47 páginas. ISBN. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/Consulta-planes-de-gestion-de-riesgo.pdf>
14. Guía Modelo de Inspección, Vigilancia y Control basado en Riesgos - IVC SOA Versión 1.0 - septiembre 2014. Unidad de Riesgos - Dirección General Bogotá, D. C. - Colombia Disponible en: <https://www.invima.gov.co/documents/20143/611185/Gu%C3%ADa+de+riesgos+IVC+SOA.pdf/c1468cd4-14c8-541d-0a49-19d7b3a2af1d>