REPUBLICA DE CUBA

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

REGULACION NO. 21 - 08

REQUISITOS PARA LA AUTORIZACIÓN Y MODIFICACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS

CECMED Calle 200 No. 1706 e/ 17 y 19, Rpto. Siboney, Playa, Ciudad de La Habana. CUBA. CP 11600, Apdo. Postal 16065. Telf.: (537) 2718645, 2718767, 2718622, 2718823 Fax: 2714023 e-mail: cecmed@cecmed.sld.cu

CONTENIDO

RESUMEN

1 GENERALIDADES 3

2 DEFINICIONES ..... …….4

3 DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS 8

4 DE LA INFORMACIÓN QUE DEBE CONTENER LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS …….....11

4.1 Información Administrativa, Información Químico – Farmacéutica – Biológica, e Información No Clínica 11

4.2 Información Clínica .....,,,,,,,,,..... 11

5 SOBRE LAS INSPECCIONES A ENSAYOS CLÏNICOS……. 12

6 OTRAS CONSIDERACIONES 12

7. BIBLIOGRAFÍA 15

8. ANEXOS 16

1.- Modelo de Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos y su Instructivo de llenado.....17

2.-Guía sobre la Información Administrativa, Químico-Farmacéutica- Biológica y No Clínica que debe contener la solicitud……..……...19

3.- Guía para la Confección de un Protocolo de Ensayos Clínicos…..... 28

4.- Recomendaciones Generales a considerar para la Evaluación Clínica de Vacunas ……..... 37

5.- Guía para la Confección del Informe Final de la Investigación 39

6.- Requerimientos para la Solicitud de Modificaciones a Ensayos Clínicos autorizados…..…..56

7.- Guía para la Evaluación de Riesgo Sanitario de los Medicamentos……..……61

8.- Programa Nacional de Inspecciones a Ensayos Clínicos…….. 65

1 GENERALIDADES

1.1 La cuantía y complejidad de los estudios clínicos que se ejecutan en el país, a partir del acelerado desarrollo de la Industria Biofarmacéutica, han condicionado una etapa superior para el perfeccionamiento de las investigaciones clínicas en los seres humanos. Tanto el desarrollo de las nuevas entidades, como la demostración de intercambiabilidad terapéutica y la búsqueda de nuevas alternativas diagnósticas o terapéuticas con medicamentos conocidos, incrementan el número de ensayos clínicos en sus diferentes fases para la demostración de seguridad y eficacia previo a su Registro y durante la comercialización lo que ha conllevado al fortalecimiento y reordenamiento en el campo de las investigaciones clínicas en los seres humanos y su amparo normativo.

1.2 La Resolución Ministerial No. 178 de Octubre de 1991 dispone que a los efectos de garantizar la seguridad, protección, derechos y beneficios de los sujetos (voluntarios sanos y pacientes) que intervienen en los ensayos clínicos en Cuba, el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) es la autoridad competente encargada de evaluar y autorizar el inicio de cada uno de los ensayos clínicos que se planifiquen o propongan durante la estrategia de evaluación clínica en el desarrollo de un producto en investigación y de realizar inspección a los ensayos clínicos en cualquiera de sus etapas (planificación, ejecución y/o finalizado), como Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM) del país.

1.3 El CECMED se encarga además de regular, controlar y comprobar lo referente a la calidad de los ensayos clínicos que tienen curso tanto en el desarrollo de nuevos productos, como en los que se realizan luego de obtenido el Registro, para evaluar nuevas indicaciones, cambios posológicos, diferentes vías de administración u otros tipos de estudios.

1.4 Durante la planificación, ejecución y conducción de los ensayos clínicos es preciso la aplicación y el estricto cumplimiento de lo establecido en las "Buenas Prácticas Clínicas" (BPC) vigente en nuestro país, con el propósito de que la información clínica generada tenga calidad e imparcialidad y los resultados obtenidos sean confiables, comparables, aceptados y creíbles a los niveles más exigentes. Lo establecido en las (BPC) tiene su amparo legal en la Resolución No. 48 del Ministerio de Salud Pública desde Enero de 1992.

1.5 Esta regulación actualiza la Reg 21-2000 Requisitos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos en Cuba, teniendo en consideración la experiencia de la Autoridad Reguladora y los resultados de su desempeño en el cumplimiento de la función básica de autorización de ensayos clínicos.

1.6 El cumplimiento de esta Regulación lleva implícito, el manejo y aplicación de otras regulaciones vigentes relacionadas con la planificación, ejecución, conducción, control e inspección a ensayos clínicos y actividades afines.

1.7 El objetivo de esta regulación es establecer los aspectos fundamentales de tipo administrativo, técnico y científico a tener en cuenta para realizar la solicitud de autorización de ensayos clínicos o la modificación de los autorizados. Se describe en detalle la información que debe contener la documentación que se presenta para realizar dichas solicitudes, así como otras consideraciones respecto al control, inspección, seguimiento y particularidades de algunos tipos de productos en investigación. Se anexan los modelos de solicitudes para trámites de autorización y modificación de ensayos clínicos, la guía con la Información Administrativa, Químico-Farmacéutica- Biológica y No Clínica que debe contener la solicitud, el Programa Nacional de Inspecciones a Ensayos Clínicos, una guía metodológica para la Confección del Protocolo de

Ensayo Clínico, las Recomendaciones Generales a tener en consideración para la Evaluación Clínica de Vacunas, los Requerimientos para la Solicitud de Modificaciones a Ensayos Clínicos Autorizados, la guía para la Evaluación de Riesgo Sanitario de los Medicamentos y la guía para la Confección del Informe Final del Ensayo Clínico.

1.8 Este documento va dirigido a las entidades que patrocinan, coordinan, ejecutan y solicitan ensayos clínicos, a los profesionales que participan en la planificación y ejecución de los mismos, así como en la obtención de datos clínicos, que serán incluidos en los expedientes que se elaboran para la solicitud de Registro de un medicamento. Sus principios son aplicables a cualquiera de las fases de la investigación clínica de medicamentos, incluyendo los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

2 DEFINICIONES

A los efectos de esta Regulación se entenderá por:

Aprobación (en relación a los CEIC/CER)
La decisión afirmativa del Comité de Ética en la Investigación Clínica (CEIC)/ Comité de Ética y Revisión (CER) de que el estudio clínico fue revisado y puede ser conducido en la institución dentro de los lineamientos establecidos por el CEIC/CER, la institución, las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los requerimientos reguladores aplicables.

Autoridad Reguladora: Institución encargada de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos en el país así como regular y comprobar lo referente al control externo de la calidad, a los efectos de la realización de los estudios toxicológicos, de farmacología animal y humana y de los ensayos clínicos terapéuticos, diagnósticos y profilácticos. Es el órgano que tiene el poder de regular los aspectos relacionados con el control de la calidad de los productos farmacéuticos. En Cuba, es el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) la autoridad nacional designada por el Ministerio de Salud Pública para cumplir estas funciones. En ocasiones pueden ser denominadas Autoridad Nacional de Control (ARN) o Autoridades Competentes en materia de Medicamentos.

Autorización de Ensayo Clínico o Modificación (AEC): Aprobación que emite la ARN, para el inicio de un ensayo clínico o ejecución de una modificación. Se expresa con la emisión de un certificado que avala esta condición y contiene un resumen de las características y diseño de la investigación.

Biodisponibilidad: Medida de la cantidad de principio activo contenido en un medicamento que llega a la circulación sistémica y de la velocidad a la que ocurre el proceso.

Bioequivalencia: Condición que se da entre dos medicamentos que son equivalentes farmacéuticos y que muestran similar biodisponibilidad (velocidad y magnitud) después de la administración en la misma dosis molar a la que sus efectos se espera que sean esencialmente los mismos, según una serie de criterios establecidos.

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

Buenas Prácticas de Fabricación (BPF): Conjunto de requisitos y actividades relacionadas entre si que aseguran que los productos sean consistentemente producidos y controlados de acuerdo

con los estándares de calidad adecuados al uso que se les pretende dar y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización.

Comité de Ética en la Investigación Clínica. **(CEIC):** Una organización independiente (un consejo de revisión o un comité institucional, regional, nacional o supranacional), integrada por profesionales médicos/científicos y miembros no médicos/no científicos, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los seres humanos involucrados en un estudio y proporcionar una garantía pública de esa protección, a través, entre otras cosas, de la revisión y aprobación/opinión favorable del protocolo del estudio, la capacidad del (los) investigador(es) y lo adecuado de las instalaciones, métodos y material que se usarán al obtener y documentar el consentimiento de informado de los sujetos del estudio. El estado legal, la composición, función, los requerimientos regulatorios y de operación de los Comités de Ética Independientes pueden diferir entre los países, pero deben permitir que el Comité de Ética Independiente actúe de acuerdo con las BPC según se describe en esta guía.

Comité de Etica y Revisión (CER): 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, entre otras cosas, la revisión, aprobación y revisión constante del protocolo de estudio y enmiendas y documentar el consentimiento de informado de los sujetos del estudio.

Completamiento de Documentación (CD): Documentación contentiva de información adicional que se presenta para los trámites de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos autorizados.

Cuaderno de Recogida de Datos (CRD): Un documento impreso, óptico o electrónico diseñado para registrar toda la información requerida en el protocolo para ser reportada al promotor sobre cada sujeto del estudio.

Cumplimiento (en relación con los estudios): Apego a todos los requerimientos relacionados con el estudio, requerimientos de la Buena Práctica Clínica (BPC) y requerimientos reguladores aplicables.

Documentación: Todo tipo de registros empleados (incluyendo, aunque no limitado a ello, registros escritos, electrónicos, magnéticos y ópticos, escáners, rayos x, electrocardiogramas) que describan o registren los métodos y resultados de un ensayo, los factores que le afectan y las acciones realizadas.

Ensayo Clínico: Cualquier investigación en seres humanos dirigida a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos del (los) producto(s) en investigación, y/o a identificar cualquier reacción adversa al (los) producto(s) en investigación, y/o a estudiar los parámetros farmacocinéticos del (los) producto(s) en investigación con el objeto de determinar su seguridad y/o eficacia. Los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos. Las diferentes fases de los ensayos clínicos durante la estrategia de evaluación clínica de un producto en investigación pueden solaparse (Ej. Estudios fase I/II, fase II/III).

Ensayo Clínico Fase I: Estudios que incluyen la administración inicial de una nueva droga en investigación a los seres humanos. Se identifican plenamente como estudios de farmacología humana, aunque pueden ser realizados en otros momentos de la secuencia de investigación clínica del producto. Entre los aspectos que se involucran en el desarrollo de estos estudios se encuentran: estimación de la seguridad, reactogenicidad y tolerabilidad; determinación de parámetros farmacocinéticas e inmunológicos, valoración de parámetros farmacodinámicos (efectos farmacológicos) y tempranas evidencias de actividad terapéutica. Pueden ser llevados a cabo en voluntarios sanos o pacientes.

Ensayo Clínico Fase II*:* Son estudios en los que su objetivo primario es explorar el efecto terapéutico del producto en investigación en los pacientes. Tienen diseños muy variados que generalmente son aleatorizados y controlados. Objetivos importantes lo constituyen la determinación de las dosis y régimen posológico para la Fase III y la evaluación de la eficacia y seguridad para una indicación terapéutica específica. Se incorporan en esta fase los estudios para evaluar el uso de medicación concomitante, efecto en poblaciones especiales y otros. Se llevan a cabo en pacientes con criterios de selección bien definidos y bajo un estricto monitoreo.

Ensayo Clínico Fase III: Son estudios en los que su objetivo principal es confirmar la eficacia terapéutica del producto en investigación en pacientes. Son diseñados para confirmar las evidencias de seguridad y eficacia acumuladas en la Fase II, para la indicación propuesta y la población receptora. Se trata de estudios bien controlados con la intención de proveer la información adecuada para obtener el Registro para la comercialización. Estos ensayos pueden utilizarse para evaluar relación dosis respuesta, explorar el uso del producto en extensas poblaciones, en diferentes estadios de la enfermedad, o en combinación con otras drogas, así como para la administración por largos períodos, entre otros.

Ensayo Multicéntrico: Ensayo clínico realizado de acuerdo con un protocolo único en el que se indica que este ensayo es realizado en diferentes Instituciones, siendo llevado a cabo, por lo tanto, por más de un investigador, pero se siguen los mismos detalles prácticos.

Estudios de Estabilidad: Serie de ensayos que permiten obtener información para establecer el periodo de validez de un medicamento en su envase original y en las condiciones de almacenamiento especificadas.

Evento Adverso: Cualquier acontecimiento médico desfavorable que se presenta en un paciente o sujeto de investigación clínica al que se administra un producto farmacéutico, y que no tiene necesariamente una relación causal con este tratamiento. Un acontecimiento o evento adverso puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable e inesperado (incluyendo un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un producto en investigación, esté o no relacionado con este.

Evento Adverso Grave (Serio): Cualquier acontecimiento médico desfavorable que a cualquier dosis:
Produce la muerte del paciente,
Amenaza la vida del paciente,
Requiere hospitalización o prolonga una hospitalización existente,
Produce una incapacidad, invalidez significativa o persistente,
Produce un defecto de nacimiento o una anomalía congénita
Además, se consideran graves: Los acontecimientos médicos importantes que requieran tratamiento intensivo y emergente por ejemplo bronco espasmo alérgico en el domicilio, discrasias sanguíneas, convulsiones que no motiven la hospitalización y el desarrollo de drogodependencia o el abuso de drogas.

Forma Farmacéutica: Forma física que caracteriza al producto farmacéutico terminado: tabletas, cápsulas, jarabe, etc. También se denomina forma de dosis.

Informe de un Estudio Clínico. Una descripción escrita de un estudio de cualquier agente terapéutico, profiláctico o de diagnóstico realizado en seres humanos, en el que la descripción clínica y estadística, presentaciones y análisis están totalmente integrados en un solo informe.

Inspección BPC
La acción de la(s) autoridad(es) reguladora(s) de realizar una revisión oficial de los documentos, instalaciones, registros y de cualquier otro recurso que la(s) autoridad(es) considere(n) esté relacionado con el estudio clínico y que pueda ser localizado en el sitio donde se realiza el estudio, en las instalaciones del promotor y/o de la organización de investigación por contrato (OIC) o en otros sitios que la(s) autoridad(es) reguladora(s) considere(n) apropiados.

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

Medicamento: Toda sustancia natural o sintética o mezcla de éstas que se destine a la administración en el hombre con fines de alivio, tratamiento, prevención y diagnóstico de las enfermedades o de sus síntomas.

Modificaciones o Enmiendas al Protocolo: Descripción escrita de cambios o aclaración formal de un protocolo. Se clasifican en mayores y menores (Anexo. No.6)

Monitor: Persona designada por el promotor o Centro Coordinador para que se encargue de realizar el acto de vigilancia del progreso de un ensayo clínico y de asegurar que el mismo es ejecutado, registrado e informado de acuerdo con el protocolo, los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT, PNO), las Buenas Prácticas Clínicas y los requisitos reguladores pertinentes. El monitor deberá estar calificado y poseer la suficiente experiencia que le permita una supervisión adecuada.

Organización que Investiga por Contrato (OIC): Organismo científico (comercial, académico o de otro tipo) al que el promotor puede transferir algunas de sus tareas y obligaciones. Toda transferencia de este tipo debe detallarse por escrito.

Procedimientos Normalizados de Operaciones. (PNO, PNT, PPO, POS):. Instrucciones escritas y detalladas para lograr uniformidad en la realización de una función específica.

Producto Biológico. Producto utilizado para fines de la prevención (vacunas), del tratamiento (citoquinas, hormonas), o del diagnóstico *in vivo* (anticuerpos monoclonales) de ciertas enfermedades y que son obtenidos a partir de organismos vivos o de sus tejidos. Los productos biológicos incluyen a los virus, sueros terapéuticos, toxinas, antitoxinas, vacunas, sangre, componentes o derivados de la sangre, productos alergénicos, hormonas, factores estimulantes de colonias, citoquinas, anticuerpos, etc. Las fuentes y métodos de producción son variados: cultivo de células de microorganismos, extracción a partir de tejidos biológicos, técnicas del ADN recombinante, transgénesis, técnicas de hibridoma, propagación de microorganismos en embriones o animales, etc.

Producto de Referencia o de Comparación: Producto en investigación o comercializado (control activo) o placebo usado como referencia en un ensayo clínico.

Producto en Investigación o estudio: Forma farmacéutica de un ingrediente activo o placebo utilizada como referencia en un ensayo clínico, incluyendo un producto registrado, cuando es usado o presentado (formulado o envasado) de una forma diferente a la autorizada, o cuando es usado

para una indicación no aprobada, o cuando es utilizado para obtener información adicional de un uso establecido.

Promotor: Individuo, Compañía, Institución u Organización que tiene la responsabilidad del inicio, dirección y/o financiamiento de un ensayo clínico.

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

Reacción Adversa: Todas las respuestas nocivas e involuntarias a un producto en investigación, a cualquier dosis, se considerarán reacciones adversas al producto en investigación, durante la experimentación clínica, previa a la aprobación de un nuevo producto o nueva aplicación del mismo, particularmente cuando las dosis terapéuticas no estén establecidas. La reacción adversa al fármaco se considerará cuando entre un producto y el evento adverso existe una posibilidad razonable de relación causal, o que no se pueda descartar una relación entre ambos.

Respecto a productos comercializados: una respuesta a un medicamento que es nocivo e involuntario y que se produce a dosis normalmente usadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o terapia de enfermedades para la modificación de la función fisiológica.

Requisitos Reguladores Vigentes: Cualquier ley, regulación o requerimiento relacionado con la planificación y realización de los ensayos clínicos de productos en investigación, emitidas por el CECMED.

Sujeto: Ser humano (voluntario sano o enfermo) que participa en la ejecución de un ensayo clínico.

3 DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS.

3.1 Serán objetos de Autorización de Ensayos Clínicos (fase I, II y III) en el CECMED, los:

- Medicamentos Nuevos (Categoría A y B)
- Medicamentos Conocidos (Categoría C) para demostración de intercambiabilidad terapéutica

3.2 Las Categorías de los medicamentos mencionados con anterioridad, según establece el Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano en la República de Cuba vigente, incluyen:

Clase I. Medicamento Nuevo: Es aquel en que se requiere demostrar, su calidad, seguridad y eficacia y cuyo tiempo de uso establecido es menor de cinco (5) años. Se agrupan en dos categorías:

A: Medicamento, incluidos los productos biológicos, cuyo IFA es una nueva entidad molecular.

B: Medicamento, incluidos los productos biológicos con IFA de uso conocido, que se presenta con una nueva:

- Sal, éster, isómero, complejo o derivado.

- Forma farmacéutica y vía de administración.
- Fortaleza o concentración que no se ajusta al rango posológico aprobado.
- Asociación de IFAs.

Clase II. Medicamento conocido Es aquel en que se requiere demostrar, su calidad, así como elementos de seguridad, eficacia o equivalencia terapéutica en los casos que proceda y cuyo tiempo de uso establecido es mayor de cinco (5) años. Se agrupan en una categoría:

C: Medicamentos de fuentes múltiples (multiorigen), incluidos los productos biológicos, que se presentan con el(los) mismo(s) IFA(s), forma farmacéutica, fortaleza o concentración e indicaciones de otro(s) producto(s) registrados en Cuba o en el extranjero.

Si un medicamento o producto biológico no clasifica claramente en algunas de las categorías descritas anteriormente, debe ser analizado caso a caso con el CECMED, de acuerdo a los procedimientos establecidos.

3.3 En todos los casos para la solicitud del trámite deberá presentarse el modelo de Solicitud de Autorización o Modificación de ensayo clínico, llenado según el instructivo que le acompaña (Anexo No. 1).

3.4 La documentación que se presente para el trámite de la Solicitud de Autorización de Ensayo Clínico deberá estar en idioma español e incluir 1 ejemplar impreso y una copia digital del protocolo de la investigación clínica que se solicita.

3.5 Para el caso de los estudios clínicos de productos destinados al tratamiento de cáncer y SIDA; deberán tener en consideración las normativas y pautas vigentes relacionadas con la planificación, ejecución y control de los ensayos clínicos en estas entidades. Es importante también tener en consideración lo que establecen los Requerimientos del Programa de Uso Clínico Expandido de Medicamentos.

3.6 Para el caso de la demostración de intercambiabilidad terapéutica mediante la realización de estudios de Bioequivalencia deberán tener en consideración la Regulación sobre los Requerimientos para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia vigente.

3.7 Cuando se trate de ensayos clínicos fase IV, se notificará al CECMED, con la presentación del protocolo y dictamen del CEIC/CER. El solicitante recibirá carta de respuesta en los casos en que se realicen comentarios o sugerencias al estudio.

3.8 Las partes integrantes de la documentación que se presentará para la solicitud de autorización de ensayos clínicos se conforma según la etapa de desarrollo del producto en investigación, su grado de novedad y tipo de producto, en bloques de información que serán organizados generalmente en cuatro partes:

PARTE I: Información Administrativa (Anexo No.2)
PARTE II: Información Químico-Farmacéutica y Biológica (Anexo No.2) ⟶ CALIDAD
PARTE III: Información No Clínica (Farmacología y Toxicología) (Anexo No.2) ⟶ SEGURIDAD
PARTE IV: Información Clínica (Resultados de estudios anteriores y protocolo actual)

3.9 En cada solicitud de autorización de ensayos clínicos, las partes integrantes de la documentación presentada en las diferentes etapas de desarrollo del producto, deberán tener

implícito los resultados obtenidos en los estudios clínicos anteriores y en los estudios de desarrollo farmacéutico y no clínicos, realizados al momento de la solicitud.

3.10 El diseño de la investigación clínica deberá estar en correspondencia con la fase de desarrollo en que se encuentra el producto en investigación y las características del mismo.

3.11 Se recomienda en el caso de estudios de fase II y III, la utilización de la Guía para la Confección de un Protocolo de Ensayo Clínico, con información detallada de cada uno de los aspectos que deben ser considerados durante su planificación y ejecución según el Anexo No.3 de este documento.

3.12 Cuando se trate de estudios de Bioequivalencia deberá considerarse lo establecido en la Guía para la elaboración del protocolo de los estudios de Bioequivalencia de la Regulación sobre los Requerimientos para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia vigente.

3.13 Cuando se trate de ensayos clínicos con vacunas preventivas deberán tomarse en consideración los aspectos que se señalan en el Anexo No. 4, así como las regulaciones vigentes relacionadas con el tema.

3.14 Para el caso de estudios en los que se requiere la utilización de productos en investigación, de referencia, u otros (kits diagnóstico, equipos, dispositivos, u otros) de importación, deberá solicitarse al CECMED la autorización según lo establecido en la Resolución No. 83 /03 del Reglamento para el Control Sanitario de las Importaciones de Medicamentos de Uso Humano. Esta constancia de importación del producto en Investigación o referencia deberá ser anexada a la documentación que se presenta para la solicitud de autorización del ensayo clínico, o presentada previo al inicio del ensayo autorizado, según proceda.

3.15 En todos los casos en que planifique y ejecute un ensayo clínico deberá tenerse en consideración la importancia y magnitud que requiere el suministro, uso y manejo correcto de los productos en investigación; el estricto control y mantenimiento de sus registros, del envasado, etiquetado y codificación, así como la dispensación y disposición adecuada de los mismos, como se establece la regulación vigente sobre los "Requerimientos para Etiquetado, Embalaje, Manipulación, Transportación, Distribución y Uso de los Productos en Investigación en los Ensayos Clínicos y Responsabilidades de las Partes.

3. 16 Las solicitudes de autorización de ensayos clínicos recibirán respuesta del CECMED en un tiempo no mayor de 90 días posteriores a la presentación del trámite, y hasta 75 días posteriores a la presentación del trámite de completamiento de información adicional.

3. 17 Los trámites de solicitud de Autorización de Ensayos Clínicos, que no den respuesta a la información adicional solicitada en un período de 6 meses serán cancelados. En el caso de estar realizando estudios sobre calidad, fármaco-toxicología u otro tipo de estudios o gestión administrativa para completar la información solicitada, que requieran más de 6 meses, deberán informar por escrito al CECMED, comunicándole su situación al respecto y proceder a la presentación de una nueva solicitud cuando se concluyan los estudios.

3.18 Los informes finales o parciales de los estudios concluidos o no, que acompañan la solicitud de autorización de inicio de ensayos clínicos o modificaciones deben elaborarse según la Guía para la Confección del Informe Final del Ensayo Clínico (Anexo No. 5).

3.19 El promotor, está en la obligación de solicitar un trámite de modificación, ante la aparición

de cualquier cambio que se produzca durante la planificación y ejecución del mismo. Estas modificaciones pueden estar relacionadas tanto con los aspectos éticos, técnicos y/o metodológicos, de calidad, como administrativos y su aprobación dependerá de la oportunidad, magnitud y justificación de la misma.

3.20 Los mecanismos, condiciones y documentación que se requiere para la solicitud de modificación de un ensayo clínico autorizado, se establecen en el Anexo No. 6 Requerimientos para la Solicitud de Modificaciones a Ensayos Clínicos Autorizados.

3.21 En todos los casos la solicitud deberá presentar en el contexto de la justificación del estudio, la evaluación de riesgo sanitario del producto en investigación tomando en consideración el algoritmo para evaluación de riesgo que se propone en el Anexo No. 7 de este documento, formando parte de la evaluación general de beneficio-riesgo que se propone al producto en investigación en el ensayo clínico.

4 INFORMACIÓN QUE DEBE CONTENER LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS

4.1 Para las Partes I, II y III de Información Administrativa, Información Químico – Farmacéutica – Biológica, e Información No Clínica, respectivamente:

- El contenido mínimo de información que se incluirá en la documentación, se describe en el Anexo No. 2 de este documento, teniendo en consideración la fase y/o etapa de desarrollo del producto en investigación, sus características, grado de novedad y estudios anteriores realizados.

- En todos los casos en que se solicite la autorización de inicio de un ensayo clínico se requiere hacer referencia al estado de desarrollo de estos bloques de información, excepto en el caso de estudios, con productos registrados, siempre que no se trate de estudios de bioequivalencia o estudios con productos marcados (radiofármacos, radioinmunoconjugados, entre otros) o combinaciones.

4.2 Para la Parte IV Información Clínica

4.2.1 Deben presentar:

a.- El protocolo de investigación, con los objetivos concretos y el diseño adecuado atendiendo a la etapa de desarrollo en que se encuentra el producto en investigación, y la fase que se propone realizar, ya sean estudios para evaluar seguridad, tolerabilidad, reactogenicidad; parámetros farmacocinéticos y/o farmacodinámicos; inmunogenicidad; aspectos biofarmacéuticos y/o de efecto/ eficacia terapéutica.

Para la elaboración de dichos protocolos se tendrán en consideración los lineamientos que se brindan en el Anexo No. 3 para la confección de un protocolo de ensayo clínico y las recomendaciones a tener en consideración para la evaluación clínica de vacunas en el Anexo No. 4 de esta Regulación; así como lo que establece la regulación Requerimientos para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, y las regulaciones relacionadas con los productos destinados a ensayos clínicos en Cáncer y SIDA vigentes.

En el acápite que trata sobre el balance de los beneficios y riesgos individuales a los que se exponen los sujetos deberá incluirse la evaluación de riesgo del producto en investigación según la guía para la Evaluación de Riesgo Sanitario de los medicamentos que aparece en el Anexo No. 7 de este documento.

En todos los casos para la planificación y elaboración del protocolo, se aplicarán los principios y normativas que se establecen en las directrices “Buenas Prácticas Clínicas” vigentes en el país.

b.- El dictamen de aprobación y la carta del CER y/o CEIC con los señalamientos realizados, (cuando existan) con fecha, identificación, firma y función de los integrantes.

c.- Información de estudios clínicos anteriores (informe final o parcial) en los cuales los resultados obtenidos justifiquen la realización del estudio actual y avalen el desarrollo de la investigación clínica del producto en investigación.

d.- Carta del Titular del Registro en conformidad con la realización del estudio y el compromiso de suministro del producto en investigación, cuando se trata de un ensayo con un producto registrado cuya solicitud no la realiza el titular del Registro.

5 SOBRE LAS INSPECCIONES A ENSAYOS CLÍNICOS

5.1 El CECMED tiene la potestad de realizar inspecciones a los ensayos clínicos en cualquiera de sus etapas, ya sea planificación, ejecución o finalizados. Para la realización de las mismas, se tendrá en consideración lo que se plantea en el Anexo No. 8 de esta regulación.

5.2 El promotor está en la obligación de notificar al CECMED, la fecha de inicio de cada uno de los ensayos clínicos que se autoriza, previo al inicio del mismo.

5.3 Las Inspecciones a ensayos clínicos serán notificadas al Promotor con un tiempo no menor de 5 días. Ante situaciones determinadas como puede ser quejas, modificaciones, RAM severas, u otras, estas podrán realizarse de forma no planificada, sin previo aviso.

5.4 Atendiendo a los resultados de las inspecciones, el CECMED tiene la facultad de aplicar medidas correctivas a diferentes instancias, incluyendo la cancelación o detención del estudio, a los ensayos clínicos autorizados que no cumplan con lo aprobado en el protocolo, los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO) establecidos, las BPC y los requisitos reguladores vigentes en nuestro país, válido incluso para el caso de inspecciones a estudios clínicos en curso, no autorizados por el CECMED (Anexo No.8).

5.5 El CECMED podrá realizar inspecciones al proceso de desarrollo y fabricación del Producto en Investigación siguiendo los aspectos establecidos en el Anexo No. 07 Buenas Prácticas para la Fabricación de productos farmacéuticos en investigación, de la Regulación “Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de productos farmacéuticos vigente. Regulación 16-2006.

5.6 A solicitud de las instituciones que así lo requieran, para la Certificación de BPC, el CECMED realizará las inspecciones para verificar cumplimiento de BPC a los sitios y servicios clínicos involucrados, según lo establecido en la regulación Requerimientos para la Certificación de Buenas Prácticas Clínicas vigentes.

6 OTRAS CONSIDERACIONES

6.1 Otros estudios clínicos que requieren consideraciones especiales para su realización, ya sea por las características del producto en investigación, como por el tipo de estudios, entiéndase, estudios de metabolitos de drogas, farmacogenética, estudios de interacciones medicamentosas, estudios en poblaciones especiales (niños, embarazadas, mujeres en período de lactancia,

ancianos) u otros, deberán ser consultados caso a caso con el CECMED, previo a su solicitud de autorización.

6.2 En los casos que se requiera completar la información del trámite, se confeccionará carta de solicitud de completamiento de documentación con la descripción detallada de los aspectos que precisan incluir, modificar o completar.

6.3 En todos los casos en que se autorice, ya sea inicio o modificación mayor de un ensayo clínico, se emitirá un Certificado que avale dicha condición conteniendo la siguiente información:

- Título del protocolo que se autoriza
- Nombre y/o código del producto
- No. de Registro (cuando proceda)
- Forma farmacéutica
- Vía de Administración
- Dosis a utilizar durante el estudio
- Descripción de la Modificación (cuando corresponde)
- Composición completa por unidad posológica para el producto en investigación (cuando no se trate de un producto registrado) y el placebo
- Plazo de Validez del producto en investigación
- Condiciones de almacenamiento
- Lote
- Tratamiento Control y/o Placebo
- Tipo de Ensayo (Fase I, II, III)
- Descripción del Ensayo Autorizado o Modificado, con las precisiones requeridas del estudio que se autoriza o modifica
- Recomendaciones
- Fecha de Autorización
- Período de validez de la Autorización
- Fecha de Autorización de la Modificación
- Período de Validez de la Autorización de la Modificación (cuando corresponde)

6.4 Cuando la documentación presentada para solicitar la autorización sea evaluada en el tiempo establecido y no reúna las condiciones para garantizar la calidad del producto en investigación y/o la seguridad requerida para su administración a los sujetos que se involucran en un estudio, el trámite podrá ser rechazado.

6.5 Como culminación de cada ensayo clínico que se ejecuta, deberá ser notificada al CECMED, hasta 60 días posteriores al cierre del estudio.

6.6 Una vez concluido el ensayo clínico y elaborado el informe final de los resultados del estudio, este debe ser entregado al CECMED, hasta un año posterior al cierre del estudio, como trámite independiente para su revisión. Fuera de este tiempo se tramitará como parte de la información para la solicitud de Autorización de ensayo clínico, siempre que este corresponda a estudios de fases anteriores al ensayo que se propone, o como parte de una solicitud de Registro/Modificación/Renovación del Producto en cuestión. Para la confección de este informe se recomienda tener en consideración los aspectos que se plantean en la Guía para la elaboración de informe final de ensayo clínico que se incluye en el Anexo No. 5.

6.7 En el caso del desarrollo de vacunas preventivas u otros medicamentos para enfermedades que no constituyen un riesgo epidemiológico en el país, o que no existen, o cuando la cobertura de

inmunización haya alcanzado un 100% y no sea necesario su uso, a solicitud del promotor, el CECMED, previa consulta con las autoridades del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) podrá avalar el cumplimiento de las regulaciones vigentes, para la realización de ensayos clínicos fuera del país.

6.8 La presentación de tramites de asesorías, relacionados con el proceso de investigación-desarrollo de los productos en investigación deberá realizarse conforme lo que establece la Guía para la presentación de solicitudes de trámites de Asesorías vigente. El promotor podrá solicitar al CECMED un trámite de asesoría para:

- un estudio clínico aislado,
- consideraciones acerca de la estrategia de desarrollo clínico de un producto en investigación,
- el análisis de situaciones en las que puedan requerirse modificaciones mayores a un protocolo autorizado,
- el análisis de otros aspectos relacionados con la conducción y/o ejecución de un ensayo clínico.

6.9 El promotor podrá consultar al CECMED sobre el conocimiento del ámbito regulador para la autorización de estudios clínicos, inspecciones de BPC, certificación de BPC, u otras actividades relacionadas. El CECMED podrá dar respuesta por diferentes vías, ya sea a través de correo electrónico, reunión, o por escrito.

6.10 Las particularidades y especificaciones de diferentes grupos de productos en investigación, así como, algunas características de los ensayos clínicos, su diseño, conducción y evaluación pueden complementarse con la revisión y consulta de otras regulaciones y normativas relacionadas con ésta temática vigentes en país, entre las que se encuentran:

- Buenas Prácticas Clínicas.
- Requerimientos para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia.
- Requerimientos para Ensayos Clínicos Fase I y II con Productos en Investigación Nacionales destinados al Tratamiento de Cáncer y SIDA.
- Puntos a considerar en la Estrategia de Evaluación Clínica de las Vacunas Terapéuticas en Cáncer y SIDA.
- Requerimientos para el Manejo y Uso de los Productos en Investigación en los Ensayos Clínicos y Responsabilidades de las partes.
- Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos.
- Requerimientos para la Certificación de Buenas Prácticas Clínicas
- Programa de Uso Clínico Expandido de Medicamentos
- Consideraciones para estudios con vacunas combinadas.
- Requisitos para la Solicitud de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano.
- Textos para Materiales de Envase Impresos e Información para Medicamentos de Uso Humano de Producción Nacional.
- Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano en la República de Cuba.
- Buenas Prácticas para la Fabricación de productos farmacéuticos en investigación, anexo de la Regulación “Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de productos farmacéuticos.
- Guía para la presentación de Solicitudes de Trámites de Asesorias.
- Requerimientos de Estudios de Estabilidad para Registro de Productos Biológicos y Biotecnológicos.

- Requerimientos de Estudios de Estabilidad para Registro de Productos Farmacéuticos Nuevos y Conocidos. Requerimientos de Estudios de Estabilidad para el Registro de Nuevos Ingredientes Farmacéuticos Activos.
- Regulaciones y Normativas de la OMS, PANDRH, FDA, Unión Europea e ICH, que aborden esta temática.

7 BIBLIOGRAFÍA

- FDA. Guidance Concerning Demonstration of Comparability of Human Biological Products, Including Therapeutic Biotechnology-derived Products. CDER. CBER. USA. 1996.
- EMEA. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for Guidance on Clinical evaluation of New Vaccines. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). London. 1998.
- New printing of Revised April 1, 1998 Code of Federal Regulations. Good Clinical Practice. Parts 50, 54, 56, 312, 314 Plus ICH Guidelines as adopted by the FDA. RegStart. Building Better Researchers. U.S.A. 1998.
- Resolución 20/2000. Buenas Prácticas Clínicas. CECMED. 2000
- Manual of Standard Operating Procedures and Policies. Changes to an Approve Application - Administrative Handling and Review of Annual Reports. CBER Regulatory SOP 8411.1. CBER/FDA. October 2001.
- FDA. CFR Sec. 310.305 marketed prescription drugs for human use without approved new drug applications. 2004.
- Buenas Prácticas Clínicas: Documento de Las Américas. IV Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. PANDRH. República Dominicana.2005.
- EMEA. Agencia Europea para la evaluación de productos farmacéuticos. Guía sobre desarrollo clínico de productos medicinales para el tratamiento de la infección por VIH. 2005.
- EMEA. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for Guidance. Evaluation of anticancer medicinal products in man, 2005.
- Chang M. Adaptive Design for Clinical Trials. Invited paper for International Symposium on applied stochastic Models and Data Analysis, France 2005, 1252-1261. http://asmda2005.enst-bretagne.fr/ IMG/pdf/proceedings.
- WHO. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requeriments to Establish Interchangeability. Draft 4th Revision. WHO, Geneva July 2005.
- FDA. Federal Register/ Vol.71, No.240/ Thursday, December 14, 2006/Proponed Rules.
- FDA. Clinical Trial Endpoints for the Appproval of Cancer drugs and Biologics, 2007.

8 ANEXOS

1.- Modelo de Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos y su Instructivo de llenado.

2.-Guía sobre la Información Administrativa, Químico-Farmacéutica- Biológica y No Clínica que debe contener la solicitud.

3.- Guía la Confección del Protocolo de Ensayos Clínicos.

4.- Recomendaciones Generales a tener en consideración para la Evaluación Clínica de Vacunas.

5.- Guía para la Confección del Informe Final de la Investigación.

6.- Requerimientos para la Solicitud de Modificaciones a Ensayos Clínicos autorizados.

7.- Guía para la Evaluación de Riesgo Sanitario de los Medicamentos.

8.- Programa Nacional de Inspecciones a Ensayos Clínicos.

ANEXO No. 1

Calle 200 No. 1706 e/ 17 y 19, Rpto. Siboney, Playa, Ciudad de La Habana.
CUBA. CP 11600, Apdo. Postal 16065. Telf.: (537) 2718645, 2718767, 2718622,
2718823 Fax: 2714023 e-mail: cecmed@cecmed.sld.cu

SOLICITUD DE AUTORIZACION Y MODIFICACION DE ENSAYO CLINICO

PARA EL USO EXCLUSIVO DEL CECMED		
Autorización de inicio: No. Entrada_____ Fecha Entrada _____ Firma Evaluador _____	**Modificación Ensayo Clínico Autorizado:**	
	Datos del trámite actual	**Datos del EC autorizado**
	No. Entrada_____ Fecha Entrada _____ Firma Evaluador _____	No. Entrada_____ Fecha Autorización _____ Ultima Modificación: Mayor____Menor___ Fecha_____

Nombre y Carácter del Solicitante_____
Institución Solicitante_____
Dirección_____
_____Teléfonos _____ Fax _____ Correo Elect_____
Nombre y Dirección de la Persona de Contacto para el Trámite_____
_____
_____ Teléfonos _____ Fax _____ Correo Elect _____

SOLICITA AUTORIZACION _____ **MODIFICACION** _____ **ASESORÏA DE INVESTIGACION**_____

Nombre _____ Fortaleza _____ Forma Farmacéutica _____

Nombre Genérico_____ Vía de Administración _____Clasif. ATC_____

Plazo de validez propuesto _____Condiciones de almacenamiento _____

Nuevo Producto: □ Categoría _____ Producto registrado □ Reg. No. _____ Vigente hasta _____

En la Fase: I □ II □ III □ Nueva Indicación □

Otros Nueva vía de Administración □

Cambios posológicos □

Otros □

ACERCA DE LA INVESTIGACION

Título del Protocolo _____

Indicaciones Propuestas _____

Características del Ensayo: Localizado _____ Multicéntrico: Provincial _____ Nacional _____

Nombre y Cargo del Investigador Principal _____

Institución a que pertenece _____

Para MODIFICACION

Aspectos que solicitan modificar _____

ADJUNTOS:

Bloques de Información: Parte I. SI □ NO □ Parte II. SI □ NO □ Parte III. SI □ NO □

Parte IV.

Protocolo de Investigación	SI □	NO □
Dictamen de aprobación y carta con señalamientos del CER/CEIC	SI □	NO □
Información referida a otros estudios realizados	SI □	NO □
Carta del Titular del registro conforme con la realización del estudio	SI □	NO □
Autorización de lotes de productos de importación	SI □	NO □
Para MODIFICACION Documentación relativa a los cambios	SI □	NO □

El solicitante de la Autorización, Modificación o Asesoría del Ensayo Clínico DECLARA que la información anteriormente descrita es verídica y coincide exactamente con la documentación que se adjunta.

_____

Firma del Solicitante

INSTRUCTIVO PARA EL LLENADO Y PRESENTACION DE UNA SOLICITUD DE AUTORIZACION/MODIFICACION DE ENSAYO CLINICO

GENERALIDADES.

Las solicitudes deben formularse personalmente El Departamento de Secretaría del CECMED. Se llenará un modelo por cada ensayo clínico para el que se solicite la autorización, modificación o asesoría..

PRIMER BLOQUE.

La información de este primer bloque, es para uso exclusivo del CECMED, por lo que su llenado no corresponde al solicitante.

SEGUNDO BLOQUE.

Nombre y carácter del solicitante: Se describirá el nombre completo y cargo que ocupa en la Institución
Institución solicitante y dirección: Se describirá el nombre de la Institución y siglas con que se reconoce, la Dirección Postal, Número de Teléfono, Fax y Correo Electrónico cuando se dispone.
Nombre y dirección de la persona de contacto para el trámite: Se describirá el nombre completo, la Dirección Postal, Número de teléfono, Fax y Correo Electrónico cuando se dispone.

TERCER BLOQUE.

Marque con una x si se trata de solicitud de Autorización o de Modificación de ensayo clínico o Asesoría de investigación.
Nombre: Corresponde al nombre comercial y/o código del medicamento para el que se solicita la autorización o modificación.
Fortaleza: Se anotará el contenido del Principio Activo por unidad de dosis, lo que se llenará solamente para el caso de monofármacos.
Forma Farmacéutica: Se describirá la forma farmacéutica.
Nombre genérico del(los) principio(s) activo(s): Se describirá la denominación común internacional para cada uno de los principios activos presentes y en su defecto el nombre genérico.

Vía de Administración: Se describirá(n) la(s) vía(s) de administración del medicamento.
Clasificación ATC: Se describirá el código del producto en investigación de acuerdo con la Clasificación Anatomo-Químico-Terapéutica correspondiente a su(s) indicación(es).
Plazo de validez propuesto y condiciones de almacenamiento: Se describirá el período de validez propuesto para la realización del estudio y las condiciones de almacenamiento, tomando en cuenta la zona climática IV.
Se marcará con una cruz según se trata de un nuevo Producto o un producto registrado.
Cuando se trata de un **nuevo producto:**
Categoría: Describa A, B,C ó D de acuerdo con la Categoría del medicamento en Cuba, definida por la novedad de sustancias activas que contiene (Ver Requisitos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos).
En la Fase: Marque con una cruz en I, II, ó III según la fase a que pertenece el ensayo que solicita autorización o modificación y en Otros cuando el estudio presentado no se corresponda con las fases descritas. Ej. Ensayo Piloto.
Cuando se trata de un **producto Registrado.**
Reg Nº: Declare el número de registro otorgado al producto.
Vigente hasta: Anotar día, mes y año de Vencimiento del Registro.
Marque con una cruz en **Nueva Indicación, Cambios Posológicos, Nueva Vía de Administración u Otros** de acuerdo con las características del estudio que se propone realizar.

CUARTO BLOQUE.

Título del protocolo: Describirá el título completo del estudio al que se solicita la autorización o modificación.
Indicaciones propuestas: Describirá las indicaciones en las que se propone realizar el estudio.
Características del ensayo: Marque con una cruz según se trate de un ensayo localizado o multicéntrico provincial o nacional de acuerdo con las características del estudio que se propone realizar.
Nombre y Cargo del Investigador Principal: Describa nombre completo y cargo que ocupa el Investigador a cargo del estudio.
Institución a que pertenece: Se describirá el nombre de la Institución y siglas con que se reconoce.
En el caso de **Modificación** describa los aspectos para los que solicita realizar los cambios

QUINTO BLOQUE.

ADJUNTOS: La realización de este trámite implica la obligatoria presentación de los documentos que aquí se relacionan.

En el caso de la carta del Titular de Registro conforme con la realización del estudio solo presentar en el caso de productos registrados donde el solicitante no sea el titular del Registro.

ANEXO No. 2

GUÍA SOBRE INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA, QUÍMICO- FARMACEUTICA-BIOLÓGICA Y NO CLÍNICA QUE DEBE CONTENER LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN Y MODIFICACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS.

CONTENIDO

PARTE I: INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA
1. Tabla de Contenido
2. Datos generales del solicitante y fabricantes
3. Información general sobre la solicitud de un Ensayo Clínico
4. Información general del producto.

PARTE II: INFORMACIÓN QUÍMICO – FARMACÉUTICA – BIOLÓGICA
1. Del Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)
2. Del Producto Farmacéutico Terminado (PFT)
3. Estudios de Estabilidad
4. Resumen de la Información a solicitar según las etapas de desarrollo del producto en investigación.

PARTE III. INFORMACION NO CLINICA
I. Organización de la documentación no clínica
II. Cuando se trate de ensayos clínicos Fase I
III. Cuando se trate de ensayos clínicos Fase II
IV. Cuando se trate de ensayos clínicos Fase III
V. Estudios No Clínicos para Ensayos Clínicos en pacientes pediátricos

VI. Requisitos de Estudios No Clínicos para la realización de Pruebas de Concepto (Estudios Exploratorios)

PARTE I: INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA

1. **Tabla de Contenido.**
   Se incluirá la tabla de contenido correspondiente a toda la documentación presentada, con independencia de que cada una de las partes, presente su índice específico.

2. **Datos generales del solicitante y fabricantes.**
   a. Nombre, dirección, vías de localización y carácter del solicitante.

   b. Nombre y dirección del(los) fabricante(s) involucrados en la fabricación del producto en investigación. En el caso de que exista más de una entidad involucrada en la manufactura del producto, declarar en qué etapa de la fabricación interviene cada cual.

   c. Las instalaciones donde se fabricarán productos en investigación que serán objeto de ensayos clínicos deben presentar la autorización del CECMED u otras autoridades conocidas sobre el cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación de Productos en Investigación.

3. **Información general sobre la solicitud de un Ensayo Clínico.**
   a. Para la solicitud de Autorización de Ensayos Clínicos de nuevas indicaciones de productos registrados, no será necesario presentar la información administrativa y de calidad, a menos que se incluyan modificaciones respecto a este tipo de información.

   b. En el caso de productos en investigación que posean un ensayo clínico aprobado anteriormente no se presentará nuevamente la información administrativa y de calidad, a menos que se incluyan modificaciones respecto a este tipo de información.

   c. Justificación del ensayo propuesto que contenga los objetivos que persigue, antecedentes y criterios sobre la seguridad de los pacientes que se incluirán en el estudio.

4. **Información general del producto.**
   a. Nombre del producto (comercial, genérico, código o siglas que lo identifiquen, cuando proceda).

   b. Denominación Común Internacional del(los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) (IFA), si procede.

   c. Nombre químico del(los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s), cuando proceda.

   d. Fórmula química y peso molecular del(los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s), cuando proceda.

   e. Fortaleza, concentración o dosis por unidad posológica.

   f. Forma farmacéutica.

   g. Vía(s) de administración.

   h. Presentación(es) del producto en el envase propuesto.

i. Condiciones de almacenamiento propuestas para el producto sin reconstituir y reconstituido, si procede.

j. Período de validez propuesto para el producto sin reconstituir y reconstituido, si procede.

k. Categoría del medicamento en Cuba, atendiendo a la clasificación que se brinda en los Requisitos del Registro Sanitario.

l. Clasificación farmacológica propuesta según el Sistema Anatómico-Terapéutico y Químico (ATC), cuando proceda.

m. Declarar la información relacionada con la acción terapéutica (indicaciones propuestas para el ensayo y en caso de tratarse de un producto conocido, declarar solamente la nueva indicación). Cuando se trate de un estudio de Bioequivalencia se incluirán además las contraindicaciones, advertencias y precauciones, uso en embarazo y lactancia, interacciones e incompatibilidades, efectos secundarios, intoxicación, síntomas, tratamiento de urgencia y antídotos, modo de preparación y posología.

n. Proyecto de texto para rotulado del producto que se utilizará teniendo en consideración lo establecido en la Regulación sobre los Requerimientos para el Uso y Manejo de los Productos en Investigación de los Ensayos Clínicos. Responsabilidades de las partes.

PARTE II: INFORMACIÓN QUÍMICO – FARMACÉUTICA - BIOLÓGICA

A continuación se relaciona la información que se debe presentar en correspondencia con el Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) y Producto Farmacéutico Terminado (PFT).

1. Del Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)

1.1 Descripción de las características físicas, químicas y biológicas, incluyendo:

a. Información general sobre la estructura del IFA. En el caso que proceda se debe presentar información donde se evidencie la elucidación y caracterización de la estructura molecular. Para péptidos y proteínas, secuencia de aminoácidos, mapas peptídicos, modificaciones, así como estructura secundaria y terciaria, cuando proceda.

b. Para productos de origen biológico, presentar información sobre fuente, métodos de ensayo y resultados de los materiales de partida, detallándose el banco de células maestro, banco de células de trabajo, incluyendo caracterización de la línea celular/bancos de células, así como el certificado de liberación de los mismos.

1.2 Especificaciones de calidad del (los) IFAs incluyendo índices, criterios de aceptación, referencia de calidad y métodos analíticos para determinar la identidad, calidad, pureza e impurezas derivadas del proceso y del producto terminado para la solicitud de un ensayo clínico en fase III.

1.3 Descripción del proceso de fabricación incluyendo:

a. Diagrama de flujo señalando los controles del proceso.

b. Listado de materiales de partida y sustancias auxiliares utilizados, así como las especificaciones de calidad.

c. Listado del equipamiento principal utilizado.

d. Tamaño del lote.

e. Demostración de la estabilidad celular en un número de generaciones igual o mayor que las de trabajo, en el caso de los productos biológicos.

f. Capacidad para la remoción de virus y otras impurezas relacionadas al proceso de los

biológicos en las fases de estudio II y III.

1.4 Descripción y caracterización de la preparación de referencia en correspondencia con las regulaciones vigentes del CECMED, durante la etapa III de investigación. Debe ser establecido el "estándar de trabajo", testado en cuanto a pureza e identidad y en el caso de los productos biológicos ensayarlo en cuanto a potencia o actividad.

1.5 Descripción del sistema de cierre - envase contenedor para las fases de investigación II y III.

2. Del Producto Farmacéutico Terminado (PFT)

2.1 Se presentará en forma de tabla la composición cualitativa y cuantitativa del producto, por unidad de dosis o porciento (peso o volumen) incluyendo ingredientes activos, sustancias auxiliares o excipientes, así como los compuestos que sin estar presentes en el producto terminado fueron utilizados en su fabricación, aclarando los que se pierden durante el proceso.

2.2 Especificaciones de calidad del PFT incluyendo índices, criterios de aceptación, referencia de calidad y métodos analíticos para determinar la identidad, fortaleza, calidad y pureza.

2.3 Para el caso de ensayos clínicos fase III se presentará información sobre los estudios de validación de los métodos analíticos, sin embargo para fase I y II se solicitarán los estudios de validación si fuera necesario.

2.4 Descripción del proceso de fabricación incluyendo:

a. Fórmula maestra del lote que se utilizará en el ensayo clínico.
b. Tamaño del lote y escala de producción.
c. Diagrama de flujo y los controles de proceso.
d. Equipamiento utilizado
e. Descripción de los procesos de llenado, envasado y etiquetado.

2.5 Descripción del sistema de cierre - envase contenedor.

2.6 Información sobre el placebo y/o producto de control para el ensayo, si procede, incluyendo:

a. Composición
b. Método de fabricación
c. Metodología de control
d. Declaración de la correspondencia de esta formulación con la utilizada en los ensayos preclínicos y/o pilotos, cuando proceda.

2.7 En los casos que proceda la caracterización del producto farmacéutico terminado, en los estudios fase I, relacionados con la evaluación de calidad de los estudios de Bioequivalencia, se debe presentar, en forma tabulada, la misma información para el producto a ensayar que para el de referencia, la cual contendrá los siguiente aspectos:

Aspectos a tener en cuenta	Producto de Ensayo	Producto de Referencia	Observaciones
Bloque de Información			
Nombre del producto			
Fortaleza			
Forma farmacéutica			
Vía de Administración			
Clasificación ATC			
No. de Lote			
Tamaño/ Tipo de Lote			

Período de Validez			
Condiciones de Almacenamiento			
Fabricante, país			
Bloque de Calidad			
Composición			
Evaluación de excipientes			
Evaluación de IFA (características y contenido)			
Especificaciones de Calidad			
Certificado de Análisis			
Evidencia de Cumplimiento de BPF			
Equivalencia farmacéutica			
Alternativa farmacéutica			
Validación de Métodos Analíticos (los que procedan, para calidad, estabilidad, BE, etc.)			
Aseguramiento de Adquisición y Conservación			
Evidencia de Compra del PR			
Evidencia de Embarque y Condiciones de Almacenamiento			
BPC: Transporte, rotulado y ciclos de reaprovisionamiento del producto			
Evaluación SCB IFA y de Perfiles del PFT			

Leyenda: PR: Producto de Referencia, BPC: Buenas Prácticas Clínicas, SCB: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

2.8 Se presentarán los Certificados Analíticos en concordancia con las especificaciones de calidad del (los) lote(s) Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) y del Producto Farmacéutico Terminado a utilizar en el ensayo clínico cuando se notifique el comienzo del mismo.

3. <u>Estudios de estabilidad</u>:

3.1 La información concerniente a la estabilidad del IFA y Producto Farmacéutico Terminado estará en dependencia de la fase del ensayo clínico.

3.2 El protocolo e informe de estabilidad de estos estudios deben incluir la descripción de los aspectos que se detallan en las regulaciones de estabilidad vigentes del CECMED.

3.3 Se presentarán resultados de los estudios de vida estante, acelerados o de estrés.

3.4 En relación al número de lotes se evaluarán los resultados de estabilidad obtenidos en 3 lotes experimentales para ensayos clínicos en fase I y II, así como 3 lotes pilotos en el caso de estudios fase III.

3.5 Se aprobará un periodo de validez máximo de 6 meses para estudios clínicos fase I y II y hasta 12 meses para ensayos clínicos fase III.

4. Resumen de Información a solicitar según etapas de desarrollo del producto en investigación.

INFORMACIÓN SOLICITADA SEGÚN LAS ETAPAS DE DESARROLLO DEL PRODUCTO EN INVESTIGACION						
TIPO DE INFORMACION	**IFA**			**PFT**		
	FASE I	**FASE II**	**FASE III**	**FASE I**	**FASE II**	**FASE III**

ADMINISTRATIVA	Información Íntegra para Medicamentos y Productos Biológicos					
QUÍMICO- FARMACÉUTICA – BIOLÓGICA						
Descripción de las características físicas, químicas y biológicas.	X	X	X			
Composición cualitativa y cuantitativa del PFT.				X	X	X
Especificaciones de calidad del IFA y PFT.	No aplicable lo relacionado con el perfil de impurezas	No aplicable lo relacionado con el perfil de impurezas	X	X	X	X
Validación de métodos analíticos.						X
Descripción del proceso de fabricación del(los) IFA(s) y PFT.	Aplica del inciso a al e	X	X	X	X	X
Descripción y caracterización de la preparación de referencia del(los) IFA(s).			X			
Descripción del sistema de cierre - envase contenedor del IFA(s) y PFT		X	X	X	X	X
Certificados Analíticos del(los) lote(s) de del(los) IFA(s) y PFT a utilizar en el ensayo clínico.	X	X	X	X	X	X
Estudios de estabilidad del(los) IFA(s) y PFT	X	X	X	X	X	X
Breve explicación del placebo y/o producto de control para el ensayo.				X	X	X
Caracterización del PFT, en fase I, con estudios de Bioequivalencia.				X		

Leyenda: IFA: Ingrediente Farmacéutico Activo
PFT: Producto Farmacéutico Terminado

PARTE III. INFORMACION NO CLINICA

I. Organización de la documentación no clínica

El expediente no clínico consta de tres secciones:

1. el resumen comentado de los estudios no clínicos
2. los reportes de los estudios individuales
3. resumen tabulado

1. Resumen comentado de los estudios no clínico

En esta primera sección de la documentación no clínica de una solicitud de inicio de ensayo clínico, el solicitante debe presentar una evaluación integral y critica, que permita conocer lo siguiente:

- La estrategia de evaluación no clínica del producto en investigación
- El cumplimiento de los Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico.
- Los aspectos del desarrollo farmacéutico que están vinculados con la evaluación no clínica.
- Resumen de los estudios individuales que deben contener:

a. Farmacología: Los principales hallazgos de los estudios farmacológicos, donde se exponga una breve descripción del bloque farmacológico, puntualizando en algún aspecto notable o que merezca comentario en particular, las curvas dosis-efecto del efecto farmacodinámico principal y secundario.
b. Farmacocinética: Los estudios "in vitro" e "in vivo" realizados. Los principales hallazgos de los resultados farmacocinéticos, las especies y líneas examinadas y la semejanza con la formulación propuesta para el uso en humanos. Breve referencia a los métodos de ensayo.
c. Toxicología: Los estudios deben permitir la identificación de la dosis máxima donde no aparecen efectos tóxicos. La justificación de la selección de la especie animal y hallazgos de los estudios de toxicología, incluido los mecanismos de toxicidad.

- La interpretación de los datos en función de la relevancia clínica en términos de actividad farmacológica y seguridad.
- Es importante que en el texto se ofrezca la ubicación de los estudios a los que se hacen referencia en el texto.

2. Reportes de los estudios individuales

Esta parte de la documentación debe estar precedida por una Tabla de Contenido donde se aporte toda la lista de los reportes de estudios no clínicos que contiene el expediente no clínico.
Los reportes deben mantener el orden recomendado previamente para los Resúmenes.
Cada estudio debe contener Introducción: Materiales y Métodos, Resultados y Conclusiones.

a) Farmacología

- Efectos Farmacodinámicos principales y curvas dosis-efecto.
- Efectos Farmacodinámicos secundarios y relación dosis-efecto
- Mecanismos de acción.
- Farmacología de Seguridad.
- Interacciones farmacodinámicas entre medicamentos.

b) Farmacocinética

- Métodos de análisis. Descripción de los métodos de análisis para muestras biológicas, límites de cuantificación y especificidad de los procedimientos analíticos.
- Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción y los parámetros asociados a estos estudios (Área bajo la curva, media, etc).
- Interacciones farmacocinéticas de drogas.
- Otros estudios farmacocinéticos: Resumen de los estudios farmacocinéticas realizados en modelos experimentales para evaluar el impacto de insuficiencias en órganos y tejidos asociados con el metabolismo y excreción.

c) Toxicología

- Estudios de Dosis Única.
- Estudios de Toxicidad a dosis repetidas y toxicocinética.
- Mecanismos de la acción tóxica.
- Genotoxicidad.
- Toxicología de la reproducción y el desarrollo.
- Tolerancia Local.
- Carcinogenicidad.
- Otros estudios de toxicología (si son requeridos acorde a las características del producto y los resultados no clínicos y clínicos).
    - Antigenicidad
    - Inmunotoxicidad
    - Hepatotoxicidad

- Dependencia
- Estudios con metabolitos e impurezas
- Otros.

3 Resumen tabulado

Se recomienda presentar el resumen tabulado de acuerdo a las especificaciones del Documento Técnico Común propuesto por la Conferencia Internacional de Armonización.1, para facilitar el manejo de la documentación no clínica.

. **II. Cuando se trate de Ensayos Fase I**

La evaluación preclínica debe sustentar estos ensayos desde el punto de vista farmacodinámico y de seguridad, órganos diana y caracterización y reversibilidad de los efectos tóxicos. Se incluyen estudios de:

- Estudios que fundamenten la actividad farmacológica del producto en investigación. Curvas dosis efecto.
- Estudios de farmacología de seguridad.
  - Esta evaluación puede estar integrada en los estudios de toxicidad aguda y administración reiterada.
- Evaluación de la exposición sistémica a partir de los estudios de toxicidad
- Ensayos de Toxicidad Aguda en 2 especies (una no roedora)
- Ensayos de toxicidad con administraciones reiteradas en 2 especies, (una no roedora, como mínimo de 2 semanas de duración y como máximo igual al tiempo previsto para uso humano.)
- Estudios de evaluación del potencial genotóxico "in vitro"
- Tolerancia local, según vía de administración, (estos datos pueden obtenerse de los estudios de administración única y reiterada)
- Evaluación de efectos sobre órganos reproductivos a partir de los resultados anatomopatológicos de los órganos reproductivos de los ensayos de toxicidad aguda y de administración reiterada.
- Evaluación de efectos sobre el desarrollo embriofetal, si el ensayo clínico incluye mujeres en edad fértil.

III. Cuando se trate de Ensayos Fase I

Estudios farmacocinéticos y toxicocinéticos
  - Evaluación de la absorción, distribución, metabolismo y excreción
  - Evaluación farmacocinética a dosis repetida si procede
- Mecanismo de acción
- Profundización de los estudios farmacodinámicos.
  - Esquemas terapéuticos, otros efectos farmacodinámicos secundarios
- Ensayos de toxicidad con administraciones reiteradas en 2 especies, acorde al tiempo de duración del ensayo clínico. (Una no roedor)
- Completamiento de los estudios de genotoxicidad (estudios "in vivo")
- Evaluación del área reproductiva en los 3 segmentos
- Estudios experimentales adicionales en apoyo a los resultados de los ensayos clínicos realizados (efectos adversos inesperados, indicios de dependencia, sospecha de efectos inmunotóxicos , fototóxicos y otras actividades farmacodinámicas)

1Consultar resúmenes tabulados en el apéndice 2 del "Documento Técnico Común para el Registro de Farmacéuticos para uso humano: Seguridad-M4S: Resumenes no clínicos Modulo 2 y Organización del Modulo 4" de la Conferencia Internacional de Armonización .20 de Diciembre del 2002

Duración del Ensayo Clínico	Duración mínima de los estudios de Administración Reiterada para todas las Fases de Ensayos Clínicos	
TIPO DE DOSIS	**ROEDORES**	**NO ROEDORES**
Hasta 2 semanas	2 - 4 semanas	2 semanas
2 semanas hasta 6 meses	Igual a la duración del Ensayo Clínico	Igual a la duración del Ensayo Clínico
Mayor de 6 meses	6 meses	9 meses

IV. Cuando se trate de Ensayos Fase III:

A los estudios anteriores se añade:

- Completamiento de la información no clínica, tomando en consideración los Requisitos de Solicitud de Registro y la novedad y categoría farmacológica del producto.

Duración del Tratamiento Indicado	Duración de los estudios de Administración Reiterada para el Registro	
TIPO DE DOSIS	**ROEDORES**	**NO ROEDORES**
Hasta 2 semanas	1 mes	1 mes
Mayor de 2 semanas hasta 1 mes	3 meses	3 meses
Mayor de 1 mes hasta 3 meses	6 meses	6 meses
Mas de 3 meses	6 meses	6 meses
Mayor de 3 meses	6 meses	9 meses

Los estudios carcinogénicos usualmente son completados para la fase de Registro. No obstante pueden ser requeridos para la autorización de la Fase III en los casos siguientes;

- Demostración previa del potencial carcinogénico relevante para el hombre en productos de la misma clase
- Relación estructura / actividad, sugestiva de riesgo carcinogénico
- Evidencia de lesiones preneoplásicas en estudios de toxicidad a dosis repetidas
- Retención tisular de larga duración del compuesto o sus metabolitos que resulten en reacciones locales u otra respuesta fisiopatológica.

V Estudios No Clínicos para Ensayos Clínicos en Pacientes Pediátricos

Los estudios en población pediátrica, habitualmente se realizan después de realizados estudios en adultos, donde ya se dispone de información no clínica. No obstante se puntualiza en algunas particularidades que deben agregarse a la documentación no clínica:

<u>Fase I</u>

- Resultados de la evaluación genotóxica “in vitro” e “in vivo”
- Resultados de la evaluación de efectos sobre en área reproductiva en sus tres segmentos

<u>Fases II y III</u>

- Se deben presentar estudios de toxicidad aguda, reiterada y/o farmacocinéticos realizados en animales juveniles en los siguientes casos:
  - Órganos diana toxicológico que son reconocidos que poseen diferencias funcionales entre adultos y niños

- Medicamentos para enfermedades predominantemente o que afectan exclusivamente a pacientes pediátricos.
- Medicamentos para el tratamiento de enfermedades pediátricas que afectan gravemente la vida
- Particularidades farmacocinéticas en relación a los adultos y datos farmacocinéticos que muestren exposición de órganos con significativo desarrollo postnatal
- Cuando los estudios pre y post-natales muestran suficiente exposición prenatal o reacciones tóxicas en la camada

- Cuando el riesgo carcinogénico no puede ser razonablemente excluido, los estudios de carcinogenicidad deben realizarse previo a ensayos clínicos con administración reiterada en población pediátrica

VI. Requisitos de Estudios No Clínico para Pruebas de Concepto (Estudios Clínicos Exploratorios)

Algunos tipos de productos pueden requerir de estudios exploratorios para delinear mas precisamente el desarrollo posterior, particularmente aquellos cuyas dianas terapéuticas inciden sobre procesos fisiológicos y/o patológicos bien precisados o están dirigidos a receptores específicos,.

Aunque la extensión de la documentación no clínica requerida para los estudios exploratorios se considerarán caso por caso por lo cual deberá consultarse con el CECMED, es imprescindible:

- la demostración experimental “in vivo” e “in vitro” de su actividad farmacológica que fundamente la necesidad de realizar el estudio piloto y que respalde el objetivo de confirmación clínica, y
- estudios de exposición a la sustancia que sobrepasen ampliamente las dosis previstas para usar en dichos estudios clínicos exploratorios.

ANEXO No. 3

GUIA PARA LA CONFECCION DE UN PROTOCOLO DE ENSAYO CLINICO

CONTENIDO

Indice
Resumen
Capítulo I.- INFORMACION GENERAL
Capítulo II.- INTRODUCCION
Capítulo III.- OBJETIVOS
Capítulo IV.- DEONTOLOGIA MEDICA
Capítulo V.- CONCEPCION GENERAL
Capítulo VI.- SELECCION DE LOS SUJETOS
Capítulo VII.- TRATAMIENTO
Capítulo VIII.- EVENTOS ADVERSOS
Capítulo IX.- EVALUACION DE LA RESPUESTA
Capítulo X.- RECOLECCION Y MANEJO DE DATOS
Capítulo XI.- ESTADISTICA
Capítulo XII.- CALENDARIO GENERAL
Capítulo XI.- ESTADISTICA
Capítulo XII.- CALENDARIO GENERAL
Capítulo XIII.- CONSIDERACIONES PRACTICAS
Capítulo XIV.- ASEGURAMIENTO Y ASPECTOS LEGALES
Capítulo XVI.- ANEXOS
Capítulo XV.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

En esta guía se especifican los aspectos a tener en cuenta durante la elaboración de un protocolo para Ensayo Clínico Fase II o III tomando en consideración lo establecido en las Buenas Prácticas Clínicas vigentes en el país.

El Protocolo contará con los siguientes acápites:

INDICE

Se preparará una tabla que refleje el contenido del protocolo. Se indicará la página donde se encuentra cada capítulo y sección con el fin de facilitar la búsqueda de cualquier aspecto del mismo.

RESUMEN

De forma muy breve (una página de extensión como máximo) se describirán los objetivos del ensayo, el diseño del mismo (en relación con: tamaño de muestra, enmascaramiento, aleatorización, grupos estudio y control, duración de la investigación), las características de la población que se va a estudiar (enfermedad o condición que se va a tratar y aspectos más relevantes de los criterios de inclusión y exclusión), los tratamientos que se van a administrar (productos, dosis, vía de administración, frecuencia y duración del tratamiento) y variables para la evaluación de la eficacia y seguridad.

Capítulo I.- INFORMACION GENERAL

Este capítulo contendrá las siguientes categorías informativas, que permitirán la identificación del proyecto y sus participantes:

1.1 Título del ensayo clínico
1.2 Código del protocolo
1.3 Centro Coordinador

1.4 Centro Promotor
1.5 Investigador Principal: Formación profesional o especialidad, grado científico e institución a la que pertenece
1.6 Investigadores en las instituciones participantes: Formación profesional o especialidad, grado científico e institución a la que pertenece cada uno
1.7 Monitor: Formación profesional o especialidad y grado científico
1.8 Comité de Revisión y Etica (CER) y/o Comité de Etica en la Investigación Clínica (CEIC): Relación de integrantes, formación profesional y la institución a la que pertenece cada uno

Capítulo II.- INTRODUCCION

2.1 Datos fundamentales del problema en cuestión y su contexto

Se describirá de forma breve el problema para el cual se busca solución terapéutica: se proporcionará información actualizada sobre la condición médica que se investiga, las características principales de la enfermedad, gravedad de sus síntomas y magnitud social de la misma, las terapéuticas alternativas disponibles y su eficacia.

2.2 Justificación del estudio propuesto

Se describirá de forma breve y concreta los resultados más relevantes sobre la preclínica farmacológica y toxicológica del fármaco en estudio y sobre la experiencia clínica con el mismo, ya sean antecedentes nacionales e internacionales, sin proporcionar detalles sobre la metodología seguida en dichos estudios y que serán recopilados en el Manual del Producto. El alcance de la información descrita dependerá de la fase de desarrollo clínico en que se encuentre el fármaco (Fase I, II, III o IV) o si se tratara de una nueva indicación de un producto ya registrado.

También se expondrá la razón por la que se realiza el estudio y sus propósitos (Ej. genérico producido en Cuba, alternativas internacionales de elevado costo, indicación sin tratamiento a nivel internacional, solución de una emergencia médica en el país, entre otros). Se proporcionarán referencias bibliográficas actualizadas.

9 Capítulo III.- OBJETIVOS

En este acápite se enunciarán los objetivos del ensayo:

3.1 Objetivos Generales

Variará en dependencia de la Fase de desarrollo clínico en que se encuentre el fármaco (Fase I, II, III y IV), pudiendo ser la demostración de la seguridad y el efecto /eficacia /efectividad del fármaco.

3.2 Objetivos Específicos

Serán enunciados siguiendo un orden de acuerdo a la importancia que se le confiera a cada uno de los propósitos del ensayo.

3.3 Hipótesis de Trabajo

Se establecerá la magnitud del efecto terapéutico esperado expresado en % o la magnitud de la diferencia esperada en cuanto a efecto terapéutico entre el grupo tratado con el fármaco en estudio y el grupo tratado con el tratamiento convencional, expresado también en %.

Capítulo IV.- DEONTOLOGIA MEDICA

Serán enunciadas las consideraciones éticas del ensayo por medio de dos secciones:

4.1 Consideraciones éticas generales de la investigación

- Balance de los beneficios y riesgos individuales a los que se exponen los sujetos (información sobre eficacia y seguridad del fármaco en estudio) con el impacto esperado a nivel de la sociedad y los

beneficios potenciales derivados del ensayo para las poblaciones con la enfermedad, relacionándolos con la gravedad de la patología estudiada o la falta de soluciones terapéuticas específicas.

- Justificación del diseño del ensayo (de los grupos estudio y control, del uso de placebo, del tamaño de muestra, cegamiento) en relación a la necesidad de llevar a cabo un experimento de rigor científico y metodológico que justifique los riesgos a los que serán sometidos los sujetos.

- Revisiones y aprobaciones del protocolo del ensayo por parte del Comité de Revisión y Ética y/o Comité de Ética en la Investigación Científica, Consejos Científicos Institucionales y Autoridad Reguladora de Medicamentos (CECMED).

- Preparación del personal y actitud a seguir ante las emergencias médicas, posibilidad de contacto continuo de los sujetos con el investigador, su equipo o los monitores.

- Responsabilidades éticas de todos los participantes en la investigación:
  1. Investigador: Garantizar la adherencia a los procedimientos que establece el protocolo e informar y solicitar el consentimiento de los sujetos.
  2. Institución: Asegurar el mantenimiento de las facilidades y su utilización adecuada por parte del investigador.
  3. Equipo de investigación: Garantizar el cumplimiento de las responsabilidades asignadas en el protocolo.
  4. Promotor: Garantizar la calidad del fármaco en estudio.
  5. CENCEC/OIC: Garantizar y comprobar la calidad de la ejecución del protocolo.
  6. Comité de Revisión y Etica/ Comité de Ética en la Investigación Científica: Revisar y aprobar el protocolo del ensayo y verificar el progreso del estudio.
  7. Autoridad Reguladora de Medicamentos (CECMED): Salvaguardar la integridad de los sujetos a través de la revisión, aprobación y seguimiento del ensayo.

En caso de que el ensayo se realice en niños, ancianos, embarazadas o sectores desprotegidos, se puntualizarán las consideraciones éticas al respecto y la justificación del ensayo para esos casos.Se señalará que el ensayo clínico será conducido de acuerdo con todo lo establecido en la última revisión de la Declaración de Helsinki.

4.2 Información a los sujetos:

- Forma en que se informará a los sujetos las características del ensayo y los procedimientos para solicitar y obtener la aprobación de participación de los sujetos (Consentimiento Informado por Escrito).

- Se especificará que se informará a los sujetos sobre la confidencialidad de la información y datos de su identidad y ésta información sólo podrá ser revisada por el personal autorizado durante las visitas de chequeo y de control de la calidad o en caso de reacción adversa grave inesperada.

Capítulo V.- CONCEPCION GENERAL

5.1 Diseño del ensayo

En este apartado se describirá el diseño del ensayo. Se enunciarán las características más importantes del estudio: Fase a que corresponde, si el estudio es mono o multicéntrico, el diseño experimental (cruzado, en bloques, secuencial, en paralelo), número de grupos y especificaciones generales de los tratamientos (dosis, duración o períodos de tratamiento, necesidad de lavado), método de asignación al tratamiento (aleatorizado o no) y nivel de enmascaramiento (abierto, simple o doble ciego).

Capítulo VI.- SELECCION DE LOS SUJETOS

En esta sección serán descritas las características generales que tendrán los sujetos para ser incluidos en el ensayo.

6.1 Universo de estudio
Se establecerá la fuente a partir de la cual los sujetos serán incluidos (servicios hospitalarios, voluntarios de la población común).
6.2 Criterios de Diagnóstico
Si el estudio procede en sujetos con una determinada enfermedad, se establecerán los criterios que confirman la presencia de la enfermedad. Se definirán los estándares de diagnóstico positivo: presencia de lesiones, síntomas, signos clínicos; y/o resultados de exámenes especializados.

6.3 Criterios de Inclusión
Se especificarán las características de los sujetos en cuanto a sexo, edad, peso, estatura, raza, así como los límites cuantitativos inferior o superior que indiquen el grado de intensidad de la enfermedad que se aceptará para la inclusión. Se especificará que serán incluidos los sujetos que otorguen su consentimiento.

6.4 Criterios de Exclusión
Se especificarán las características que limiten la entrada al ensayo de aquellos sujetos con criterios de diagnóstico. Estas características podrán estar relacionadas con limitaciones fisiopatalógicas, anatómicas, quirúrgicas, emocionales que indiquen historia o presencia de otras enfermedades que pudieran interferir en la absorción, metabolismo o efecto del fármaco en estudio; con la medicación concomitante, tratamiento previo, contraindicaciones al tratamiento en estudio o al concurrente (hipersensibilidad o alergia), hábitos tóxicos, limitaciones en cuanto al estado nutricional, mujeres en edad reproductiva sin control contraceptivo, maternidad, lactancia.

6.5 Criterios de Salida
Si existen, se especificarán los criterios que excluirán a los sujetos del análisis estadístico. Por lo general, se tratará de incluir en el análisis a todos los sujetos que hayan sido asignados a alguna de las modalidades terapéuticas, aún cuando éstos no hayan llegado a recibir el tratamiento.

Capítulo VII.- TRATAMIENTO
7.1 Vía de administración, dosis, frecuencia y duración del tratamiento
Se definirá lo más claramente posible (con ayuda de tablas o representaciones gráficas) el esquema de tratamiento de los grupos: dosis, vía de administración, frecuencia de las dosis o intervalo entre cada una, procedimientos para la administración, período de lavado si procede y duración total del tratamiento.

7.2 Forma de presentación de los medicamentos, composición y conservación
En esta sección se especificarán los nombres genérico y comercial de los medicamentos a utilizar, se describirá la composición de los productos que se utilizan en el ensayo, ya sea el medicamento en estudio o el control (terapia alternativa o placebo) así como la función de cada uno de dichos componentes. Se incluirán las especificaciones de embalaje, envase, etiquetado y almacenamiento; las medidas para garantizar la seguridad en la manipulación de los productos y los procedimientos para el suministro y para la dispensación a los sujetos del ensayo.

7.3 Justificación de la dosis empleada para el producto en estudio
Se argumentará brevemente la dosis a utilizar y la frecuencia de administración a partir de la experiencia preclínica y/o clínica con el producto en estudio.

7.4 Aleatorización y asignación a los tratamientos
Se describirá el procedimiento para la generación de la lista aleatoria y para la asignación de los sujetos a los tratamientos (especificaciones en caso de estratificación).

7.5 Técnica empleada para el enmascaramiento y acceso al código del ensayo

Se describirán los procedimientos empleados para lograr el enmascaramiento de los productos, para la codificación de los tratamientos y las circunstancias y métodos para el apertura y acceso a los códigos de los tratamientos (utilización de sobres sellados y responsable de la custodia de los mismos).

7.6 Reglas para el uso de tratamiento concomitante
Se especificarán los medicamentos que podrán ser administrados al sujeto durante el ensayo clínico o se dejará establecido que, en caso de necesidad de medicación concomitante, ésta será administrada a discreción del Investigador Clínico y los detalles serán registrados en los Cuadernos e Recogida de Datos.

7.7 Medidas para promover y garantizar que se respete la prescripción. Normas para el control del cumplimiento del tratamiento
Se especificarán los procederes para garantizar el cumplimiento del tratamiento indicado por parte de los pacientes (hospitalización durante el tratamiento, recuento de envases vacíos, boleta a llenar por el Médico de la Familia, determinación de concentraciones sanguíneas del fármaco).

7.8 Causas de interrupción del tratamiento
Se especificarán las razones que pudieran conllevar a interrupción de la administración del fármaco, sin que por ello el sujeto sea excluido del análisis estadístico (abandono voluntario del sujeto, aparición de alguno de los criterios de exclusión, eventos adversos de una severidad específica, fallecimiento del sujeto, negativa a cumplimentar alguna prueba establecida en el protocolo, interrupción del tratamiento por un período de tiempo específico, empeoramiento o ausencia de mejoría por un período de tiempo específico,). Se aclarará que estos sujetos formarán parte del estudio y serán tomados en cuenta al analizar los datos.

Capítulo VIII.- EVENTOS ADVERSOS
8.1 Eventos adversos que pueden presentarse y métodos para registrarlos
Se describirán los eventos adversos que se espera puedan ocurrir en el transcurso del ensayo así como las categorías que se utilizarán para reportar la intensidad de los mismos y si procede, para el establecimiento de la relación de causalidad. Se proporcionarán instrucciones para el llenado del módulo de Reporte de Eventos Adversos del Cuaderno de Recogida de Datos.

8.2 Conducta a seguir frente a los eventos adversos
Se especificarán las instrucciones a tener en cuenta ante la aparición de eventos adversos, conducta clínica (interrupción temporal del tratamiento, disminución de la dosis) a seguir y tratamiento de cada evento. Para los ensayos a ciegas, se establecerán los procedimientos para permitir el acceso al código del tratamiento.

8.3 Datos para el reporte de los eventos adversos
Se especificarán los procedimientos para el reporte inmediato de las reacciones adversas graves inesperadas, así como los nombres y teléfonos disponibles (durante las 24 horas del día) para establecer el contacto con el Monitor, el Productor o el Coordinador de ensayos clínicos.

Capítulo IX.- EVALUACION DE LA RESPUESTA
9.1 Variables de respuesta
Se especificarán las variables a emplear para valorar o medir la acción de los tratamientos (efecto /eficacia y seguridad).

Para la selección de las variables de respuesta se tendrá en cuenta la posibilidad de su medición objetiva (tamaño de la lesión, presión arterial, presencia de un síntoma). Las variables subjetivas también podrán ser incluidas (Ej. Aceptación del tratamiento: bueno, regular o malo).

Se especificarán las variables de control que se tendrán en cuenta por su efecto sobre la respuesta al tratamiento (antecedentes de la enfermedad, tratamiento concomitante, tratamientos anteriores, grado de intensidad de la enfermedad al inicio del tratamiento). Las variables de seguridad a evaluar podrán ser Tipo de Evento Adverso e Intensidad del mismo.

9.2 Exámenes y evaluaciones

Se especificarán los procedimientos para la medición de las variables de eficacia y seguridad (evaluaciones tales como química sanguínea, exámenes médicos, pruebas radiológicas, aplicación de escalas) y la periodicidad para la realización de los mismos.

Se elaborará una tabla, un esquema o representación gráfica del programa de evaluaciones del sujeto; de forma tal que se proporcione un resumen de la frecuencia y duración de las visitas de evaluación y de los exámenes así como el número, volumen y periodicidad para la toma de muestras. De ser necesario se describirán detalladamente los procederes de los análisis o pruebas que se vayan a realizar (que se incluirán en los Anexos).

9.3 Criterios para la evaluación de la respuesta

Se especificarán los criterios para la valoración de la eficacia (presencia o ausencia de síntomas, signos, lesiones u otras manifestaciones; escalas o grados de clasificación de la respuesta). Ej. Para el caso de las variables objetivas se expresarán los criterios por categorías de forma cuantitativa (Ej. episodio agudo - cifras hasta …., episodio crónico - cifras mayores de ….)

Para las variables subjetivas o no cuantitativas, se expresarán los criterios por categorías de forma cualitativa (Ej. episodio ligero - presencia de enrojecimiento, episodio agudo - presencia de sangramiento, episodio crónico - pérdida de la mucosa). Se establecerá un criterio para la evaluación final (pudiendo ser la clasificación del paciente de acuerdo a Curación, Mejoría o Sin Respuesta; o en Exito o Fracaso terapéutico). Dicho criterio constituirá una valoración que englobará todas las categorías establecidas para los criterios individuales de valoración de la eficacia.

Ejemplo: Curación: Erradicación de todos los síntomas clínicos
Mejoría: Pacientes con enrojecimiento de la mucosa
Sin respuesta: Sangramiento de la mucosa

9.4 Métodos para evaluar la calidad de los procedimientos de evaluación de la eficacia

Se especificarán los procedimientos para garantizar la calidad en la evaluación de la eficacia. Por ejemplo: formación de Comité de Calidad de la evaluación integrado por especialistas que llegarán a un criterio unánime para la evaluación de los sujetos, para el caso de ensayos a doble ciego donde el medicamento en estudio provoque eventos adversos que puedan abrir el cegaje, las consultas para la evaluación de la eficacia y para la evaluación de la seguridad serán realizadas por dos investigadores distintos sin que exista entre ellos un intercambio acerca de los resultados observados durante las evaluaciones.

9.5 Criterio de fracaso terapéutico

Se establecerá además los criterios de fracaso terapéutico que podrán incluir: pacientes con interrupción de tratamiento por aparición de eventos adversos graves, por no mejoría al cabo de un período de tiempo de haberse iniciado el tratamiento o por empeoramiento de la enfermedad; pacientes sin respuesta al finalizar el estudio, abandonos voluntarios por eventos adversos.

Capítulo X.- RECOLECCION Y MANEJO DE DATOS

10.1 Registro de la información

En este capítulo se preparará una tabla en la que serán relacionadas, descritas y especificada la frecuencia de llenado de todos los modelos que se utilizarán para registrar la información del ensayo: Cuadernos de Recogida de Datos (detallando cada uno de sus módulos), Modelo de Consentimiento Informado, Registro de Incluidos /No Incluidos, Registro de Identificación de los sujetos.

Serán descritas las instrucciones generales para proceder al completamiento de los mismos, su revisión y rectificación así como la relación de las personas responsables del llenado de los mismos. Instrucciones más específicas aparecerán en el Manual de Instrucciones al Investigador.

10.2 Manejo de Datos
Se especificarán los procedimientos para el manejo electrónico de la información registrada en los Cuadernos de Recogida de Datos (entrada doble de datos, procedimientos para la comparación y la limpieza de las Bases de Datos, sistemas a utilizar).

10.3 Procedimientos para conservar la información
Se proporcionarán instrucciones para el archivo de toda la documentación del ensayo: archivo de la documentación e información registrada en el sitio de la investigación, archivo de la información registrada y toda la documentación (incluyendo la electrónica) en el Centro Coordinador o Centro Promotor; así como las condiciones para el almacenamiento y el acceso a los mismos.

Capítulo XI.- ESTADISTICA
11.1 Número de sujetos planificados
El número de sujetos que se propone incluir en el ensayo será justificado estadísticamente (según PNO de Determinación del Tamaño de Muestra). En este acápite del protocolo se especificará el método utilizado y las consideraciones tenidas en cuenta para el cálculo del tamaño de la muestra. Se especificará la cantidad de sujetos a incluir en cada grupo, el número de sujetos a incluir adicionalmente para compensar las posibles pérdidas y abandonos y el total de sujetos a incluir.

11.2 Plan de análisis estadístico
Se proporcionará una descripción resumida del Plan de Análisis Estadístico (según PNO relacionado con la actividad) propuesto para el ensayo (el plan será anexado en su totalidad al protocolo). Se relacionarán los análisis previstos y las variables a evaluar estadísticamente en cada uno de estos análisis (Datos generales sobre la inclusión y los grupos de estudio, Exploración de datos, Análisis de homogeneidad de los grupos, Evaluación de la eficacia y Análisis de los eventos adversos). Se dejarán establecidos los sistemas que se utilizarán para el procesamiento estadístico.

Serán definidas y justificadas las consideraciones a tener en cuenta durante el Procesamiento Estadístico para el tratamiento de los datos desconocidos o no disponibles (missing), los datos de los sujetos que hayan interrumpido el tratamiento y los datos de los sujetos que constituyan pérdidas durante el seguimiento. Si estuviera previsto, se definirá y justificará el plan para análisis intermedios y las reglas para detener el ensayo.

Para el caso de los ensayos clínicos a ciegas, se proporcionarán instrucciones mantener el enmascaramiento durante el análisis estadístico, así como las orientaciones para la apertura de los códigos, si procede, al finalizar el análisis intermedio o al finalizar el análisis estadístico.

Capítulo XII.- CALENDARIO GENERAL
Se resumirá en una tabla cronológica los eventos planificados para el ensayo clínico, de forma tal que proporcionen un perfil completo del plan del estudio. La información puede ser general o específica, en este último caso se construirá un esquema que describa con más detalle los eventos.
La información a describir incluirá los eventos correspondientes a las etapas de planificación del estudio y elaboración del protocolo, organización de la ejecución, inclusión de pacientes y su seguimiento, procesamiento de la información y análisis estadístico.
Podrá ser de utilidad una tabla adicional que refleje el plan individual de los pacientes (evaluación de los criterios de diagnóstico /inclusión /exclusión, inicio de administración del tratamiento, frecuencia de las dosis e intervalos entre ellas, toma de muestras y exámenes de laboratorio, evaluación de los eventos

adversos, evaluaciones una vez finalizado el tratamiento, evaluación final).

Capítulo XIII.- CONSIDERACIONES PRACTICAS

13.1 Conducta frente al sujeto. Plan detallado del ensayo

En esta sección se proporcionarán instrucciones prácticas para la ejecución del ensayo o para la manipulación clínica de los sujetos. Se describirá breve y claramente el plan del estudio (la duración del tratamiento, de las evaluaciones, de los períodos de seguimiento, los procedimientos a seguir en cada visita de evaluación, la conducta a seguir frente al sujeto desde que se considera su posible inclusión hasta la terminación del estudio). De ser necesario se presentará de forma gráfica un resumen de los eventos del ensayo.

13.2 Actitud a seguir en caso de desviaciones del protocolo, interrupciones del tratamiento o abandonos durante o finalizado el tratamiento

Se proporcionarán instrucciones en cuento a la actitud a seguir en caso de desviaciones del protocolo, interrupciones del tratamiento o abandonos durante o finalizado el tratamiento (institución del tratamiento alternativo, procedimientos para el seguimiento evaluativo de esos sujetos en caso de ser posible, medidas para garantizar la recuperación de los sujetos o de la información acerca de los mismos, especificaciones para la notificación al Centro Coordinador o al Promotor).

13.3 Deberes y responsabilidades

Se relacionarán las responsabilidades de todos los participantes en la investigación (responsabilidades del Centro Coordinador y del personal asignado al ensayo por este Centro, del Promotor y del personal asignado al ensayo por este Centro, del Investigador Clínico Principal, de los Investigadores Clínicos Responsables en el resto de las Instituciones participantes, monitores).

13.4 Cuestiones sobre confidencialidad

Se proporcionarán instrucciones para mantener la confidencialidad de toda la información generada en el ensayo, así como para la presentación de publicaciones y trabajos científicos relacionados con los resultados del ensayo.

13.5 Plan de Aseguramiento de la Calidad

Se establecerán las instrucciones, consideraciones prácticas y frecuencia para la ejecución del Programa de monitoreo y de auditorías a los sitios de la investigación, así como los principales aspectos a controlar en las visitas de Chequeo y Control de Calidad de la ejecución del ensayo.

13.6 Localización del personal vinculado al ensayo

Se relacionarán las direcciones y números de teléfonos de todos los participantes en el ensayo clínico, con el fin de garantizar el contacto permanente entre todos los participantes.

Capítulo XIV.- ASEGURAMIENTO Y ASPECTOS LEGALES

14.1 Aseguramiento de los recursos indispensables para el ensayo

Se relacionarán todos los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo la investigación, indicándose particularmente aquellos que son indispensables y que no se encuentran habitualmente disponibles en las unidades hospitalarias.

14.2 Coordinaciones de actividades previas al inicio del ensayo

Se describirán todas las coordinaciones y actividades que se efectuarán con vistas al inicio del ensayo (Talleres de Unificación de Criterios, establecimiento de acuerdos, compromisos y contratos firmados entre todas las instituciones participantes, coordinación para el transporte de los suministros del ensayo, para el envío de muestras, para la realización de pruebas específicas).

14.3 Autorizaciones y Aprobaciones del ensayo

Se relacionarán todos los requerimientos legales y reguladores del ensayo clínico (autorizaciones y aprobaciones de inicio del estudio por parte de la Autoridad Reguladora de Medicamentos, Comité de Revisión y Etica, Comité de Etica en la Investigación Científica, Consejos Científicos Institucionales).

10 CAPÍTULO XV.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Contendrá el listado de todo el material bibliográfico consultado para la elaboración del protocolo del ensayo.

11 CAPITULO XVI.- ANEXOS

Serán incluidos como Anexos los siguientes materiales:

- Modelo de Consentimiento Informado (PNO relacionado)
- Información e instrucciones a los sujetos del ensayo y al Médico de la Familia (si procede)
- Cuaderno de Recogida de Datos (PNO relacionado)
- Instrucciones específicas al personal del ensayo (Ej. especificaciones para la realización de exámenes de laboratorio, especificaciones al Farmacéutico para el control de las dosis y de los Códigos de Aleatorización, para el personal del Archivo del hospital)
- Instrucciones para el llenado, revisión y rectificación de la información registrada en los Cuadernos de Recogida de Datos
- Plan de Análisis Estadístico
- Programa de Visitas de Monitoreo y Auditorías

Otros aspectos: Durante la elaboración de un protocolo de ensayo clínico se generarán varias versiones en dependencia de las revisiones que sufra el mismo (PNO, Revisiones y Aprobaciones de un Protocolo de Ensayo Clínico).

ANEXO No. 4

CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LA EVALUACION CLINICA DE LAS VACUNAS

CONTENIDO

I.- Características de los Estudios de Reactogenicidad
II.- Características de los Estudios Farmacológicos
III.- Características de los Estudios de Inmunogenicidad
IV.- Consideraciones Generales para los Ensayos Clínicos

Los ensayos clínicos que se realizan para la evaluación clínica de las vacunas (en general profilácticas) obedecen a un esquema diferente de evaluación, aunque transitan por las mismas fases (I, II, III, IV) de los ensayos que se realizan en otros tipos de medicamentos.

Los estudios iniciales se realizan para conocer la reactogenicidad, mediante la evaluación de la aparición de eventos adversos que se consideren relacionados con la vacunación y que pueden manifestarse local o sistemáticamente y tolerancia del individuo ante la vacuna, demostrando así la seguridad de la misma, con los diferentes estudios que se realizan a través de la evaluación clínica.

I.- Características de los Estudios de Reactogenicidad

a. Se realizarán estudios que evalúen la reactogenicidad de la vacuna tomando en consideración variables demográficas, clínicas y humorales (características de los grupos poblacionales, edad, sexo, raza, relación con las condiciones patológicas especiales que puedan limitar su uso, entre otros) que se evalúen en la reactogenicidad del producto.

b. Se realizarán estudios que demuestren la tolerancia del producto en relación con la vía de administración, esquema de tratamiento, características de la población en estudio (riesgo, enfermedad) y otros.

c. Durante la evaluación, en todos los estudios que se realicen se evaluará la aparición de reacciones adversas, de manera tal que al obtener los resultados se pueda describir detalladamente el tipo y las características de las reacciones adversas observadas (clínicas y/o alteraciones de parámetros humorales).

d. En la evaluación de la reactogenicidad se deberá tener en consideración la realización de estudios en poblaciones especiales, según la o las indicaciones del producto, el tipo de población (niños, gestantes, enfermos, ancianos) y el esquema posológica a administrar.

e. Para el caso de vacunas combinadas se realizarán estudios que demuestren la seguridad en comparación con la de las vacunas por separadas, pero administradas simultáneamente.

Otro tipo de estudio que se realiza durante la evaluación clínica de las vacunas son los de inmunogenicidad, en los que se mide la respuesta inmune del individuo, la calidad y permanencia de esta respuesta, en términos de eficacia terapéutica.

II.- Características de los Estudios Farmacológicos

Se evalúan los efectos farmacodinámicos al conocer:

a. Las características de la respuesta inmune de acuerdo al conocimiento o supuesta actividad de la vacuna evaluada:

- niveles
- clases y subclases

- función del anticuerpo especifico producido.

b. El tiempo de aparición y duración de los títulos obtenidos
c. La inducción de la inmunidad producida por células
d. La formación de anticuerpos neutralizantes
e. La reacción cruzada de anticuerpos
f. La formación de inmunocomplejos

III.- Características de los Estudios de Inmunogenicidad

La inmunogenicidad se reconoce como la capacidad de una vacuna para inducir inmunidad, ya sea, para respuesta humoral por anticuerpos específicos y/o mediados por células. En estos estudios:

a. Se evaluará la respuesta serológica (seronegativos y seropositivos) de la vacuna en estudio.

b. Se realizarán evaluaciones para conocer las dosis óptimas a administrar. En este sentido deberán realizarse ensayos dosis/respuesta, haciendo énfasis en la evaluación del intervalo óptimo entre las primeras inmunizaciones y las dosis de refuerzo, cuando proceda.

c. Se realizaran evaluaciones de inmunogenicidad relacionados con la vía de administración, dosis, características de la población en estudio (riesgo, enfermedad) y en el caso de poblaciones especiales (niños, gestantes, ancianos) cuando proceda.

d. Los estudios que se realicen deberán evaluar la seroprotección, midiendo los niveles de anticuerpos y/o seroconversion. Deberán diseñarse estudios que evalúen los valores numéricos de los títulos y la cualidad de los mismos, teniendo en consideración la afinidad, funcionalidad, epítope de reconocimiento y otros parámetros importantes en la determinación de la calidad de una respuesta de anticuerpos.

e. Acorde con el tipo de vacuna se deberán realizar estudios de reto (de acuerdo con las características de los patógenos en evaluación).

f. Para el caso de vacunas combinadas, los estudios se diseñaran de manera tal que la inmunogenicidad inducida por la combinación, debe ser comparada con la inducida por separado en cada uno de los componentes, pero administradas simultáneamente. Deberá evaluarse la inmunogenicidad de cada serotipo o componente presente en la combinación.

IV.- Consideraciones Generales para los Ensayos Clínicos

a. Deberán realizarse estudios controlados para demostrar que la respuesta inmune es atribuible a la vacuna en estudio y estudios no controlados, que apoyen y fortalezcan los resultados de la inmunogenicidad,

b. Siempre los ensayos clínicos en vacunas combinadas deberán evaluar y demostrar las ventajas terapéuticas de la asociación en relación con el uso individual de las vacunas por separado.

c. Para el caso de las vacunas terapéuticas la evaluación clínica deberá demostrar la eficacia del producto teniendo en consideración la respuesta clínica e inmunológica, la enfermedad diana y el esquema posológico propuesto como tratamiento. Se deberán evaluar en términos de eficacia las variables clínicas humorales e inmunológicas que puedan influir negativamente en la respuesta. Deberá tenerse en consideración la regulación

d. Podrán diseñarse estudios de postcomercialización para evaluar la seroprevalencia en los individuos y conocer el impacto de la vacuna en el cuadro de morbilidad del Sistema Nacional de Salud.

ANEXO No. 5
GUIA PARA LA ELABORACION DEL INFORME FINAL DE ENSAYO CLINICO

CONTENIDO

Consideraciones generales
Contenido del Informe Final
1. Resumen
2. Tabla de Contenido
3. Información General
4. Lista de Abreviaturas Utilizadas y Definiciones de Términos
5. Etica
6. Investigadores y Estructura Administrativa
7. Introducción
8. Objetivos
9. Concepción General
10. Selección de los Sujetos
11. Tratamiento
12. Evaluación de la Eficacia
13. Métodos Estadísticos Utilizados y Tamaño de Muestra
14. Recolección y Manejo de Datos
15. Pacientes en Ensayo
16. Evaluación de la Eficacia o del Efecto Terapéutico
17. Evaluación de Seguridad
18. Eventos Adversos
19. Evaluación de los Datos de Laboratorio
20. Conclusiones Generales
21 Consideraciones Prácticas
22. Aseguramiento y Aspectos Legales
23. Referencias Bibliográficas
24. Referencia de Tablas, Gráficos y Listados No Incluidos en el Texto
25. Anexos

Consideraciones generales

- El Informe Final de un Ensayo Clínico constituye una descripción escrita del ensayo clínico, en el cual las consideraciones clínicas y estadísticas de los resultados obtenidos se presentan en forma de tablas y gráficos e integrados en un sólo documento.
- Todos los informes ya sean parciales, o para reportar los resultados de un ensayo interrumpido o los resultados de un ensayo concluido, serán elaborados de forma tal que permita la presentación y revisión ante cualquier Agencia Reguladora.
- La decisión de reflejar o no, en el contenido del informe, algún apartado de la guía dependerá de la fase del ensayo y etapa de desarrollo del producto en investigación, por lo que se incorporarán o no en el contenido del informe todos o algunos a los apartados que se proponen en esta guía.
- La redacción del Informe debe ser impersonal y en tiempo pasado. Se elaborará a teniendo en consideración la relevancia de los resultados de la evaluación clínica y los análisis estadísticos realizados, discutidos y comparados en el mas amplio contexto nacional e internacional.
- El formato de esta guía no constituye una obligación, sin embargo los aspectos que se describen en su contenido, deben aparecer descritos en los informes finales que se presenten a la ARM en Cuba.

Contenido del Informe Final

1. RESUMEN

De forma muy breve se describirán los objetivos del ensayo, el diseño del mismo (en relación a: tamaño de muestra, enmascaramiento, aleatorización, grupos estudio y control, duración de la investigación), las características de la población que se estudió (enfermedad o condición que se trató y aspectos más relevantes de los criterios de inclusión y exclusión), los tratamientos administrados (productos, dosis, vía de administración, frecuencia y duración del tratamiento) y las variables utilizadas para la evaluación de la eficacia y seguridad. Se expondrá de manera muy concisa los resultados más importantes obtenidos en el estudio, específicamente en cuanto a la(s) variable(s) principal (es) de eficacia, los criterios para las evaluaciones individuales de la respuesta, el criterio de éxito o fracaso del producto y los eventos adversos de gravedad, inesperadas u ocurridas con una mayor frecuencia.

2. **TABLA DE CONTENIDO**

Lista que refleje los títulos de los acápites que se describen en el contenido del Informe Final y la página donde se encuentra cada sección con el fin de facilitar la búsqueda de cualquier aspecto del mismo. Se listará también las tablas resúmenes, figuras, gráficos y anexos.

3. INFORMACIÓN GENERAL

− Título del Ensayo Clínico (incluir la revisión).
− Nombre del producto en investigación (comercial y genérico si procede).
− Indicación estudiada.
− Si el título del Ensayo Clínico no incluye elementos del diseño del ensayo, se especificará brevemente (1 ó 2 frases) el diseño utilizado (paralelo, cruzado, control, cegamiento, aleatorización, comparación con placebo, dosis utilizada y duración del ensayo).
− Nombre del Promotor.
− Identificación del Protocolo, por ejemplo código si existe.
− Fase del ensayo.
− Fecha de inicio del ensayo (primer paciente incluido).
− Fecha de terminación de la conducción del ensayo (se completó el seguimiento del último paciente incluido).
− Nombre del Investigador Principal, su especialización e Institución a que pertenece.
− Declaración en la que se indique que el estudio fue realizado de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas, incluyendo la conservación de la documentación.
− Fecha de Aprobación del protocolo por la ARM.
-- Fecha y tipo de modificaciones (mayores y menores) realizadas del ensayo clínico.
− Fecha de Terminación del Informe Final.

4. LISTA DE ABREVIATURAS UTILIZADAS Y DEFINICIONES DE TÉRMINOS

Se relacionarán todas las abreviaturas y definiciones de términos usuales o no y especializados utilizados en el Informe Final. Las palabras que dieron lugar a las abreviaturas, aparecerán en este acápite. Las abreviaturas aparecerán en paréntesis al lado de las palabras que la originan, la primera vez que aparezcan en el texto.

5. ETICA

5.1 Comité de Revisión y Ética/Comité de Revisión Institucional (CEIC/CER)

Se confirmará que el protocolo del ensayo y todas las modificaciones surgidas en el transcurso de la ejecución del ensayo fueron revisadas por alguno de dichos órganos revisores. Se incluirá como anexo una lista de todos los CEIC y/o CER consultados.

5.2 Aspectos éticos en la conducción del ensayo

Se confirmará que el ensayo fue realizado bajo los principios éticos regidos por la Declaración de Helsinki y los principios éticos de las BPC vigentes.

5.3 Información al sujeto y consentimiento

Se describirán los procedimientos utilizados para la obtención del consentimiento del sujeto, especificando el momento de su obtención en relación con la inclusión. Se anexará el Modelo de Consentimiento Informado utilizado en el ensayo.

6. INVESTIGADORES Y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA

Nombre de todos los investigadores que participaron, con su especialidad e Institución y las tareas que realizaron (investigadores, monitores, asistentes de Investigación Clínica, Responsable de Manejo de Datos, Responsables de Análisis, Estadístico, Responsables de Insumos, Operadores de Datos, Comités Revisores). Se dejará establecido que el ensayo fue coordinado por el CRO y si procede se especificará, los laboratorios de referencia o centrales utilizados y la institución responsable de la distribución de medicamentos. En caso de ser muy voluminoso el listado, podrá presentarse como anexo.

7. INTRODUCCION

Contendrá una breve descripción que sitúe el ensayo en el contexto del desarrollo global del producto. Se describirán los propósitos, la magnitud médica o social del problema, la población a tratar, los tratamientos empleados. Se especificarán las guías o normas que fueron observadas para la preparación y ejecución del protocolo.

8. OBJETIVOS

Se especificarán los objetivos planteados en el protocolo de ensayo: objetivos generales y los específicos. Se especificará la hipótesis planteada a ser demostrada o no en el estudio. En caso de que se hubiesen producido cambios en los objetivos del estudio estos deberán ser descritos. Se especificará la fecha, las razones de los cambios, el procedimiento utilizado para aprobar los cambios, las personas responsables de los mismos, y la naturaleza y contenido de los datos disponibles cuando se efectuó el cambio. Se especificará si el cambio fue documentado mediante una Modificación de Protocolo. Se especificarán las implicaciones que pudieran tener los cambios, al interpretar los datos del ensayo.

9. CONCEPCIÓN GENERAL

9.1 Diseño general del ensayo

Se especificará el diseño seleccionado: paralelo, cruzado, factorial. También se especificará:

- Población de sujetos estudiados (indicación o enfermedad) y tamaño de la muestra a incluir, total y para cada grupo de tratamiento
- Tipo de cegaje (abierto, doble ciego, simple ciego, triple ciego, existencia de evaluadores cegados)
- Tratamiento con productos en investigación y controles (si procede). Placebo sin control, con control el tratamiento convencional (especificar medicamentos), control histórico.
- Método de Asignación al tratamiento (aleatorización, estratificación)
- Si existió algún Comité Independiente de Monitorización de los Datos
- Cualquier análisis interim realizado

Se anexará el protocolo y las modificaciones que éste haya sufrido (Anexos 1 y 2) y el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD).

9.2 Discusión del diseño del ensayo

Se describirá el tipo de control utilizado (placebo, sin control, producto de referencia, tratamiento convencional, control histórico) y las razones de su uso. También se discutirá cualquier otro aspecto relevante del diseño. Si la asignación al tratamiento no fuera aleatorizada, se especificarán las técnicas utilizadas para evitar los sesgos de selección. Se discutirán los problemas y debilidades del diseño seleccionado o de los grupos controles seleccionados, en relación con la enfermedad específica y la terapia utilizada (ej. para el caso de diseños cruzados, se considerará la probabilidad de cambios espontáneos en la enfermedad y del efecto carry-over).

Si la eficacia del producto fue evaluada a través de un ensayo de equivalencia, por ejemplo al demostrarse la no inferioridad del nuevo producto comparado con el tratamiento establecido (por ausencia del grado de inferioridad preestablecido); deberá discutirse los problemas que pudieran estar asociados a este tipo de diseño. Se discutirá además la capacidad del estudio (de su diseño) para llegar a conclusiones respecto a la eficacia. Se podrá hacer referencia a estudios previos con diseño similar en cuanto a las características de la población, criterios y variables de evaluación, grupos utilizados. Todos los aspectos relacionados con el diseño del ensayo serán discutidos, incluyendo la presencia o ausencia de períodos de lavado, las limitaciones de la utilización de control histórico. Incluir los métodos adaptativos, análisis intermedios.

9.3 Cambios en el diseño general del estudio
Se describirán todos los cambios que hayan tenido lugar durante la conducción del ensayo en cuanto a concepción general del estudio. Se especificará la fecha, las razones de los cambios, el procedimiento utilizado para aprobar los cambios, las personas responsables de los mismos, y la naturaleza y contenido de los datos disponibles cuando se efectuó el cambio. Se especificará si el cambio fue documentado mediante una Modificación de Protocolo. Se especificarán las implicaciones que pudieran tener los cambios, al interpretar los datos del ensayo. Se establecerán diferencias entre los procedimientos planificados y las modificaciones efectuadas.

10. **SELECCIÓN DE LOS SUJETOS**
10. 1 Universo de estudio
Se describirán las características generales que presentó la población a partir de la cual fueron seleccionados los sujetos.

10.2 Criterios de diagnóstico
Se relacionarán los Criterios de Diagnóstico que fueron utilizados para seleccionar los pacientes estudiados. Si existiera alguna razón para creer que se emplearon criterios adicionales no especificados en el protocolo de ensayo se discutirán las posibles implicaciones de los mismos.

10.3 Criterios de inclusión
Se relacionarán las características específicas de los sujetos en cuanto a sexo, edad, peso, estatura, raza, así como los límites cuantitativos inferior o superior en cuanto al grado de intensidad de la enfermedad aceptado para la inclusión. Se especificará que como condición para la inclusión se consideró el otorgamiento del consentimiento.

10.4 Criterios de Exclusión
Se relacionarán las características específicas que limitaron la entrada al ensayo sujetos con criterios de diagnóstico. Estas características podrían haber estado relacionadas con limitaciones fisiopatológicas, anatómicas, quirúrgicas, emocionales que indicaron la presencia de otras enfermedades que pudieran haber interferido en la absorción, metabolismo o efecto del fármaco en estudio; así como con la medicación concomitante, tratamiento medicamentoso previo, contraindicaciones al tratamiento en estudio o al concurrente (hipersensibilidad o alergia), hábitos tóxicos, limitaciones en cuanto al estado nutricional, mujeres en edad reproductiva sin control contraceptivo, maternidad, lactancia entre otras.

10.5 Criterios de interrupción del tratamiento y/o de salida
Se especificarán los criterios establecidos para la interrupción del tratamiento o para la exclusión de los datos del sujeto del análisis estadístico.

10.6 Cambios en los criterios de selección de sujetos
Se describirán todos los cambios que hayan tenido lugar durante la conducción del ensayo en cuanto en cualquiera de los criterios de selección. Se especificará la fecha, las razones de los cambios, el procedimiento utilizado para aprobar los cambios, las personas responsables de los mismos, y la

naturaleza y contenido de los datos disponibles cuando se efectuó el cambio. Se especificará si el cambio fue documentado mediante una Modificación de Protocolo. Se especificarán las implicaciones que pudieran tener los cambios, al interpretar los datos del ensayo. Se establecerán diferencias entre los procedimientos planificados y las modificaciones efectuadas.

11. TRATAMIENTO

11.1 Tratamientos administrados

Se precisarán los productos utilizados en cada uno de los grupos del ensayo (incluyendo el placebo) y para cada uno, el tiempo de la administración. Se especificará el nombre del producto, la formulación farmacéutica, la ruta de administración, dosis utilizada y el esquema de tratamiento (frecuencia y modo de administración). Se especificará la duración total del tratamiento y los procedimientos para la administración de cada uno de los medicamentos.

11.2 Identificación del producto en investigación

Se describirá la composición del (de los) producto(s) en investigación, así como la función de cada uno de sus componentes y aspecto externo. Si fue utilizado más de un lote de producción del producto en estudio, se identificará en un anexo los lotes utilizados por cada Se especificará la fuente suministradora de los productos del grupo control o del placebo y sus nombres genéricos y comerciales. Se especificarán las condiciones de almacenamiento mantenidas durante el ensayo.

11.3 Método de asignación de los tratamientos a los pacientes

Los métodos específicos utilizados para asignar pacientes a los tratamientos (Se describirán) (lista centralizada, estratificada por unidades, por bloques u otras). Se explicarán los mecanismos para la aleatorización y su implementación, así como el método utilizado para la generación de la lista. Se incluirá en un Anexo la lista utilizada, que incluirá los códigos de aleatorización, código de identificación de los sujetos y tratamiento asignado. Para el caso de los ensayos multicéntricos, ésta lista será presentada para cada institución.

11.4 Cegaje

Se especificarán los procedimientos utilizados para la implementación del cegaje (codificación de los frascos, sobres sellados conteniendo el código de Aleatorización u otros). Se especificará también las circunstancias previstas para proceder a la apertura del código (eventos adversos graves), así como los procedimientos para el acceso al código. Se describirán las medidas utilizadas para asegurar que el producto y el placebo fueran indistinguibles. En caso de que se hubieran tomados medidas para mantener cegados los evaluadores (ej. para el caso de productos en que los eventos adversos sean típicos y que al ser evaluados por el Investigador pudieron revelar el tratamiento al que el sujeto fue asignado y se utilizó dos evaluadores diferentes para examinar variables de eficacia y las variables de seguridad), se señalarán dichas medidas.

11.5 Selección de la dosis

Se justificará la dosis (o los rangos de dosis) utilizada para todos los tratamientos, especificándose la base de selección (experiencia previa en los humanos, datos preclínicos, literatura u otros). Se especificarán los procedimientos y criterios tenidos en cuenta en caso de existir una selección de la dosis de manera individual para cada paciente.

11.6 Tratamiento concomitante

Se señalarán los productos o procedimientos que fueron permitidos antes y/o durante el ensayo, la forma de registrar su utilización, así como los tratamientos cuya utilización estaba prohibida. Se describirá la posibilidad de que el tratamiento concomitante hubiera podido afectar los resultados del ensayo, debido a la interacción entre productos o a efectos directos sobre las variables estudiadas.

11.7 Cumplimiento del tratamiento por los sujetos

Se especificarán las medidas llevadas a cabo para garantizar o comprobar la observancia de la

prescripción.

11.8 Cambios en el tratamiento
Se describirán todos los cambios que hayan tenido lugar durante la conducción del ensayo en cualquiera de los acápites anteriores. Se especificará la fecha, las razones de los cambios, el procedimiento utilizado para aprobar los cambios, las personas responsables de los mismos, y la naturaleza y contenido de los datos disponibles cuando se efectuó el cambio. Se especificará si el cambio fue documentado mediante una Modificación de Protocolo. Se especificarán las implicaciones que pudieran tener los cambios, al interpretar los datos del ensayo. Se establecerán diferencias entre los procedimientos planificados y las modificaciones efectuadas.

12. EVALUACION DE LA EFICACIA
12.1 Mediciones de eficacia y seguridad
Se especificarán las variables empleadas para medir la eficacia y seguridad del producto, los exámenes complementarios realizados (exámenes para la evaluación tales como hematología, hemoquímica, inmunología, exámenes médicos, pruebas imagenológicas entre otras), el esquema de realización de los mismos (frecuencia, horario, relación con la ingestión de alimentos). Se especificarán los métodos utilizados en estas mediciones. Se incluirá un esquema con el diagrama de flujo o un programa resumiendo la frecuencia de las visitas de evaluación y de los exámenes, número de visitas de evaluación, el número, volumen y tiempo para la toma de muestras, y la frecuencia y duración de las evaluaciones y del seguimiento. Se asignará un número consecutivo a cada visita de evaluación y se especificará el período o momento de realización.

Se describirá cualquier definición utilizada como criterio de evaluación (ej. para determinar la ocurrencia de infarto agudo del miocardio, designación de la localización del infarto, caracterización de un accidente vascular como trombótico o hemorrágico, asignación de causa de muerte) exhaustivamente. Cualquier técnica utilizada para estandarizar o comparar resultados de exámenes de laboratorio o cualquier otra evaluación clínica también será descrita. Si alguna otra persona además del Investigador Clínico Responsable estuvo a cargo de realizar alguna evaluación (ej. un comité externo para revisar imágenes radiológicas o electroencefalogramas) será identificada en el informe. Igualmente los procedimientos para mantener el cegamiento, para la lectura de resultados y evaluación centralizadas.

Se especificarán los métodos utilizados para obtener los datos relativos a la seguridad del medicamento (interrogatorio al paciente, utilización de un diario por el paciente, control de parámetros de laboratorio, evaluación clínica). Incluir las escalas utilizadas para clasificar el evento adverso según intensidad y relación de causalidad, así como cualquier medida prevista para disminuir dosis, interrumpir tratamiento o reexposición; y los procedimientos para el seguimiento de los eventos adversos que hayan ocurrido.
Se identificarán los criterios para el establecimiento de estas escalas de clasificación, serán explicados y especificados los criterios utilizados para asignar una categoría o un número. Se identifica la existencia de un comité de especialistas para la evaluación de las variables de eficacia o de seguridad, su composición y los procedimientos, incluyendo los medios para garantizar el cegamiento de los evaluadores.

12.2 Idoneidad de las mediciones
En caso de que los procedimientos para la evaluación de la eficacia y seguridad no hubieran sido los estándares usuales (ampliamente utilizados y reconocidos como confiables, precisos, relevantes y capaces de discriminar entre productos efectivos e inefectivos), se documentará la precisión y confiabilidad de los utilizados en el ensayo. En caso de que se hubiera utilizado alguna variable subrogada o parámetro de medida indirecta del efecto clínico, se justificará su uso, por ejemplo, con una referencia a los datos clínicos obtenidos en estudios publicados, o por medio de los acuerdos previamente establecidos con las Autoridades Reguladoras.

12.3 Variables principales y criterios para evaluar la eficacia

Se especificarán las variables o criterios primarios para determinar la eficacia. Aunque las evaluaciones principales de eficacia puedan parecer obvias, cuando existan múltiples variables o cuando las variables sean medidas de manera repetida, en el informe se especificarán los criterios principales que servirán para emitir una valoración de la eficacia (presencia o ausencia de síntomas, signos, lesiones u otras manifestaciones; escalas, categorías o grados de clasificación de la respuesta); así como los criterios de respuesta (ej. consideraciones de eficacia que combinen los resultados de distintas variables), los criterios para la evaluación individual de la eficacia (curado/no curado) y los criterios para la valoración del tratamiento (éxito/fracaso terapéutico).

12.4 Mediciones de la concentración del producto (si procede)

Se especificarán las mediciones de la concentración del producto efectuadas y el horario y periodicidad de la recolección de las muestras. Cualquier relación entre la administración del medicamento en estudio o de la toma de muestras con la ingestión de comidas, postura del sujeto, y posibles efectos de la medicación concomitante, alcohol, cafeína o nicotina. Se ofrecerán detalles metodológicos sobre los procedimientos para la toma de muestra, manejo y conservación de las mismas y los métodos de medición empleados haciendo referencia a la validación de dichos métodos (publicaciones de referencia, ensayos internos).

12.5 Aseguramiento de la calidad

Se describirán los procedimientos para el aseguramiento de la calidad de los datos. En caso de que no hubiera sido utilizado ningún método, será aclarado.

Se especificará cualquier procedimiento implementado en las unidades o de forma centralizada para asegurar el uso de terminología uniforme y para la recolección de datos confiables, precisos, completos y consistentes. Se especificará además:

− Todas las sesiones de entrenamiento realizados.
− El monitoreo de la ejecución.
− Los manuales de instrucción utilizados.
− Los procedimientos para la verificación de datos.
− El uso de laboratorios centrales para chequear algunas de las pruebas previstas.
− La realización de diagnósticos o evaluaciones centralizadas.
− Realización de Auditorías.
− Reuniones o talleres realizados para preparar a los investigadores y estandarizar la conducción del ensayo.
− En caso de que hubieran sido utilizado algún procedimiento de auditoría externa o interna, éste será descrito. Si los Certificados estuvieran disponibles, serán anexados.

12.6 Cambios en la evaluación del efecto

Se describirán todos los cambios que hayan tenido lugar durante la conducción del ensayo en cuanto a variables evaluadas y esquema de evaluaciones (aumento o disminución de exámenes, cambios de la frecuencia u otros). Se especificará la fecha, las razones de los cambios, el procedimiento utilizado para aprobar los cambios, las personas responsables de los mismos, y la naturaleza y contenido de los datos disponibles cuando se efectuó el cambio. Se especificará si el cambio fue documentado mediante una Modificación de Protocolo. Se especificarán las implicaciones que pudieran tener los cambios, al interpretar los datos del ensayo. Se establecerán diferencias entre los procedimientos planificados y las modificaciones efectuadas.

13. METODOS ESTADISTICOS UTILIZADOS Y TAMAÑO DE MUESTRA

13.1 Plan de análisis estadístico previsto

Se especificarán los análisis previstos en el protocolo. Se especificarán los análisis, comparaciones, test estadísticos y consideraciones planeados para el análisis de las características demográficas e iniciales, de las variables de eficacia y de las variables de seguridad; haciendo énfasis en los que debieron ser hechos y justificar los que realmente no fueron llevados a cabo. Se describen los análisis previstos para evaluarla en caso de existir una hipótesis previa de una respuesta diferente en un subgrupo particular.

Se describirá el manejo de las interrupciones/salidas y de datos desconocidos previsto en el protocolo. Se especificarán los criterios para el análisis por intención de tratar (análisis a los distintos períodos de evaluación establecidos en el protocolo, análisis en los momentos en que la mayor parte de los pacientes estuviera aún sujeta a evaluación, análisis en el momento en que se detectó el completo efecto del medicamento). Si la evaluación de modelos para el análisis de tales series de datos incompletas fue planificada deberá ser especificado. Se señalarán los procedimientos previstos para tratar los datos desconocidos (ej. estimación o derivación de datos). Se detallará como podrán ser efectuadas tales estimaciones o derivaciones así como los supuestos para llegar a las mismas. Se describirán los procedimientos previstos para la monitorización de los datos obtenidos así como la frecuencia y naturaleza de los análisis interinos previstos y las circunstancias específicas bajo las cuales el estudio sería terminado y los ajustes estadísticos a ser empleados debido a los análisis interinos. Hacer especificaciones con relación al uso de métodos bayesianos, métodos adaptativos u otros.

13.2 Análisis estadístico realizado

Se especificarán los análisis realizados. Se detallarán los análisis, comparaciones y test estadísticos efectuados, haciendo énfasis en los que realmente fueron llevados a cabo y no en los que debieron ser hechos. En caso de no haber sido previstos en el protocolo los criterios para el manejo de las interrupciones, salidas y datos desconocidos, se especificarán los criterios desarrollados durante el análisis. También se especificará cualquier consideración para el establecimiento de subgrupos a someter a análisis por intención de tratar o cualquier otro análisis a efectuar con carácter exploratorio y derivado de los resultados obtenidos en el procesamiento previsto. Los análisis intermedios no planificados o de imprevisto por cualquier entidad (investigador, promotor, comité de monitorización de datos) deberá ser descrito en su totalidad.

Se especificarán los responsables, la frecuencia y naturaleza de los análisis intermedios realizados, los ajustes estadísticos a ser empleados debido a este tipo de análisis así como los criterios de decisión establecidos para dar por terminado el estudio. En caso de haberse conformado un comité de monitorización, se especificará su formación, composición y los procedimientos utilizados para su funcionamiento), así como todas las instrucciones o procedimientos utilizados en estos análisis. Todos los informes, notas derivadas de reuniones realizadas por el grupo de monitorización de datos, informes y reportes presentados, y especialmente, las notas de la reunión en la cual se determinó introducir un cambio al protocolo o la terminación del ensayo. Todo ello será anexado al Informe. Se identificarán todos los análisis y consideraciones o criterios introducidos después de la apertura del código de enmascaramiento.

13.3 Determinación del tamaño de la muestra

Se especificará el tamaño de muestra previsto y las consideraciones estadísticas y cualquier limitación práctica que haya sido tenido en cuenta para la realización de este cálculo. Igualmente el método utilizado para el cálculo del tamaño de muestra, así como cualquier derivación y su referencia bibliográfica. Se explicará las estimaciones utilizadas para el cálculo y la fuente utilizada para su obtención. Para el caso de estudios cuyo objetivo fuera el de demostrar una diferencia entre los tratamientos, se especificará la diferencia a obtener y para la cual el estudio fue diseñado. Para un estudio cuyo propósito fuera el de demostrar que el nuevo tratamiento es al menos tan efectivo como el tratamiento convencional, se especificará el valor de la diferencia entre las respuestas a ambos tratamientos que será lo suficientemente grande como para no ser aceptada. Los sujetos adicionales previstos para compensar las posibles pérdidas y abandonos serán precisados.

13.4 Cambios en el plan de análisis

Se especificarán todos los cambios realizados antes de la obtención de los resultados finales (ocurridos durante la conducción del ensayo o durante la ejecución del plan de análisis propuesto), ej. ajustes en el tamaño de muestra, cambios inclusión o eliminación de análisis estadísticos. Se especificará la fecha, las

razones de los cambios, el procedimiento utilizado para aprobar los cambios, las personas responsables de los mismos, y la naturaleza y contenido de los datos disponibles cuando se efectuó el cambio. Se especificará además, si el cambio fue documentado mediante una Modificación de Protocolo y se especificarán las implicaciones que pudieran tener los cambios, al interpretar los datos del ensayo, así como el establecimientote las diferencias entre los procedimientos planificados y las modificaciones efectuadas. Se especificará si los cambios introducidos fueron efectuados antes o después de la apertura del código de enmascaramiento.

14. RECOLECCIÓN Y MANEJO DE DATOS

Se relacionarán y describirán todos los módulos que conformaron el Cuaderno de Recogida de Datos utilizado durante el ensayo (el Cuaderno de Recogida de Datos será anexado). Se describirán los procedimientos utilizados para la revisión y corrección de la información registrada. Se describirán los procedimientos para el manejo y procesamiento de la información y la garantía de la calidad de los mismos.

15. PACIENTES EN ENSAYO

15.1 Disposición de pacientes

Se contabilizarán todos los sujetos incluidos en el ensayo (tablas y gráficos). Se especificará el número de pacientes evaluados, aleatorizados, incluidos y que completaron cada etapa del ensayo (evaluaciones iniciales, durante el tratamiento y de seguimiento: cada semana o mes del estudio). Se especificarán las causas de interrupción del tratamiento y de los abandonos de los sujetos aleatorizados, agrupados por grupo según la causa de interrupción (abandono durante el seguimiento, abandono por eventos adversos, insuficiente cumplimiento del tratamiento, aparición de criterios de exclusión). Podrá ser relevante especificar el número de pacientes no incluidos y las causas de no inclusión, ya que ésto pudiera brindar información para el uso del producto en otras poblaciones. En caso de que los pacientes que interrumpieron el tratamiento hubiesen sido evaluados y seguidos, esto debe ser especificado.

Se listarán todos los pacientes que descontinuaron el tratamiento, agrupados por centro y grupo de tratamiento, especificándose para cada paciente la causa de interrupción, dosis recibida y duración del tratamiento antes de la interrupción. En caso de que el cegamiento hubiese sido abierto al interrumpirse el tratamiento, esto debe precisarse. Se podrá incluir otra información como por ejemplo características demográficas de los sujetos que descontinuaron el tratamiento (edad, sexo, raza), tratamientos concomitantes y otras variables (variables principales de respuesta).

15.2 Desviaciones del protocolo

Se especificarán todas las violaciones ocurridas y relacionadas con los criterios de inclusión y exclusión, conducción del ensayo, manejo del paciente o con las evaluaciones planificadas. Se prepararán tablas con la siguiente información, (por institución participante):

− Pacientes que entraron al ensayo sin cumplir los criterios de inclusión.
− Pacientes que desarrollaron criterios de exclusión durante el ensayo pero que no fueron excluidos.
− Pacientes que recibieron el tratamiento incorrecto o una dosis incorrecta.
− Pacientes que recibieron tratamiento concomitante no permitido.

Los sujetos con algún tipo de desviación serán presentados de manera individual y en tablas, para cada institución participante.

15.3 Dificultades para la inclusión de sujetos

Se especificarán las limitaciones prácticas para la inclusión de sujetos ocurridas durante la conducción del ensayo.

16. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA O DEL EFECTO TERAPEUTICO

16.1 Datos analizados

Se precisará el número de pacientes que fue incluido en cada análisis de eficacia y las consideraciones para la selección de los sujetos a analizar (todos los pacientes que recibieron el producto, pacientes con

un número mínimo de evaluaciones de las principales variables de eficacia, pacientes que completaron el ensayo, pacientes con al menos una observación en un tiempo determinado, pacientes que cumplieron el tratamiento). Se especificará, si no fue definido en el protocolo del ensayo, los criterios de inclusión/exclusión de datos en el análisis estadístico; así como cuándo (en relación a la apertura del código de aleatorización), cómo y por quién fueron establecidos estos criterios. Por lo general, aún cuando el análisis primario propuesto se base en una selección reducida de pacientes con datos disponibles, debe existir, para cualquier ensayo de eficacia, un análisis adicional utilizando todos los pacientes aleatorizados (o incluidos) con algún dato. Se incluirá una lista de pacientes, evaluaciones y observaciones excluidas
del análisis de eficacia. Las causas de exclusión deberán ser analizadas en los distintos momentos del estudio para todos los grupos.

16.2 Características iniciales y demográficas

Se agruparán los datos para las características demográficas e iniciales más importantes, así como para factores surgidos durante el ensayo que pudieron afectar la respuesta al tratamiento. Serán incluidos gráficos y tablas que muestren que los grupos de tratamiento son comparables para todas las características relevantes. En los estudios multicéntricos se evaluará la comparabilidad por centro. Deberá prepararse un diagrama en el que se muestre la relación entre la muestra total y cualquier otro grupo formado para el análisis.

Las variables críticas dependerán de la naturaleza específica de la enfermedad que se estudia, generalmente las siguientes:

− Variables demográficas: edad, sexo, raza.

− Factores de la enfermedad

◊ Criterios específicos de inclusión (si no garantizan uniformidad), duración, etapa y severidad de la enfermedad y otras clasificaciones clínicas de acuerdo a factores pronósticos significativos.

◊ Valores iniciales para mediciones críticas llevadas a cabo durante el estudio o identificados como indicadores importantes de pronóstico o de respuesta a la terapia.

◊ Enfermedades concomitantes al inicio del ensayo (renales, diabetes, insuficiencia cardiaca, hepática..).

◊ Enfermedades previas relevantes.

◊ Tratamientos previos relevantes para la enfermedad en ensayo.

◊ Tratamiento concomitante mantenido (contraceptivos orales, terapia hormonal, otros tratamientos suspendidos al inicio o modificados durante el ensayo).

− Otros factores que pudieran haber influido en la respuesta al tratamiento (peso, estado renal, nivel de anticuerpos, estado metabólico).

− Otras variables relevantes (hábito de fumar, alcoholismo, dietas especiales) y para las mujeres el posible estado gestacional.

Podrá incluirse de manera individual y agrupado por grupo de tratamiento e institución, los datos demográficos o iniciales relevantes y terapia concomitante para todos los pacientes aleatorizados. Esta información podrá ser presentada en tablas listando los datos para cada paciente.

16.3 Medición del Cumplimiento del tratamiento

Serán presentados en tablas y analizados por grupo de tratamiento e intervalo de tiempo. Los resultados de cualquier medición que haya sido realizada para evaluar el cumplimiento individual del régimen de tratamiento (ej. concentraciones del fármaco en fluidos biológicos).

16.4 Resultados de eficacia y tabulaciones de los datos individuales de cada paciente

16.4.1 Análisis de eficacia

Los grupos de tratamientos serán comparados en cuanto a todas las variables de eficacia (principales y secundarias), cualquier variable farmacodinámica, criterios para la evaluación individual de la respuesta, balance beneficio-riesgo, en caso de haber sido evaluado y criterio de éxito o fracaso del producto. En general, los resultados de todos los análisis contemplados en el protocolo y los análisis que incluyen a todos los pacientes con datos disponibles, deberán ser realizados en ensayos que pretendan establecer la eficacia de un producto. Los análisis deben mostrar la magnitud (o su estimado) de la diferencia entre

los tratamientos, el intervalo de confianza asociado, y los resultados de la hipótesis a probar. Para los ensayos multicéntricos, se mostrará los resultados y se realizará un análisis de las variables críticas o principal, de manera individual para cada centro de manera de tener una visión de los resultados en cada institución, especialmente de aquellas con mayor cantidad de incluidos. En caso de que se realizaran mediciones o evaluaciones de las variables de eficacia o seguridad por más de un evaluador (por ejemplo el Investigador y un Comité de expertos), se mostrarán las diferencias entre los resultados. Cada paciente para el cual existió una disparidad de criterios entre los evaluadores será identificado.

Analizar los criterios finales de eficacia y de seguridad que son difíciles de distinguir (por ejemplo las muertes en un estudio en enfermedades terminales o fatales). Los principios descritos anteriormente pueden ser adoptados para la evaluación de la seguridad.

16.4.2 Tabulación de los datos de respuestas individuales

En adición a las tablas y gráficos presentando los datos por grupos, se tabularán los datos individuales en cuanto a respuesta y cualquier otra información relevante de los pacientes incluidos en el ensayo. Los aspectos a incluir en estas tablas dependerá del tipo de ensayo y del producto investigado. En un ensayo controlado, en el cual las evaluaciones críticas de eficacia hayan sido medidas a intervalos repetidos (ejemplo sangre, orina, función pulmonar, frecuencia de anginas, etc.), incluirá los listados de los datos de los pacientes con:

− Código del paciente.
− Edad, sexo, raza, peso.
− Todos los valores observados o medidos durante el ensayo en cuanto a variables críticas, incluyendo los valores iniciales y notación del momento en que fueron realizados (ej. día iniciada la terapia y hora).
− La dosis del medicamento en el momento en que fueron realizadas las evaluaciones.
− Las medidas de cumplimiento del tratamiento.
− Tratamientos concomitantes en el momento o cercanas a la realización de las evaluaciones.

En el caso en que existan muchas variables a tabular, se incluirán solo las más importantes y para aquellos períodos críticos de la investigación.

16.4.3 Dosis, concentración del producto y relación con la respuesta

En caso de que la dosis de cada paciente variase, la dosis real recibida por cada paciente será tabulada así como las dosis individuales de cada paciente. En el análisis dosis-repuesta, será de utilidad calcular la dosis en mg/Kg de peso o en mg/m2 por superficie corporal. La información referente a la concentración del producto en caso de estar disponible, será analizada en términos farmacocinéticos y relacionada con la respuesta obtenida.

16.4.4 Interacciones medicamentosas e interacciones medicamento-enfermedad

Se describirá cualquier relación aparente entre la respuesta al tratamiento investigado y el tratamiento concomitante, así como entre la respuesta y enfermedades pasadas o concurrentes.

16.4.5 Gráficos por pacientes

En ocasiones será de utilidad construir gráficos individuales para cada paciente. Estos podrán mostrar el valor de determinado parámetro en un período de tiempo dado, las dosis recibidas durante el mismo período, o el tiempo de ocurrencia de determinado evento como son por ejemplo los eventos adversos o cambios en la terapia concomitante.

16.4.6 Discusión de los resultados de eficacia

Los resultados de eficacia serán discutidos teniendo en cuenta la consistencia de los resultados con las ciencias básicas, las características farmacológicas de los productos, el efecto esperado o conocido según la información de que se disponga de preclínica, estudios in-vitro o clínicos; las características demográficas o fisiológicas de la población en estudio, la consistencia con los resultados con intervenciones similares o en poblaciones similares. También se podrán argumentar los resultados

teniendo en cuenta la comparabilidad de los grupos y lo adecuado del diseño para probar las hipótesis planteadas. Podrán hacerse referencias a otros estudios o a la práctica médica para fundamentar o refutar los resultados obtenidos.

17. EVALUACIÓN DE SEGURIDAD

Se analizarán los datos relacionados con la seguridad a tres niveles. Primero, la magnitud de la exposición a los tratamientos (dosis, duración, número de pacientes) será examinada para determinar el alcance de la estimación de la seguridad. Segundo, se determinarán los eventos adversos más comunes detectados así como cambios en los exámenes de laboratorio y clasificarlos de algún modo, comparados y analizados por
grupos de tratamiento según factores que hubieran podido afectar la frecuencia de los eventos adversos (ej. de tales factores pueden ser la dependencia con el tiempo, relación con características demográficas, relación con la dosis o con la concentración de la misma). Finalmente, los eventos adversos graves u otros eventos significativos serán identificados mediante un cuidadoso análisis de los pacientes que no concluyeron el esquema terapéutico debido a dichos eventos o por fallecimiento, estén o no, estos eventos relacionados con el producto. Este análisis se realizará aún cuando los eventos no se consideren relacionados con el uso del producto.
En las secciones siguientes se deberá presentar la información teniendo en cuenta los tres tipos de análisis que a continuación se enuncian:
1. Datos resumidos presentados en tablas o gráficos en el cuerpo principal del texto del informe.
2. Listados de los datos individuales por paciente.
3. Explicaciones de tipo narrativas de los eventos de particular interés.
Todos los análisis y tablas o gráficos deberán tener en cuenta tanto los eventos asociados al medicamento en estudio como asociados al medicamento control.

17.1 Extensión de la exposición

El alcance de la exposición del producto en ensayo, del tratamiento control o del placebo será caracterizado de acuerdo al número de pacientes expuestos, la duración de la exposición y de la dosis a la cual fueron expuestos.
Duración: La duración de la exposición a cualquier dosis podrá ser expresada como la mediana o la media, pero también resultará de utilidad describir el número de pacientes expuestos por períodos específicos de tiempo. Los totales de pacientes expuestos al producto para los distintos períodos podrán ser agrupados también según edad, sexo, raza u otros subgrupos tales como enfermedad (si existiera más de una), grado de severidad de la enfermedad o enfermedad concurrente.
Dosis: La media o la mediana de la dosis usada y el número de paciente expuestos a un nivel diario de una dosis específica será señalado. Los niveles diarios de dosis usados podrán ser la dosis máxima para cada paciente, la dosis a la que cada paciente ha tenido su mayor exposición o la media de la dosis diaria. Resultará de utilidad especificar la información combinada de la dosis y la duración, la dosis acumulativa, podrá resultar de interés y utilidad. La dosis que se plantee deben ser la dosis diaria real o por mg/Kg o mg/m2 según sea apropiado. El número de expuestos a varias dosis podrá ser analizado según edad, raza u otro subgrupo pertinente.
Concentración del medicamento: En caso de que los siguientes datos de la concentración del producto estuvieran disponibles (concentración a el momento de un evento, concentración máxima de plasma, área bajo la curva), éstos podrán ser de utilidad en pacientes individuales para la correlación con los eventos adversos o con cambios en las variables de laboratorio. Todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento propuesto serán incluidos en los análisis de seguridad. Deberá ofrecerse en el informe una explicación de ello, cuando no se realice de esta forma.

18. EVENTOS ADVERSOS

18.1 Breve resumen de eventos adversos

Todos los eventos adversos ocurridos durante el ensayo serán descritos brevemente, con apoyo de tabulaciones y análisis más detallados. En estos análisis y tablas se mostrarán los eventos adversos

asociados al producto en ensayo y al tratamiento control.

18.2 Descripción de los eventos adversos

Todos los eventos adversos deberán ser presentados en tablas. Estas tabulaciones incluirán los cambios en los signos vitales y en los exámenes complementarios que fueron considerados eventos adversos graves o cualquier otro evento adverso significativo. En la mayoría de los casos, será de utilidad identificar en tales tablas los signos y síntomas emergidos durante el tratamiento (aquellos no observados al inicio y aquellos que empeoraron después de iniciado el tratamiento). Las tablas deberán listar para cada evento adverso ocurrido el número de pacientes y la tasa de ocurrencia. Cuando el tratamiento sea cíclico (por ejemplo la quimioterapia) será de utilidad listar los resultados para cada ciclo. Se agruparán por sistemas del organismo humano (respiratorio, renal, etc.). Cada evento será clasificado según las categorías de intensidad definidas (ligero, moderado, etc.) y según esquema implantado de causalidad (no relacionado, probable, etc.). El nombre de la persona que clasificó cada evento adverso será especificado en el Informe. Aún cuando la clasificación de la causalidad fuese utilizada, las tabulaciones incluirán todos los eventos adversos que tuvieron lugar, relacionados o no con el uso del producto, incluyendo los eventos que se consideren sean causados por enfermedades intercurrentes. El análisis subsiguientes de todos los datos de seguridad generados en el estudio en cuestión o de los datos contenidos en la base de datos de eventos adversos ayudará a distinguir entre los eventos adversos que son considerados como relacionados con el producto y los que no. En las tablas se identificará con un código cada paciente en el que se produjo un evento adverso. Será importante tabular los eventos adversos según la terminología utilizada.

18.3 Análisis de los eventos adversos

Se detallarán las comparaciones entre las tasas de incidencia de eventos adversos de los diferentes grupos de tratamiento, combinando las categorías de intensidad y de causalidad lo cual implicará un análisis simple de comparación de proporciones. En caso de que el tamaño de la muestra lo permitiera, se evaluarán los eventos adversos más comunes que aparentemente están relacionados con el uso del producto, con vistas a establecer una relación con la dosis empleada, con el esquema de tratamiento, la duración del tratamiento, la dosis total, el sexo, edad, raza, con otras características iniciales del paciente (por ejemplo estado renal), con los resultados de eficacia y con la concentración del medicamento. Se analizará también el momento de aparición del evento y su duración.

A partir de una evaluación inicial que los datos de seguridad pudiera resultar obvio que no existe una relación significativa con las características demográficas o valores iniciales. Si los estudios son de pequeño tamaño de muestra y si el número de eventos es también relativamente pequeño, puede resultar suficiente limitar el análisis a comparaciones del tratamiento en estudio y el control. En algunos casos, el análisis de tablas de vida u otros análisis similares podrá resultar más informativo que la presentación cruda de la tasas de eventos adversos.

18.4 Lista de los eventos adversos por paciente

Todos los eventos adversos que se hayan presentado en un paciente, incluido aquel evento que se haya presentado en más de una ocasión, serán tabulados utilizando tanto el término de referencia como el término empleado por el investigador que lo detectó. La tabla será confeccionada por investigador y por grupo de tratamiento e incluirá los siguientes aspectos:

− Identificación del paciente.
− Edad, sexo, raza y peso cuando sea necesario.
− Evento adverso (término de referencia y término empleado por el investigador que lo detectó).
− Duración.
− Intensidad.
− Acción tomada para contrarrestarlo (ninguna, reducción de dosis, interrupción, tratamiento).
− Resultado.
− Relación de causalidad.

− Fecha de la detección (de aparición o de la visita en que fue descubierto o comunicado al Investigador).
− Tiempo entre la última dosis y la aparición del evento.
− Tratamiento en estudio o tratamiento en estudio reciente al momento de la aparición
− Dosis de producto en estudio en cantidad absoluta al momento del evento.
− Concentración del producto si se conoce.
− Duración del tratamiento en ensayo.
− Otro medicamento administrado durante el ensayo.
Cada abreviatura que sea utilizada en las tablas, será claramente explicada al inicio del listado, o preferiblemente en cada página.

18.5 Muertes u otros eventos adversos graves
Todos los eventos de esta naturaleza serán considerados por separado. Se prepararán listados conteniendo la misma información especificada en la sección anterior para los siguientes eventos:
Muertes: Se incluirán todas las muertes ocurridas durante el transcurso del estudio, incluyendo las que ocurrieron el período de seguimiento post-tratamiento y las muertes que resultaron de algún proceso iniciado durante el estudio.
Otros eventos adversos graves*:* Se listarán todos los eventos adversos graves (excepto la muerte, todos los eventos graves asociados temporalmente con o que precedieron a la muerte). Se incluirán las anormalidades de laboratorio, de los signos vitales y de las observaciones físicas que fueron consideradas eventos adversos graves.
Otros eventos adversos significativos*:* Serán listados las anormalidades de laboratorio y hematológicas marcadas (cualquier otra que no sea contemplada en la categoría anterior) así como cualquier evento que conlleve a una intervención que pudiera ser interrupción del tratamiento en estudio, reducción de dosis o adición de una terapia concomitante.

18.6 Descripción de las muertes, otros eventos adversos graves u otros eventos significativos
Se proporcionará una breve descripción narrativa de cada muerte, de cada evento adverso grave y de cada evento significativo, que sea considerado de interés especial debido a su importancia clínica. Estas descripciones podrán estar colocadas en el texto del informe o al final del informe como Referencia 25. 7, en dependencia de su volumen. Los eventos que fueron claramente no relacionados con el producto en investigación podrán ser omitidos o descritos brevemente. En general, la narración deberá describir lo siguiente:
− Naturaleza e intensidad del evento, la evolución clínica que conllevó al evento y tiempo que transcurrió entre la administración del producto y la aparición del evento. Se indicarán los resultados de laboratorio relevantes, si la administración del medicamento fue interrumpida y momento de la misma, conteos, hallazgos de necropsia en caso de fallecimiento. Se incluirá la opinión del investigador sobre la relación de causalidad, así como la del Promotor si se considerase apropiado. Podrá incluirse además la siguiente información:
− Código de Identificación del paciente.
− Edad, sexo, condición clínica general del paciente.
− Enfermedad tratada (si es la misma para todos los pacientes, no será necesario) y el tiempo de evolución de la enfermedad (o de la recaída).
− Enfermedades previas o concomitantes importantes con detalles sobre su ocurrencia y duración.
− Tratamientos previos o concomitantes con detalles de las dosis.
− Producto en investigación recibido y dosis (en caso de que varíe entre los distintos pacientes) y tiempo de administración.

18.7 Análisis y discusión de las muertes, otros eventos adversos graves y otros eventos significativos
La significación de las muertes, de otros eventos adversos graves u otros eventos significativos que conllevaron a interrupción, reducción de dosis o instauración de terapia concomitante, será valorada en relación con la seguridad del producto en investigación. Debe prestarse atención particular en caso de que cualquiera de estos eventos pudiese representar un evento adverso importante previamente

inesperado. Para eventos adversos graves que aparentan tener importancia particular, puede resultar útil utilizar una tabla de vida o análisis similares para mostrar la relación del evento con el tiempo bajo tratamiento y para medir el riesgo en el tiempo.

19. EVALUACION DE LOS DATOS DE LABORATORIO

19.1 Listado de las mediciones individuales de laboratorio por cada paciente y de cada valor anormal de laboratorio

Los resultados de todos los exámenes de laboratorio relacionados con la seguridad del producto serán mostrados en tablas, pudiéndose utilizar un formato en el cual los pacientes son agrupados tratamiento, y las columnas incluyen todos los datos demográficos críticos, datos sobre la dosis, y los resultados de laboratorio. Producto de que no todos los exámenes pueden ser mostrados en una simple tabla, serán agrupados de forma lógica: hematológicos, renales, hepáticos, y otros. Los valores anormales serán identificados por paréntesis, subrayados o coloreados.

Igualmente se prepararán tablas con el formato anterior para todos los valores anormales de laboratorio. Para los datos anormales importancia clínica, se añadirá información adicional como valores normales antes y después del valor anormal. Podrán excluirse algunos datos anormales de análisis posteriores, ej. datos anormales aislados, para los que la anormalidad no se repitió, pequeñas anormalidades, valores pequeños para algunos exámenes (ej. ácido úrico o electrolitos) o valores pequeños ocasionales para algunos exámenes (ej. transaminasa, fosfatasa alcalina, etc.) que pueden definirse como clínicamente insignificantes. Cualquier exclusión será explicada.

19.2 Evaluación de cada parámetro de laboratorio

La evaluación de los valores de laboratorio estará determinada por los resultados observados, pero generalmente se realizará la comparación entre los grupos de tratamiento y el control, añadiéndose el rango de valores normales de laboratorio.

19.2.1 Valores de laboratorio en el tiempo

Para cada período del ensayo, se describirá la media o la mediana de los valores de cada parámetro de laboratorio, el rango de los valores y el número de pacientes con valores anormales o con valores anormales de una cierta magnitud (dos veces el límite superior de normalidad; se argumentará la elección). Se podrán utilizar gráficos.

19.2.2 Cambios individuales

Se realizará un análisis de los cambios individuales ocurridos en los pacientes, por grupo de tratamiento. Dicho análisis incluirá lo siguiente:

− Tablas con el número de pacientes con valores bajos, normales o elevados al inicio y a intervalos de tiempo seleccionados.

− Tablas con el número o la fracción de pacientes que tuvieron cambios de determinada magnitud en un parámetro a intervalos de tiempo seleccionados. Por ejemplo podrá decidirse resaltar un cambio de más de 10 unidades/µl en un examen determinado. Para este parámetro, el número de pacientes con cambios menores o mayores de esta cantidad, podrá ser mostrado para una o más visitas de laboratorio, agrupados en dependencia de los valores iniciales (normales o elevados). La ventaja de este método consiste en que los cambios de cierta magnitud serán distinguidos aún si el valor final es normal.

− Gráficos comparando el valor inicial y los valores obtenidos durante el ensayo para cada paciente, colocando el punto definido por el valor inicial en el eje de las abscisas y el valor subsecuente en las ordenadas. Si no ocurriera ningún cambio, el punto que representará al paciente será mantenido localizado en una línea de 45 º. Un cambio general a valores más altos se traduciría en una “nube” de puntos por encima de la línea de 45 º. Con este método sólo se podrá mostrar un corte en el tiempo y un solo tratamiento, por lo que se recomienda que para la interpretación de los resultados se realice una serie de gráficos (para todos los grupos de tratamientos).

19.2.3 Anormalidades clínicas individuales significativas

Serán discutidos los cambios clínicos significativos definidos por el investigador responsable. Se analizará los cambios clínicamente significativos conjuntamente con una recapitulación de las interrupciones debidas a resultados de laboratorio. Se valorará la significación de los cambios y la posible relación de

estos cambios con el tratamiento en ensayo (relación con la dosis, con la concentración del medicamento, desaparición del cambio en caso de haber continuado el tratamiento, mantenimiento del cambio anormal en caso de restablecimiento o no de la terapia en estudio, naturaleza de la terapia concomitante).

19.2.4 Signos vitales, hallazgos físicos y otras observaciones relacionadas con la seguridad

Los signos vitales, hallazgos físicos y otras observaciones relacionadas con la seguridad del producto deben ser analizados y presentados en una forma similar a las variables de laboratorio. Si existe evidencia de efecto del producto, cualquier relación dosis/respuesta o concentración del producto-respuesta o relación con variables del paciente (por ejemplo variables demográficas, terapia concomitante) deberá ser identificada así como la relevancia clínica de la observación descrita. Se prestará atención especial a los cambios no evaluados como variables de seguridad y a los considerados como eventos adversos.

19.3 Discusión de los resultados de Seguridad

Los resultados de seguridad serán discutidos teniendo en cuenta las características farmacológicas de los productos, el efecto esperado o conocido según la información de que se disponga de preclínica, estudios in-vitro o clínicos; la experiencia clínica con productos similares o de la misma clase farmacológica, las características demográficas o fisiológicas de la población en estudio, etc. Podrán hacerse referencias a otros estudios o a la práctica médica para fundamentar o refutar los resultados obtenidos. Se enfatizará en los eventos que condujeron a cambios de dosis o necesidad de tratamientos para contrarrestar los eventos adversos, eventos adversos graves, eventos que impidieron la continuación del tratamiento en estudio o que produjeron la muerte y los eventos adversos inesperados. Cualquier paciente o grupo de pacientes en los que la administración del producto representó un riesgo será debidamente identificado. Serán de particular interés los pacientes potencialmente vulnerables que pudieron estar presentes en número pequeño como los niños, mujeres embarazadas, ancianos, personas con anormalidades en el metabolismo o excreción del producto en estudio. La implicación de la evaluación de seguridad para los posibles usos del producto será descrita.

20. CONCLUSIONES GENERALES

20. 1 Conclusiones

Se especificarán detalladamente todas las conclusiones relativas a la eficacia del producto, considerando las variables principales y secundarias y los enfoques estadísticos pre-especificados y/o alternativos así como los análisis exploratorios. Igualmente se señalarán las conclusiones de seguridad de los productos en ensayo. Se deben especificar los eventos que condujeron a cambios de dosis o necesidad de tratamientos para contrarrestar los eventos adversos, eventos adversos graves, eventos que impidieron la continuación del tratamiento en estudio o que produjeron la muerte y los eventos adversos inesperados. Cualquier paciente o grupo de pacientes en los que la administración del producto representó un riesgo será debidamente identificado. Serán de particular interés los pacientes potencialmente vulnerables que pudieron estar presentes en número pequeño como los niños, mujeres embarazadas, ancianos, personas con anormalidades en el metabolismo o excreción del producto en estudio.

20.2 Validez interna del estudio

La relevancia clínica y la importancia de los resultados en el marco de condiciones similares bajo las que se desarrolló el estudio o en una población con características similares a las de la población del estudio, serán discutidas a la luz de otros datos existentes. Se argumentará la relación riesgo-beneficio señalándose los beneficios específicos obtenidos en el estudio, así como las precauciones especiales a tener en cuenta para los sujetos o grupos de riesgo. Se especificará claramente cualquier hallazgo nuevo o inesperado con comentarios de su significación y la discusión de cualquier problema potencial como inconsistencias entre los parámetros evaluados que están relacionados.

20.3 Validez externa e impacto

Se analizará la posibilidad o no de generalizar los resultados a toda la población teniendo en cuenta que las características de la misma serán diferentes a las características de la población sometida al estudio;

así como las condiciones para la generalización de la intervención en otras unidades de salud. Podrá señalarse además el balance costo-beneficio de la intervención y de su generalización. No obstante, se valorará la repercusión de la seguridad del producto ante su posible uso en poblaciones de riesgo. Se resumirá en forma de cuadro o tabla cronológica los eventos planificados para el ensayo clínico y el tiempo real de realización. La información a describir serán los eventos correspondientes a las etapas de planificación del ensayo y elaboración del protocolo, organización de la ejecución, inclusión de pacientes y su seguimiento, procesamiento de la información y análisis estadístico.

21. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

En esta sección se detallará como se desarrolló el proyecto de la investigación. Se relacionarán brevemente las responsabilidades de todos los participantes en la investigación (responsabilidades del investigador principal, de todo el equipo de investigación, instituciones participantes, monitores). Se proporcionará la información en relación a la cantidad de controles de calidad realizados.

22. ASEGURAMIENTO Y ASPECTOS LEGALES

Se especificarán las coordinaciones y actividades que se realizaron para el inicio del ensayo (Talleres de Unificación de Criterios, comunicación a las autoridades de salud, divulgación). Se relacionará el cumplimiento de acuerdos, compromisos y contratos firmados por todas las instituciones participantes.

23. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Se brindará el listado de todo el material bibliográfico consultado para la elaboración del Informe.

24. REFERENCIA DE TABLAS, GRÁFICOS Y LISTADOS NO INCLUIDOS EN EL TEXTO

Los datos más importantes serán presentados en tablas resúmenes en el texto del Informe, sin embargo si estas resultaran engorrosas debido a su tamaño o a la cantidad, podrán ser presentadas en este acápite haciendo la referencia dentro del texto. Este acápite estará iniciado por una lista de las tablas, gráficos y listados contenidos. Podrá incluirse:

- Listado de pacientes que interrumpieron el tratamiento.
- Listado de desviaciones de protocolo.
- Listado de pacientes excluidos del análisis de eficacia.
- Datos demográficos.
- Listado de cumplimiento de tratamiento o de concentración de fármaco (si los datos están disponibles).
- Datos de eficacia.
- Datos de seguridad.
- Eventos adversos.
- Listado de las muertes, otros eventos de gravedad y significativos.
- Listado de pacientes con valores anormales de laboratorio.

25. ANEXOS

Este acápite estará iniciado por una lista de las tablas, gráficos y listados contenidos en el informe. Entre otros:

- Protocolo de Ensayo Clínico.
- Modificaciones al Protocolo.
- Cuaderno de Recogida de Datos.
- Modelo de Consentimiento Informado.
- Listado de todos los Comité Ética de la Investigación y/o Comités de Etica y Revisión Institucionales consultados, así como nombre, especialidad, Institución y cargo en la misma, de los presidentes de cada uno de estos órganos revisores.
- Listados de todos los investigadores que participaron, con su especialidad e Institución y las tareas que realizaron (Incluir monitores, Asistentes de Investigación Clínica, Responsable de Manejo de Datos, Responsables de Análisis Estadístico, Operadores de Datos, Comités de Monitorización de Datos, Comité de Calidad de los Datos).

- Listado de pacientes por lote de medicamento recibido.
Esquema de aleatorización y lista aleatoria utilizada, incluyendo códigos de identificación de los sujetos, código del tratamiento y tratamiento asignado.
- Certificados de Auditorias.

ANEXO No. 6

Requerimientos para la solicitud de Modificaciones a Ensayos Clínicos Autorizados

CONTENIDO

1.- Generalidades
2.- Sobre la Clasificación de las Modificaciones
3.- Sobre la Documentación a presentar según el tipo de Modificación
4.- Sobre las Características de las Modificaciones
5.- Otras Consideraciones
6.- Bibliografía

---

1. Generalidades

- Este documento tiene como objetivo brindar la información necesaria para que el trámite y la evaluación de la solicitud de Modificación a Ensayos Clínicos autorizados puedan realizarse de manera ágil, pertinente y oportuna.

- Se dirige a todos los profesionales que participan en la planificación y ejecución de los ensayos clínicos. Sus principios son aplicables a las fases de la investigación clínica de medicamentos, incluyendo los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

- Se solicitarán al CECMED las Modificaciones que se precisen en un ensayo clínico autorizado durante su ejecución y/o una vez finalizado el estudio, relacionado con el producto, el protocolo o el sujeto que se involucra en el estudio, atendiendo a los aspectos éticos, metodológicos, técnicos, de calidad y/o administrativos que se traten.

- La documentación que se requiere presentar para la solicitud del trámite de Modificación estará en dependencia del tipo de cambio que se presente (ver apartado 2); pero siempre deberá incluir la justificación de los mismos, los resultados de estudios que lo avalen y las páginas del protocolo con las modificaciones que se solicitan.

- Se detallan en este anexo las características y tipos de modificaciones que con mayor frecuencia se presentan (ver apartado 3). Cualquier otro tipo de cambio que se presente y que no este incluido en esta clasificación, se ubicará caso a caso, con el solicitante.

- No se considerarán modificaciones, los cambios en un ensayo clínico autorizado que por su magnitud y complejidad impliquen una nueva concepción del estudio o un cambio en la fase del mismo.

- El número y complejidad de las modificaciones que se solicite en un trámite, responderá siempre a la obtención de mejoras en la ejecución del estudio y/o la seguridad, beneficios o protección al sujeto involucrado en el estudio.

2.- Sobre la Clasificación de las Modificaciones

Teniendo en consideración la necesidad de agilizar el proceso de evaluación en este tipo de trámite, y la importancia que tienen los cambios en los ensayos clínicos durante su ejecución o una vez finalizados para garantizar el cumplimiento de Buenas Prácticas Clínicas (BPC), se han clasificado las

Modificaciones en Menores y Mayores atendiendo a:

- Su repercusión en la concepción y diseño del estudio autorizado,
- La implicación de las modificaciones propuestas en los sujetos incluidos o por incluir en el estudio en ejecución,
- La naturaleza del cambio,
- Número y magnitud de los cambios,
- El impacto en los futuros resultados del estudio,
- La adherencia al protocolo en ejecución y
- El cumplimiento de las BPC.

Con el propósito de facilitar la preparación de la documentación a presentar para las solicitar este tipo de trámite, se describen y clasifican los ejemplos mas frecuentes de solicitud de Modificaciones (prototipos), y que sirven de guía al solicitante.

MODIFICACIONES		Menores	Mayores
En los participantes del estudio (investigadores, monitores, u otros)		X	
En el sitio de investigación • Incluir una nueva Institución • Retirar una Institución del estudio Cambios internos, del sitio de Investigación (dentro y fuera de Institución. Ej: cambios en el sitio de administración del producto en investigación)		X	
En Objetivos e Hipótesis, atendiendo a la demostración de la seguridad y el efecto /eficacia /efectividad del producto en investigación (ej. Relacionados con un cambio de dosis, con la inclusión de una nueva etapa en el estudio por la evaluación de nuevos end-points).			X
En el Diseño, relacionados con el diseño experimental, los grupos de estudio, los métodos de asignación al tratamiento, el enmascaramiento, la duración, si es ingresado o no ingreso (ej. Incluir o excluir etapas en el estudio, cambios en los grupos (control), en la aleatorización, y cegaje).			X
En los Criterios de Selección (diagnóstico, inclusión, exclusión, salida, de interrupción)	Cuando no hay implicación para el sujeto involucrado en el estudio (ej. Límites de tiempo para entrar o salir del estudio, rectificación de valores de laboratorio, edad, sexo, etc)	X	
	Cuando puede existir agresión para el sujeto involucrado, de manera directa o indirecta (ej. Cambios en los procederes diagnósticos, incluir una nueva biopsia, límites de tiempo para concluir tratamiento – adyuvante, terapia biológica o específica - inclusión, exclusión o cambios en las terapias por variaciones en los estándares de la terapéutica habitual, no considerar la progresión de la enfermedad – solo si agrava la capacidad-, para evaluar supervivencia)		X
En los Aspectos Éticos	• Cambios en la Información que se ofrece al paciente (ej. En la información a las Madres por ajustes en las consideraciones prácticas del ensayo) • Cambios en el Consentimiento informado por problemas de comprensión, por lenguaje inadecuado u otros problemas en el contenido del documento	X	

	• Cambios en el Consentimiento informado por: - Modificaciones en el protocolo - Por la aparición de nuevos eventos adversos (frecuentes y graves) con el producto en estudio o control		X
En la Evaluación de la Respuesta	En los criterios o indicadores de evaluación (ej. Cambios de criterios para evaluación de toxicidad de OMS, por los Criterios Comunes de Toxicidad – CTC -, o de respuesta antitumoral por RECIST, cambios en los valores de referencia de parámetros hematológicos o hemoquímicos**)**	X	
	Cambios en los métodos de evaluación de cualquier tipo que repercuten en mayor agresión al sujeto involucrado, ya sea de manera directa o indirecta (ej. Incluir nuevas o eliminar pruebas, aumentar o disminuir la frecuencia de evaluación establecidas)		X
En Tratamiento (para cualquier grupo en estudio)	Con la Prescripción, incluyendo lo relacionado con la vía de administración, dosis, frecuencia, duración del tratamiento, tratamiento concomitante e interrupción del tratamiento (ej. Cambios en el tiempo para la reinmunización o retratamiento, en el dispositivo de administración del producto, en las dosis a administrar, en el esquema de tratamiento)		X
	Con el Producto, relacionadas con los aspectos de la evaluación Químico-Farmacéutico-Biológica, forma de presentación de los productos en estudio, su composición y conservación. Ejemplos • Manejo del Producto en Investigación (control, distribución, almacenamiento, retorno, otros) • Cambios relacionados con la Calidad de los productos que se administran en el estudio. • Cambios en el proceso productivo (análisis caso a caso) Tener en consideración en la Regulación No. 33. Cambios al Proceso de Producción de Productos Biológicos Registrados. Comparación de Productos Biológicos. • Otros (nuevos materiales de referencia, etcétera)		X
Extensión del período de Validez de la Autorización para el inicio del estudio		X	
En el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD)	Como resultado de cambios en otros acápites del Protocolo	X	
	Por problemas inherentes al CRD, que se detectan durante la ejecución del estudio		X
	• Cambios en el Formato del CRD	X	
En los Métodos Estadísticos	En el tamaño de muestra relacionado con el número de sujetos a incluir, la compensación de las posibles pérdidas y abandonos (ej. Recalculo por inclusión de un nuevo grupo, disminuir el número total a incluir)		X
	En el Plan de análisis estadístico, que están relacionados con cambios en el diseño, las variables de respuesta, u otros aspectos (ej. Incluir, nuevos métodos estadísticos, variar su frecuencia de aplicación, replanteamiento del análisis de las variables, incluir análisis interin, análisis de efecto confusor)		X
Consideraciones Prácticas relacionadas con la conducta frente al sujeto, el plan detallado para la ejecución del ensayo, los deberes y responsabilidades de las partes, cuestiones sobre confidencialidad y sobre la localización del personal vinculado al ensayo. Ejemplos • Cambios en el desarrollo del estudio en respuesta a las modificaciones que se solicitan • Cambios inherentes a la inclusión de nuevos sitios de reclutamiento o Instituciones a participar en el estudio • Cambios en el Cronograma del ensayo en ejecución		X	

• Cambios en el mecanismos de recogida de muestras		
Otros (ej. La aparición de 3 o más modificaciones menores en un trámite)		X

3.- Sobre la Documentación a presentar según el tipo de Modificación.

La solicitud del trámite de Modificación podrá presentarse en dos formas, dependiendo que se trate de modificaciones menores, mayores o ambas.

a. Para el caso que se trate de Solicitud de **Modificaciones Menores**, se presentará una **Notificación** que incluya:

- Carta de Notificación que describa el /los cambios a que se refieren, con la justificación para la realización de los mismos. Para el caso de inclusión de nuevos investigadores es preciso incluir su resumen curricular (Nombre y apellidos, Especialidad, Institución y Servicio en que trabaja, Experiencia en Ensayos Clínicos)
- El dictamen del Comité del CEIC o CER, cuya aprobación no debe ser mayor a los 30 días en que se presenta la solicitud (excepto la extensión del periodo de validez de autorización del estudio)
- Las páginas del protocolo, con los arreglos pertinentes a la solicitud.

b. Para el caso que se trate de **Modificaciones Mayores** (o cuando se presenten ambos tipos de modificaciones), se presentará un trámite de **Solicitud de Modificación** que incluya:

- Modelo de Solicitud de Modificación
- Formulario para la Solicitud de Modificación de Ensayos Clínicos (Anexo)
- Carta con la descripción y justificación de la(s) Modificación (es) solicitada(s)
- Resultados de estudios que avalen la Modificación propuesta (cuando proceda)
- Dictamen de aprobación de la Modificación del CEIC o CER
- Páginas del protocolo con los arreglos correspondientes que respondan a las Modificaciones solicitadas.

c. Para el caso en que se presenten trámites con ambos tipos de modificaciones, se incluirá en la documentación los elementos correspondientes a las modificaciones mayores, según los cambios propuestos.

4.- Sobre las Características de las Modificaciones

- La **Notificación de Modificaciones Menores** se presentará a la Secretaria del CECMED y se recibirá como respuesta un Acuse de Conformidad, en un periodo no mayor de 40 días. Durante ese tiempo se realizara el cambio notificado y el estudio continuará su curso sin interrupciones. Si el solicitante no recibiera la respuesta del CECMED en este periodo, se asumirá la autorización del cambio por su parte. Para el caso en que excepcionalmente el CECMED no esté conforme con la modificación notificada se informará oportunamente al solicitante la decisión (en el plazo de los 40 días) y se procederá en consecuencia.

- Las solicitudes de Modificaciones Mayores a ensayos clínicos autorizados recibirán respuesta del CECMED en un tiempo no mayor de 60 días posteriores a la presentación del trámite. En todos los casos en que se autorice, se emitirá un Certificado que avale dicha condición donde se describirán las modificaciones aprobadas, las precisiones requeridas en el estudio al que se autoriza la modificación, la fecha de autorización del trámite de modificación del ensayo clínico y su plazo de validez.

- En los casos que se requiera completar la información del trámite para poder proceder al autorizo de la Modificación se confeccionará carta de solicitud de completamiento de documentación con la descripción detallada de los aspectos que precisan de completamiento.

- Durante el tiempo que transcurre entre la solicitud de Modificaciones Mayores y la respuesta del CECMED, el ensayo clínico en curso deberá continuar su ejecución en las condiciones en que fue autorizado. Es facultad del Promotor la detención temporal o no del estudio, en correspondencia con la magnitud de los cambios solicitados.

- Cuando por las características, magnitud y/o complejidad de la Modificación solicitada se considere rechazada, se emitirá una carta de notificación de rechazo en la que se detallen las causas que motivan la decisión.

5.- Otras Consideraciones

La Notificación para el caso de modificaciones menores, podrá realizarse como máximo en tres ocasiones durante el transcurso de un estudio.

- El trámite de solicitud de modificaciones mayores podrá realizarse como máximo en dos ocasiones durante el transcurso de un estudio. Para casos especiales se considerará una tercera ocasión, luego de un análisis previo con el promotor.
- El CECMED podrá realizar inspección a un ensayo clínico en ejecución o finalizado, teniendo como punto de partida la solicitud de una modificación, lo cual pudiera ocasionar que la respuesta a dicha solicitud esté condicionada a los resultados de la misma.
- Ante la solicitud de completamiento de documentación, para concluir un trámite de Modificación, el solicitante deberá dar respuesta en un tiempo no mayor de 60 días, ya sea favorable o desfavorable. Una vez transcurrido este tiempo, si no se recibe respuesta, se procederá a la cancelación de dicho trámite.
- Cuando por las implicaciones para iniciar o continuar la ejecución de un estudio, el promotor decida detener un ensayo, deberá incluir información al respecto en la documentación que se presente para la solicitud de Modificación al ensayo clínico.

ANEXO No. 7
EVALUACIÓN DE RIESGO SANITARIO DE LOS MEDICAMENTOS

CONTENIDO

I.- Fundamentación
II.- Definiciones:
III.- Algoritmo para la evaluación de riesgo de los productos
IV.- Evaluación de los resultados de la aplicación del algoritmo

---

Fundamentación

Cuando se establecen las fases del desarrollo de un nuevo medicamento y la relación con su seguridad, se describen en la etapa preclínica los efectos farmacológicos y su toxicidad y se establece un índice terapéutico que es esencial para que se pueda realizar una evaluación beneficio riesgo y se inicie el estudio clínico. La utilización de un medicamento requiere que el beneficio de su empleo sea superior a los riesgos que pueda generar. Idealmente debieran utilizarse medicamentos que aporten un beneficio sin ningún riesgo. En la práctica, el uso de la mayor parte de los medicamentos implica un cierto riesgo que debe intentar reducirse al mínimo.

En la fase I se estudia generalmente la seguridad del producto en investigación en voluntarios sanos y los resultados de estos ensayos clínicos pueden ser críticos para la continuidad del estudio. En los ensayos clínicos de las fases II y III se valoran conjuntamente la eficacia y seguridad del medicamento y se establece una relación eficacia-toxicidad que será decisiva para su registro sanitario.

El registro sanitario un medicamento no implica que se cuente con todas las evidencias de su eficacia y seguridad, de hecho, constantemente se hace necesario adoptar medidas regulatorias que irían desde la modificación de las condiciones de su uso, hasta la retirada del mercado; ejemplos de fármacos retirados del mercado en algunos países por reacciones adversas se muestran en el Anexo No. 1. Por esta razón, una vez comercializados debe continuarse vigilando su seguridad durante toda la vida útil del medicamento.

Cuando el perfil tóxico del nuevo medicamento o de los medicamentos de su clase lo aconsejan suelen iniciarse estudios post - comercialización específicos para vigilarlos. Estos estudios pueden ser fase IV o estudios de corte epidemiológico, cuya finalidad es cuantificar el riesgo o establecer la efectividad y seguridad, por tanto, la relación beneficio/riesgo del medicamento en la practica clínica habitual. En el caso de que se detecte una frecuencia anómala de alguna reacción adversa se genera una alerta que puede requerir la realización de ensayos clínicos o estudios epidemiológicos específicos para cuantificar los factores de riesgo. Las reacciones adversas producidas por los medicamentos constituyen un problema sanitario importante.

Además de reacciones adversas, los medicamentos producen otros problemas como ineficacia, dependencia o intoxicaciones, aspectos que deben vigilarse ya que originan morbilidad, hospitalización e incluso muerte. Estos problemas implican tener en consideración la evaluación, estimación, monitoreo y manejo de los riesgos asociados al proceso de investigación - desarrollo y su uso en la práctica médica.

Para la medición y clasificación de riesgo de los medicamentos se ha elaborado esta herramienta que permite realizar la evaluación de riesgo de los productos y fortalecer así, el respaldo para la intercambiabilidad terapéutica en el país.

Definiciones:

Riesgo Sanitario Alto (3): Probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad amenazantes

para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o reacciones adversas graves (muerte, hospitalización del paciente, prolongación de la hospitalización, discapacidad significativa o persistente, incapacidad o amenaza de muerte), cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

Riesgo Sanitario Intermedio (2): Probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad no amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o reacciones adversas, no necesariamente graves, cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

Riesgo Sanitario Bajo (1): Probabilidad de aparición de una complicación menor de la enfermedad y/o reacciones adversas leves, cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

Algoritmo para la evaluación de riesgo de los productos

Aspectos a tomar en consideración para el establecimiento de las Categorías de Riesgo:

- Información de seguridad de los medicamentos, representada por el establecimiento de un Margen Terapéutico Estimado (dosis mínima estudiada/ dosis máxima reconocida) que fluctúa alrededor del valor 2.

- Prevalencia de uso del producto y Tiempo de comercialización, se evalúan en conjunto, estableciendo como límite 5 años, para hacer las consideraciones de riesgo.

- Clasificación farmacológica, atendiendo al Sistema Internacional de Clasificación Anatómo-Terapéutico-Química, ATC del Consejo Médico Nórdico, codificando los grupos farmacológicos, hasta el nivel terapéutico.

- Población a la que va dirigida, teniendo en consideración para el establecimiento del puntaje de riesgo, su indicación en poblaciones especiales (Embarazo, Lactancia, Pediatría, Geriatría, Insuf. Renal y hepática), así como, la población diana (la específica para una indicación determinada).

- Gravedad de las RAM, aquí se establece el puntaje de acuerdo con la clasificación de la OMS, tomando en consideración desde el aumento de la mortalidad y amenaza vital para el mayor puntaje (3), el aumento de ingresos hospitalarios o prolongación de la estadía, o enfermedad incapacitante, o aparición de RAM moderada, para el puntaje de 2 y la aparición de RAM leves para 1 punto.

Todos estos aspectos conforman el algoritmo para la evaluación de riesgo, donde la clasificación de riesgo dependerá de la magnitud y/o, complejidad y/o características de cada uno de estos elementos en los diferentes productos que se evalúan.

En el cuadro No.1, se expone la estructura del algoritmo para evaluación de riesgo, donde se relacionan los aspectos evaluados y su clasificación en correspondencia con la categoría de riesgo que le corresponde.

Cuadro No.1
Algoritmo para la evaluación de riesgo de los productos

Aspectos a tomar en cuenta	Categorías de riesgo		
	Alto	**Intermedio**	**Bajo**
Margen Terapéutico Estimado (Dosis mínima estudiada/ Dosis máxima reconocida) = 2			
≤ 2	**3**		
> 2		**2**	
Productos que se administran a dosis única, los que no se puede establecer dosis máxima, uso profiláctico, entre otros.			**1**
Tiempo de comercialización			
+ de 5 años			**1**
- de 5 años		**2**	
Nuevo Producto	**3**		
Clasificación farmacológica			
Antiinfeccioso, Cardiovascular, Nervioso, Antineoplásicos, Sangre, Inmunomoduladores, otros Biológicos	**3**		
Endocrino Metabólico, Músculo esquelético, Parasitología, Respiratorio		**2**	
Dermatológico, Digestivo, Genitourinario, Órganos sensoriales, Varios			**1**
Población a la que va dirigida (Precauciones Especiales)			
Poblaciones especiales (Embarazo, Lactancia, Pediatría, Geriatría)	**3**		
Casos especiales (Insuf. Renal y hepática)	**3**		
Población diana (específica para una indicación determinada)		**2**	
No aparezca en los grupos anteriores			**1**
Gravedad de la RAM			
Aumento de la mortalidad o amenaza vital	**3**		
Aumento de ingresos hospitalarios o prolongación de la estadía, o enfermedad incapacitante, o RAM moderada		**2**	

RAM leve			**1**

IV.- Evaluación de los resultados de la aplicación del algoritmo

Una vez aplicado el algoritmo propuesto se realiza la sumatoria de los puntos obtenidos y se establecen las categorías según el puntaje siguiente:

RIESGO	PUNTUACIÓN
III (Alto)	11 – 18 Puntos
II (Intermedio)	6 – 10 Puntos
I (Bajo)	≤ 5 Puntos

La evaluación del riesgo sanitario de los productos mediante los aspectos señalados en el algoritmo y su clasificación (según puntuación obtenida), deberá incluirse en la documentación que se presenta para cualquier solicitud de trámite de Registro o de autorización de inicio de ensayos. Pueden incluirse además cualquier información, evaluación o valoración de aspectos (de calidad, preclínicos, clínicos, u otros) que faciliten y permitan la evaluación.

ANEXO No. 8

PROGRAMA NACIONAL DE INSPECCIONES A ENSAYOS CLÍNICOS

CONTENIDO

1. Fundamentación
2. Definiciones
3 Generalidades
4 Sobre la realización de la Inspección
5 Sobre los resultados de la Inspección
6 Programación de las Inspecciones

I.- FUNDAMENTACION

- El desarrollo acelerado de la Industria Biofarmacéutica, y en particular de la Industria de Productos Biológicos, ha traído consigo el incremento de los estudios clínicos, teniendo en consideración el grado de novedad de las sustancias que se desarrollan. La realización de estos estudios trae por consecuencia la necesidad de que el personal involucrado con esta actividad conozca los documentos normativos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos, donde se abordan aspectos técnicos, metodológicos, legales y administrativos del trámite, así como otras Regulaciones relacionadas con el tema, que permiten la agilidad, coherencia y desarrollo de esta actividad. La importancia de establecer una estrategia adecuada para la evaluación clínica de los productos en desarrollo, constituye un elemento clave para alcanzar el Registro en el menor tiempo y con la calidad requerida en el contexto de las Buenas Prácticas Clínicas.

- El CECMED, como Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM) del país, tiene entre sus 6 funciones básicas, la Autorización de los Ensayos Clínicos, con el propósito de garantizar la protección, beneficios, derechos y seguridad de los individuos (sanos y enfermos) involucrados en la investigación clínica, así como, un diseño, conducción y análisis acorde a principios científicos, para cumplir con los objetivos propuestos en cada estudio. El intenso trabajo y la experiencia de la ARM nacional en esta actividad, la identificación de las principales deficiencias durante el proceso evaluativo y el entorno normativo existente para los Ensayos Clínicos, nos permite la realización de inspecciones a los Ensayos Clínicos en cualquiera de sus etapas (planificación, ejecución y finalizado).

- El Programa Nacional para la Realización de Inspecciones a los Ensayos Clínicos fue establecido en el 2001, para comprobar la adherencia al protocolo, el cumplimiento de las BPC y de los requisitos reguladores vigentes, como parte del completamiento de la actividad de control que tiene establecido el CECMED.

- Hasta el momento se han realizado un número considerable de inspecciones a ensayos clínicos, con diferentes tipos de productos, en diversas fases de desarrollo de los productos en investigación, en etapas de ejecución y finalizados los estudios.

- Los elementos mencionados hasta el momento y la experiencia acumulada establecen la necesidad de actualizar este Programa, en el cual una vez conocido del inicio de los Ensayos Clínicos Autorizados y Modificados, teniendo en consideración el plazo de validez de la Autorización de

Ensayo Clínico emitida, las características del producto en investigación, la etapa de ejecución y fase del estudio, se clasifica la inspección, la metódica y cronología de las mismas.

- El alcance de este Programa incluye a todos los productos en investigación (medicamentos, productos biológicos y productos naturales), que se encuentran en etapa de desarrollo con ensayo clínico autorizado o modificado por la autoridad reguladora de medicamentos en el país.

II.- DEFINICIONES

2.1.- Contenido a Inspeccionar: Documentación que permite la reconstrucción del desarrollo de los acontecimientos.

2.2.- Cumplimiento (en relación con los ensayos): Observancia de todos los requisitos relacionados con el ensayo, de las Buenas Practicas Clínicas (BPC) y de los requisitos reguladores vigentes que permita demostrar la credibilidad y confiabilidad de los resultados obtenidos

2.3.- Cumplimiento Parcial de BPC: Cuando existen las evidencias suficientes de incumplimientos de los requisitos establecidos en las BPC y/o las regulaciones aplicables y/o desviaciones al protocolo aprobado, pero que su incidencia no afecte la credibilidad de los resultados del EC o no pongan en peligro la vida de los sujetos involucrados en la investigación. Este implica inspección de seguimiento.

2.4.- Documentos Esenciales: Documentos que individual y colectivamente, permiten evaluar la realización de un estudio y la calidad de los datos producidos.

2.5.- Documentos Originales: Documentos datos y registros hospitalarios, cartas clínicas y de oficina, notas de laboratorio, memorándums, listas de evaluación diarias de los sujetos, registros de dispensación de fármacos, datos registrados por instrumentos automatizados, copias o transcripciones certificadas después de su verificación como copias correctas, microfichas, negativos fotográficos, microfilms y medios magnéticos, rayos x, historias clínicas y registros guardados en la farmacia, laboratorios o departamentos médico-técnicos implicados en un ensayo clínico.

2.6.- Informe de inspección a EC: Documento oficial que se elabora como resultado de una Inspección a ensayos clínicos, con las informaciones generales acerca de la sitio, PI, EC objeto de inspección y del procedimiento seguido, un resumen de las deficiencias y las no conformidades identificadas durante la ejecución de la inspección, recomendaciones y las conclusiones.

2.7.- Inspección a EC: Revisión oficial, independiente y sistemático por la Autoridad Reguladora de las actividades, instalaciones y documentos relacionados con el ensayo para determinar si dichas actividades evaluadas fueron realizadas y si los datos fueron registrados, analizados y correctamente comunicados, de acuerdo con el protocolo, los procedimientos normalizados de trabajo establecidos (PNOs), las BPC y los requisitos reguladores vigentes

2.8.- Inspección Completa: Involucra todos los elementos relacionados con la planificación, ejecución y solicitud de trámite de autorización o modificación de Ensayo Clínico.

2.9.- Inspección de inicio: Se realiza una vez autorizado el estudio, pero previo al comienzo del ensayo, en el sitio de la investigación, tomando en consideración el período de validez de la autorización (6 meses a partir de su emisión). En estos casos se verifica el cumplimiento de las BPC con la documentación que se genera antes de iniciar el estudio, entre otros aspectos.

2.10.- Inspección en ejecución: La que se realiza una vez iniciado el ensayo (luego de la inclusión del 1er sujeto en el estudio), en cualquier momento del ensayo, incluyendo el seguimiento (cuando procede). En estos casos se verifica el cumplimiento de las BPC con la documentación que se genera antes y durante la realización del estudio, entre otros aspectos.

2.11.- Inspección Específica: Involucra un acápite particular del protocolo de un Ensayo Clínico autorizado o modificado.

2.12.- Inspección finalizado el estudio: Se realiza una vez concluido el ensayo clínico en su totalidad es decir hasta la conclusión del seguimiento (cuando procede). En estos casos se verifica el cumplimiento de las BPC con la documentación que se genera antes, durante y al concluir el estudio, entre otros aspectos.

2.13.- Inspección Parcial: Involucra un grupo de elementos del protocolo en un Ensayo Clínico autorizado o modificado. En este grupo se incluyen las inspecciones de seguimiento.

2.14.- Inspección Planificada: Es la que se anuncia al sitio de la investigación y promotor al menos con 5 días de antelación a su realización. Generalmente coinciden con las Completas y Parciales.

2.15.- Inspección Sorpresiva: Inspección que se realiza sin previo aviso. Generalmente coinciden con las específicas.

2.16.- Modificaciones o Enmiendas al Protocolo: Descripción escrita de modificación o aclaración formal de un protocolo.

2.17.- No conformidad: Incumplimiento de los requerimientos especificados, en el protocolo del ensayo clínico, en cualquiera de sus etapas de realización (incluye las etapas de planificación, ejecución o finalizado).

2.18.- No conformidad crítica: Aquella que pone en riesgo la calidad del producto en investigación o su administración, la seguridad de los sujetos incluidos en la investigación o la conducción del EC de manera que se puedan obtener datos y resultados fraudulentos, falsificados o adulterados, poniendo en riesgo la credibilidad de los resultados obtenidos.

2.19.- No conformidad mayor: Aquella que pueda resultar por desviaciones y/o no adherencia a lo autorizado en el protocolo del EC, pero que no ponga en riesgo, ni la calidad del producto en investigación, ni la seguridad de los sujetos incluidos en la investigación.

2.20.- No Conformidad menor: Aquella que no clasifica en las anteriores, pero que evidencie un incumplimiento de las BPC y otras regulaciones vigentes aplicables.

2.21.- No Cumplimiento de BPC: Cuando existan las evidencias suficientes de violación e incumplimiento de lo establecido en las BPC y/o regulaciones vigentes de modo que no se pueda dar credibilidad a los resultados del EC o se puso en peligro la vida del sujeto involucrado en la investigación (presencia de 2 no conformidades críticas o la presencia de 5 o mas no conformidades mayores). Puede conducir a la cancelación de un sitio clínico y/o suspensión de un EC

2.22.- Notificación: Aviso a la Dirección de la Institución en que se planifica, ejecuta o finalizó el estudio (según sea el caso) y al Promotor, por escrito (Anexo 1), sobre la fecha de la realización de la Inspección al Ensayo Clínico en cuestión.

2.23.- Sitio Clínico: Lugar funcional donde se realizan las actividades relacionadas con la administración,

aplicación, o evaluación del producto en investigación, durante el Ensayo Clínico (hospitalización y/o ambulatorio).

III.- GENERALIDADES

3.1.- La Inspección a los ensayos clínicos se realizará siempre después de Autorizado el Inicio del Ensayo Clínico.
3.2.- La realización de la inspección se notificará previamente, con un período de tiempo no menor de 5 días, excepto en los casos de las inspecciones sorpresivas.

3.2.- El Promotor podrá solicitar al CECMED, siempre que lo considere necesario, la realización de la Inspecciones en cualquiera de las fases del Ensayo Clínico de un producto en investigación.

3.4.- Las inspecciones se clasifican teniendo en consideración diferentes aspectos, tales como:

a) Según el conjunto de aspectos a evaluar:
- Completa
- Parcial
- Específica (incluye Seguimiento)

b) Según el periodo de aviso
- Planificada
- Sorpresiva

c) Según la etapa de ejecución del ensayo en que se realiza:
- De inicio
- En ejecución
- Finalizado

3.5 En las clasificaciones propuestas pueden incluirse cualquiera de las fases de investigación del producto, ya sea I, II, o III e inclusive ser aplicable a estudios clínicos que no hayan sido autorizados por el CECMED.

3.6 La inspección al inicio del estudio deberá realizarse siempre posterior al Taller de discusión del protocolo con los investigadores.

3.7 En el caso de las inspecciones que se realizan ante situaciones determinadas (quejas, reclamaciones, modificaciones no notificadas, RAM severas, u otras), estas podrán realizarse de forma no planificada, sin previo aviso.

3.8 Se inspeccionará según corresponda, a las diferentes instancias que participan en el Ensayo Clínico, se incluyen: la institución con sitios y servicios clínicos involucrados, el promotor, laboratorios externos, el CRO y cualquier otra instalación involucrada en la planificación y ejecución de un Ensayo Clínico.

3.9 El CECMED tomará las acciones correctivas conforme al cumplimiento o no de las BPC que se verifique durante las inspecciones realizadas. Los estudios podrán hasta cancelarse o detenerse cuando no se cumplan los requisitos aprobados en el protocolo, los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO) del estudio, las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los requisitos reguladores vigentes.

3.10 No se realizará inspección a todos los ensayos clínicos autorizados, con obligatoriedad. Atendiendo a las características del producto de investigación, etapa de desarrollo clínico, y otras situaciones propias

del producto, del estudio o de su factibilidad, el CECMED decidirá la realización o no de la inspección. Se reconocen generalmente como causas para no ser sometidos a inspección:

- Cuando se trata de sustancias conocidas y registradas con una nueva indicación.
- Cuando se trata de un producto registrado con una nueva forma farmacéutica o indicación.
- En las etapas muy tempranas del desarrollo del producto en investigación.
- Cuando en el desarrollo clínico del producto en investigación se han realizado inspecciones en estudios anteriores.
- Cuando el producto en investigación se encuentra en proceso de Registro Sanitario.

3.11 La duración de la inspección dependerá de las características, diseño y logística del ensayo clínico en cuestión. En general no debe extenderse por más de 3 días. Sin embargo algunos estudios, por ejemplo en el caso de vacunas preventivas pueden extenderse hasta 5 días.

IV.- SOBRE LA REALIZACIÓN DE LA INSPECCIÓN

4.1 La inspección dará inicio, con la reunión de apertura en la que se plantean los objetivos de la misma y se informará sobre el cronograma de actividades que tendrá lugar en el tiempo establecido. En esta deben participar directivos de la Institución (preferentemente Director/Subdirector de investigaciones), representante del promotor, representantes del CRO (si procede), investigador principal, coordinador de ensayos clínicos (si procede) e inspectores del CECMED. Pueden estar presentes otros especialistas involucrados en la actividad (miembros del CEIC, consejo científico, comité de ensayos clínicos u otros).

4.2 La institución y el promotor deberán brindar las condiciones necesarias y garantizar la logística adecuada para la realización de la inspección.

4.3 Los aspectos a verificar durante la inspección incluyen la integridad de los datos recogidos, el cumplimiento y observancia de las regulaciones vigentes, la adherencia al protocolo autorizado y el cumplimiento de las BPC. Se incluyen además los aspectos relacionados con el sistema de calidad de la institución. Podrá verificarse también el resultado del trabajo de los comités de análisis y monitoreo de datos, así como el trabajo de los comités de expertos (si procede).

4.4 En todos los casos deberá estar disponible la documentación generada durante el estudio, en concordancia con la etapa del ensayo que se inspecciona (inicio, ejecución finalizado), según se establece en las BPC vigentes y el protocolo de estudio autorizado, los Procedimientos Normalizados de Operación correspondientes y los investigadores responsables de las diferentes áreas involucradas en la investigación.

4.5 La inspección culminará en todos los casos con una reunión de conclusiones, en la que participaran los directivos de la institución, representante del promotor y CRO (si procede), investigador principal, coordinador de ensayos clínicos (si procede) e inspectores del CECMED. Podrán participar además especialistas, investigadores, u otro personal que designe la institución/promotor. En esta reunión se brindará un resumen del desarrollo de la inspección y de las no conformidades detectadas durante la misma.

V.- SOBRE LOS RESULTADOS DE LAS INSPECCIONES

5.1 En todos los casos al concluir la inspección se elaborará un Informe de la Inspección, en el que se describen las condiciones en que se realizó y las deficiencias detectadas, dejando bien claras las no conformidades e incorporando al informe las conclusiones a que se arriba.

5.2 Cuando el dictamen que se emite declara cumplimiento parcial de BPC, el promotor deberá enviar al CECMED en un período no mayor de 45 días, el plan de medidas adoptadas para dar solución a las no conformidades detectadas en la inspección. Como respuesta el CECMED planificará una inspección de seguimiento, para verificar la solución a las no conformidades.

5.3 Las no conformidades están clasificadas dentro de las categorías de Críticas, Mayores y Menores (ver apartado 2). Se considera que no existe cumplimiento de BPC ante la presencia de 2 no conformidades críticas o la presencia de 5 o más no conformidades mayores.

5.4 El CECMED tiene la potestad de aplicar medidas correctivas a diferentes instancias, a los ensayos clínicos autorizados o no, atendiendo a los resultados de las inspecciones. Entre ellas se encuentran:

- La propuesta de retiro de investigadores que no cumplen con las BPC en el estudio.
- Establecer tiempo mínimo para iniciar el trámite de modificación (menor o mayor) a ensayos clínicos autorizados en etapa de inicio o ejecución.
- Cancelación de sitios clínicos.
- Proponer se realice entrenamiento a profesionales y personal que participa en los ensayos clínicos.
- Realizar talleres metodológicos para discutir y analizar las no conformidades detectadas en las inspecciones.
- Establecimiento de plazos para el cumplimiento de los planes de medidas para solucionar las no conformidades.
- Realizar inspecciones de seguimiento.
- Suspensión temporal del inicio/ejecución de un ensayo clínico
- Suspensión definitiva de un ensayo clínico etapa de inicio/ejecución.

VI.- SOBRE LA PROGRAMACIÓN DE LAS INSPECCIONES

6.1 Las inspecciones se planificarán teniendo en cuenta:

<u>Del producto en investigación:</u>

- Características del Producto en Investigación (Biológico, Medicamento, Producto Natural, Vacunas).
- Propuesta terapéutica o Indicaciones. Órgano Diana.
- Nivel de desarrollo del Producto en Investigación en su estrategia de evaluación clínica (estudios anteriores).

<u>Del Protocolo</u>

- Diseño del ensayo (fase, aleatorización, control, cegaje, ingreso, localización,).
- Autorizado o modificado.
- Etapa de ejecución (inicio, ejecución, finalizado).

<u>De la Inspección a realizar</u>

- Tipo de Inspección por objetivos: completa, parcial, específica o de seguimiento

- Tiempo de aviso: planificado, sorpresivo.

6.2 En el transcurso de la evaluación clínica de un producto en investigación se realizará Inspección completa o parcial al menos a uno de los estudios clínicos Fase I o II que se realicen en esta etapa, preferiblemente en etapas de planificación y ejecución.

6.3 Cuando se trate de ensayos clínicos fase I, siempre que sean de estudios de bioequivalencia, con vacunas preventivas o de reto, se realizará inspección completa.

6.4 Para el caso de los ensayos clínicos de fase II y III, se planificarán las inspecciones completas o parciales atendiendo a las características terapéuticas del producto en investigación y los antecedentes de haber recibido inspecciones o no en otras fases de desarrollo, con resultados de cumplimiento de BPC. Se hará énfasis particular en estudios multicéntricos generalmente en etapas de ejecución o finalizados.

6.5 Ante la aparición de RAM severas, quejas, reclamaciones o cualquier otro elemento que evidencie un problema específico con un producto, con la adherencia al protocolo, o con el cumplimiento de Buenas Prácticas Clínicas, se realizará una inspección específica, que puede ser, de acuerdo a la condición existente, planificada o sorpresiva.

6.6 En el CECMED, la Subdirección de Autorizaciones Sanitarias es la encargada de la planificación, realización y control de las Inspecciones a Ensayos Clínicos.