

# Resolución 5174 EXENTA

ACTUALIZA GUÍA DE INSPECCIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS FARMACOLÓGICOS DEL INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE Y DEROGA RESOLUCIÓN NÚM. 405 EXENTA, DE 2015

MINISTERIO DE SALUD; INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA

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

Tipo Versión: Única De : 07-ENE-2017

Url Corta: <https://bcn.cl/2esh7>



ACTUALIZA GUÍA DE INSPECCIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS FARMACOLÓGICOS DEL INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE Y DEROGA RESOLUCIÓN NÚM. 405 EXENTA, DE 2015

Núm. 5.174 exenta.- Santiago, 30 de diciembre de 2016.

Vistos:

La resolución exenta N° 405, de fecha 5 de febrero de 2015;

Considerando:

Primero: Que, con fecha 5 de febrero de 2015 se dictó resolución exenta N° 405 que Aprueba Guía de Inspección de Estudios Clínicos Farmacológicos del Instituto de Salud Pública de Chile.

Segundo: El requerimiento de contar con una guía, debidamente actualizada, que describa los objetivos y alcances de la inspección que realiza el Instituto de Salud Pública, en los sitios donde se desarrolla el protocolo de estudios clínicos con productos farmacéuticos, cuyo uso ha autorizado.

Tercero: Que, es necesario que esta actualización de la Guía de Inspección de Estudios Clínicos Farmacológicos del Instituto de Salud Pública de Chile sea aprobada administrativamente por esta institución; y

Teniendo presente lo dispuesto en los artículos 60 y 61 letra a) del decreto con fuerza de ley N° 1, del año 2005 y Código Sanitario; de las leyes N° 19.880 sobre bases de los procedimientos administrativos que rigen los actos de los órganos de la Administración del Estado; Ley N° 20.724 que modifica el Código Sanitario en materia de regulación de farmacias y medicamentos; Ley N° 20.120 sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma, y prohíbe la clonación humana; Ley N° 20.584 que regula los derechos y deberes que tienen las personas en relación con acciones vinculadas a su atención en salud; Ley N° 19.628 sobre protección de la vida privada; decreto supremo N° 114, de 2010, del Ministerio de Salud que aprueba el Reglamento de la Ley N° 20.120, sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma, y prohíbe la clonación humana; Ley N° 20.850 sobre tratamientos de alto costo y el decreto N° 101, de 2015, ambos del Ministerio de Salud; la resolución N° 1.600, del año 2008, de la Contraloría General de la República; resolución N° 403, de 2013, del Ministerio de Salud que establece Norma Técnica N° 151 sobre estándares de acreditación de los comités ético científicos (CEC); y, por lo que dicto la siguiente:

Resolución:

Uno. Apruébase la Guía de Inspección de Estudios Clínicos Farmacológicos del Instituto de Salud Pública de Chile:

"GUÍA DE INSPECCIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS FARMACOLÓGICOS  
Departamento Agencia Nacional de Medicamentos  
Instituto de Salud Pública de Chile

GLOSARIO DE TÉRMINOS

LISTADO DE ABREVIATURAS

I.- INTRODUCCIÓN

II.- INSPECCIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS FARMACOLÓGICOS

1. Objetivo
2. Alcance y autoridad
3. Proceso de inspección
4. Selección del estudio y del investigador
5. Selección del inspector
6. Preparación de la inspección
7. Anuncio de la inspección
8. Conducción de la Inspección
9. Procedimientos de la revisión de registros
10. Acta de inspección
11. Informe de inspección
12. Resultados de la inspección

BIBLIOGRAFÍA

GLOSARIO DE TÉRMINOS

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

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

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

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

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

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

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

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

**Código de Identificación de un Sujeto:** Un identificador único asignado por el investigador/patrocinador para proteger la identidad del sujeto que participa en el

ensayo clínico, usado en lugar del nombre cuando se reportan eventos adversos o resultados del ensayo.

**Comité Ético Científico:** Entidad colegiada, constituida en instituciones públicas o privadas, integrada por médicos, científicos y no científicos, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos participantes en un ensayo clínico, por medio de, entre otras acciones, la revisión, aprobación del protocolo y sus enmiendas, y de la vigilancia continua de la conducción del protocolo, así como de los procedimientos y documentos usados en la obtención del consentimiento informado por parte de los sujetos.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

efecto, tales como la edad, etc.).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Formulario de Reporte de Caso (FRC) ["Case Report Form" (CRF)]:** Un documento impreso, óptico o electrónico diseñado para registrar toda la información requerida en el protocolo sobre cada sujeto del estudio para ser reportada al patrocinador.

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

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

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

**Manual del Investigador:** Conjunto de datos clínicos y no clínicos sobre el

medicamento en investigación, pertinentes para el estudio de dicho medicamento en seres humanos.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Reacción Adversa Medicamentosa (RAM):** En la experiencia clínica antes de la aprobación de un producto medicinal nuevo o de sus nuevos usos, particularmente cuando la(s) dosis terapéutica no puede establecerse: deberán considerarse reacciones adversas medicamentosas, todas las respuestas a un producto medicinal nocivas y no intencionales relacionadas con cualquier dosis. La frase 'respuestas a un producto medicinal' significa que una relación causal entre un producto medicinal y un evento adverso es al menos una posibilidad razonable, esto es, que la relación no puede ser descartada.

Con respecto a los productos medicinales en el mercado: una respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencional y que ocurre a dosis normalmente utilizadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades o para modificación de la función fisiológica.

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

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

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

**Testigo imparcial:** Una persona independiente del estudio, que no puede ser influenciada de mala fe por el personal involucrado en el estudio, quien está

presente en el proceso de la obtención del consentimiento informado. Si el sujeto o el representante del sujeto legalmente aceptado no saben leer, el testigo imparcial es quien lee la forma de consentimiento informado y cualquier otra información escrita proporcionada al sujeto.

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

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

#### LISTADO DE ABREVIATURAS

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

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

BPC: Buenas Prácticas Clínicas.

BPM: Buenas Prácticas de Manufactura.

BPL: Buenas Prácticas de Laboratorio.

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

CEC: Comité Ético Científico.

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

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

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

FV: Farmacovigilancia.

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

ISP: Instituto de Salud Pública de Chile.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

RAM: Reacción Adversa al Medicamento.

#### I. INTRODUCCIÓN

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

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

Es responsabilidad de la autoridad regulatoria autorizar el uso provisional de medicamentos en ensayos clínicos y fiscalizar la conducción de éstos. En los últimos años se ha observado un incremento de la realización de ensayos clínicos multicéntricos en Chile, registrándose 67 solicitudes el año 2002 y un máximo de 140 solicitudes el año 2008, la mayoría de las cuales corresponden a estudios de Fase III, principalmente de las áreas de oncología, endocrinología, cardiovascular

y neurología. La situación planteada implica una responsabilidad sobre la verificación de su realización en conformidad con las guías de Buenas Prácticas Clínicas.

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

Entre los hallazgos de las inspecciones mencionadas, destacan la falta de entrenamiento del equipo de investigación en BPC, administración a sujetos de producto en investigación no autorizado por el Instituto de Salud Pública, producto en investigación enviado al centro no concuerda con cantidades disponibles en el centro y dispensadas a sujetos, ausencia de control de temperatura de almacenamiento del producto farmacéutico en investigación en un periodo determinado, administración del producto en investigación y realización de exámenes requeridos por protocolo sin que el sujeto haya firmado el formulario de consentimiento informado, formularios de consentimiento informado firmados por sujetos correspondientes a copias no aprobadas por el Comité de Ética respectivo, registros en ficha clínica deficientes, no presentan autorización del director del centro, entre otros.

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

## II. INSPECCIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS FARMACOLÓGICOS

### 1. Objetivo

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

### 2. Alcance y Autoridad

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

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

Los inspectores están facultados para:

a. Revisar el consentimiento informado de los sujetos de investigación para comprobar que la seguridad, bienestar y los derechos de los sujetos participantes se encuentran protegidos.

b. Revisar el registro de datos reportados y analizados de acuerdo al protocolo, para constatar la calidad e integridad de los datos.

c. Identificar y revisar los documentos fuente y otros documentos esenciales del estudio.

d. Verificar que los productos en investigación:

. Están etiquetados según los requisitos de la normativa nacional.

- . Se almacenan en las condiciones ambientales establecidas por el patrocinador/titular.
  - . Se encuentran vigentes y los productos vencidos se almacenan en lugar separado o han sido devueltos al patrocinador.
  - . Fueron recibidos en el centro por personal autorizado.
  - . Se administran a los participantes según la asignación prevista en el protocolo.
  - . Se administran a los participantes en la dosis, frecuencia, vía de administración y duración según lo establece el protocolo.
  - . Que los no usados, vencidos o que no hayan cumplido las condiciones de almacenamiento, han sido devueltos al patrocinador o destruidos adecuadamente, si correspondiese.
  - . Los inspectores deberán revisar los registros de recepción y distribución del producto en investigación y el comparador cuando corresponda.
- e. Evaluar las instalaciones del centro de investigación o de instituciones externas donde se realicen procedimientos relacionados con el estudio.
- f. Llevarse consigo copias de los registros del estudio o muestras del producto en investigación, si lo considerasen necesario, del (los) centro(s).
- g. Requerir a la Unidad de Asesoría Jurídica la instrucción de sumarios sanitarios dirigidos al centro de investigación y/o patrocinador del estudio.
- h. Adoptar cualquier medida sanitaria de aquellas que están contempladas en el Código Sanitario y demás normas legales, comunicando los hallazgos a la Oficina de Bioética del Ministerio de Salud, al Director del Centro y al Comité de Ética respectivo.

### 3. Proceso de Inspección

- 3.1. El proceso de inspección comprende la selección del estudio y del inspector a cargo, preparación de la inspección, comunicación, conducción, informe y resultado de la inspección.
- 3.2. Las inspecciones podrán realizarse antes de comenzar el estudio, durante su desarrollo o luego de su finalización.

### 4. Selección del Estudio y el Investigador

- 4.1 Los criterios de selección del estudio serán los siguientes:
- a) Inclusión de población vulnerable.
  - b) Prioridad en fases iniciales de investigación.
  - c) Estudios con patologías asociadas a riesgo elevado en la salud.
  - d) Presentación y condiciones de almacenamiento del producto en investigación.
  - e) Impacto de la investigación en las decisiones de aprobación del producto.
  - f) Solicitantes (Laboratorios/CRO) nuevos ante el Instituto de Salud Pública.
  - g) Antecedentes de inspecciones previas.
- 4.2 Los criterios de selección del investigador serán los siguientes:
- a) Alto reclutamiento del investigador.
  - b) Impacto de reporte de seguridad que implique riesgo para la salud de los participantes.
  - c) Alto número de estudios del investigador.
  - d) Investigadores principales sin experiencia previa como tales.
  - e) Información relevante en los reportes de avance, finales o de seguridad.
  - f) Denuncias recibidas por conducta inapropiada del investigador.

## 5. Selección del Inspector

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

5.2 La Dirección del Instituto de Salud Pública debe asegurar:

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

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

## 6. Preparación de la Inspección

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

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

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

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

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

- 1.- N° de sujetos seleccionados, enrolados y aleatorizados del centro, si aplica.
- 2.- Eventos Adversos Serios en el centro.
- 3.- Nómina, profesión y función delegada del equipo de investigación.
- 4.- Retiro y/o destrucción de producto en investigación (Si aplica).
- 5.- Fecha de apertura del centro.
- 6.- Laboratorio Clínico Nacional y/o Internacional (Nombre).

## 7. Anuncio de la Inspección

7.1 Las visitas inspectivas de rutina serán previamente anunciadas al patrocinador o CRO, con una antelación máxima de 5 días hábiles, para asegurar la disponibilidad del investigador principal, equipo de investigación y de la documentación al momento de la inspección.

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

7.3 El anuncio de inspección se realizará a través de correo electrónico

por el inspector a cargo, al representante del patrocinador o CRO indicado en la resolución de autorización de importación y/o uso del producto en investigación. En dicho anuncio se indicará la fecha y hora previstas para la inspección, centro de investigación, nombre del investigador principal, así como toda la documentación que deberá estar disponible al momento de la inspección.

7.4 El cambio de fecha de la inspección sólo se justificará por causas de fuerza mayor, tal como la imposibilidad de contar con la presencia de una de las partes durante la inspección (representantes del centro y del patrocinador o CRO), la cual deberá estar debidamente justificada.

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

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

12.5 Contabilidad.

13.- Plan de monitoreo, o documento que indique frecuencia y aspectos a revisar en las visitas de monitoreo.

14.- Currículum vitae y certificado de título profesional de monitor clínico.

15.- Visita de inicio

15.1 Reporte de visita de inicio, asistencia y entrenamientos realizados.

16.- Patrocinador:

16.1 Correspondencia.

16.2 Informes de monitoreo.

16.3 Cartas de seguimiento a visita de monitoreo.

16.4 Cartas de seguridad.

16.5 Notificaciones a la autoridad regulatoria de Desviaciones Críticas o Mayores al Protocolo.

17.- Reporte de Evento Adverso Serio (EAS):

17.1 Del investigador al patrocinador.

17.2 Del investigador al Comité de Ética.

17.3 Constancia de reporte del patrocinador a la autoridad regulatoria (Instituto de Salud Pública).

18.- Listado de sujetos:

18.1 Seleccionados.

18.2 Enrolados.

18.3 Aleatorizados.

18.4 Retirados.

19.- Formulario de Reporte de Casos.

20.- Historias clínicas de sujetos enrolados.

8. Conducción de la Inspección

8.1 Los inspectores deberán presentarse en el centro a inspeccionar y ante el investigador principal en la fecha y hora anunciadas.

8.2 Los inspectores deberán:

a) Verificar que se han protegido los derechos, el bienestar y la seguridad de los sujetos que participan en los ensayos clínicos.

b) Garantizar la validez de los datos procedentes de ensayos clínicos que se presentan como base para la autorización de comercialización de los medicamentos o como seguimiento de ésta.

c) Garantizar la calidad de los ensayos clínicos que se realicen en centros asistenciales públicos y privados, de acuerdo a las Buenas Prácticas Clínicas y a la normativa nacional vigente.

8.3 Los documentos obtenidos de las inspecciones, tales como copias de la documentación, estarán disponibles sólo para ANAMED, y cuando corresponda para los investigadores y patrocinador involucrados en ellas.

8.4 Tanto los inspectores, como cualquier otro personal de ANAMED relacionado a tareas de inspección de ensayos clínicos, deberán mantener la confidencialidad de la información a la que accedan durante la ejecución de las mismas.

8.5 Entrevista Inicial:

a) Los inspectores presentarán su identificación oficial y explicarán la

naturaleza y el alcance de la inspección, y los procedimientos que se llevarán a cabo.

- b) Puede estar presente un representante del patrocinador, el investigador principal y los miembros del equipo de investigación si es necesario.
- c) Los inspectores podrán solicitar cualquier información acerca del estudio, que consideren relevante.
- d) Los inspectores podrán realizar otras entrevistas al inicio o durante la inspección a los miembros del equipo del investigador y, si fuera pertinente, a los participantes del estudio.

#### 8.6 Desarrollo de la Inspección:

- a) Los inspectores deberán identificar y revisar los documentos fuente y otros documentos esenciales del estudio.
- b) Los inspectores podrán evaluar también las instalaciones del centro de investigación o de instituciones externas donde se realicen procedimientos relacionados con el estudio.
- c) Las notas escritas o electrónicas que tomen los inspectores durante la inspección se archivarán en el expediente de la misma en ANAMED y servirán como medios de prueba frente a los hallazgos de la inspección.
- d) Los inspectores podrán solicitar llevarse consigo copias de los registros del estudio y parte o totalidad del producto en investigación, si lo considerasen necesario, del (los) centro(s) y/o cancelar la autorización emitida por este Instituto de importación o fabricación y uso de dicho medicamento, comunicando los hallazgos a la Jefatura de ANAMED, al Comité de Ética respectivo y al Director del centro.

#### 9. Procedimientos de la revisión de registros

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

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

9.3 Los inspectores deberán verificar en los consentimientos informados que:

- a) El proceso de obtención del consentimiento, cumple todas las pautas de la Normativa Nacional vigente.
- b) El consentimiento informado utilizado es la versión actualizada y se encuentra aprobado por el Comité de Ética respectivo (timbre, firma y fecha respectiva).
- c) Todos los formularios de consentimiento informado se encuentren firmados y fechados por el participante o su representante, el investigador que dirige el proceso de consentimiento y el Director del centro o delegado como ministro de fe, siendo documentado en la historia clínica.
- d) Si el consentimiento informado se ha obtenido del representante legal del participante, la potestad de la representación deberá estar documentada en la historia clínica del sujeto participante.
- e) En el caso de menores de edad, en que haya sido obtenido el asentimiento por escrito (si aplica).
- f) Que el consentimiento informado haya sido obtenido por el investigador o sub-investigador autorizado en la planilla de delegación de funciones.
- g) El consentimiento informado se obtuvo antes de proceder con la evaluación de los criterios de elegibilidad o cualquier otro procedimiento específico del estudio.

h) El proceso de obtención del consentimiento se encuentra documentado en la historia clínica del participante, incluyendo su fecha y hora de inicio, además de verificar que se le brindó tiempo para reflexionar y hacer preguntas, cuáles fueron estas preguntas realizadas, y que la información fue comprendida. Por último hay que verificar que se firmaron dos originales y uno de ellos se le entregó al participante.

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

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

Además, deberá verificarse que las hojas de acuerdo del investigador principal con el protocolo del estudio, y sus enmiendas, se encuentren firmadas en inglés y español, respectivamente, en forma posterior al informe favorable del Comité Ético Científico respectivo.

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

a) Declaraciones firmadas del investigador principal, sub-investigador(es) y coordinador(es) del estudio, sobre pautas éticas y regulaciones aplicables. Deberán encontrarse en el archivo del investigador, en formato de carta simple, nombrando como base la adherencia a la Declaración de Helsinki y a las guías de Buenas Prácticas Clínicas (ICH-GCP). En cuanto a las normativas locales, se deberá especificar la normativa vigente en el momento de la inspección.

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

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

d) Constancia, contenido y responsable de entrenamiento formal en Buenas Prácticas Clínicas (BPC) de al menos 2 horas, del investigador principal, sub-investigador(es) y coordinador(es) del estudio. Este entrenamiento deberá ser renovado cada 2 a 3 años.

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

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

Para centros privados, tales como clínicas, centros médicos, consultas privadas, centros de investigación, la autorización para que el Investigador Principal lleve a cabo el estudio clínico en el establecimiento estará determinada por el Director del centro (quien a la vez puede cumplir funciones de Investigador Principal). Para la firma del Director del centro como Ministro de Fe, podrá

concurrir al proceso de toma de consentimiento informado el mismo Director o su delegado, externo al equipo de investigación. En caso que el investigador principal sea a la vez el Director del centro, deberá firmar como ministro de fe otro profesional perteneciente al centro, idealmente externo al equipo de investigación.

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

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

1. Currículum vitae actualizado en forma anual del Director o Jefe del laboratorio clínico.
2. Valores normales de exámenes de laboratorio, firmados por el responsable.
3. Certificación de calidad del laboratorio.
4. Certificados de adquisición, mantención y/o calibración de equipos empleados de acuerdo al protocolo clínico, tales como refrigeradores, electrocardiógrafos, congeladores y centrífugas para muestras biológicas, termómetros, balanzas, esfigmomanómetros, etc., que permitan acreditar su correcto funcionamiento.

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

1. Plan de Monitoreo, documento o registro que indique frecuencia y aspectos a revisar en las visitas de monitoreo. Se solicitará, que se especifique para el investigador y su equipo en qué consiste el monitoreo clínico y la frecuencia de las visitas de monitoreo que contempla el estudio. Además, se revisará el listado de visitas de monitoreo al centro, que incluye visitas de pre-estudio, visitas de inicio y de monitoreo realizadas, según corresponda; y cartas de confirmación y seguimiento, firmadas por el investigador principal, o delegado si aplica.
2. Currículum vitae y certificado de título profesional de monitor clínico, se exigirá en los centros donde se realicen ensayos clínicos: Acreditación profesional consistente en título universitario en el área de ciencias validado en Chile, no inferior a 5 años (incluyendo post-grado), Curso aprobado de Buenas Prácticas Clínicas (en una primera instancia que conste de un entrenamiento presencial con antigüedad no mayor de 2 años, posterior de lo cual se exigirá una actualización que puede ser realizada mediante un entrenamiento en línea), y Currículum vitae actualizado al año.
3. Reporte de visita de inicio, asistencia y entrenamientos realizados. Se solicitarán los documentos de reporte de visita de inicio, asistencia del equipo y entrenamientos realizados por el patrocinador/CRO (entrenamientos previos al inicio del estudio si no se realiza visita de inicio) a los integrantes del equipo de investigación, sobre el protocolo clínico, manejo del producto en investigación, etc.
4. Comunicación del investigador principal/centro con el patrocinador/CRO, se revisará la correspondencia escrita y/o vía correo electrónico de aspectos relevantes del estudio clínico, como lo relacionado con sujetos enrolados, producto en investigación, etc., deberán encontrarse firmados y fechados por el investigador (en caso de correos electrónicos, el registro de respuesta del investigador/centro es suficiente).

9.6 Los inspectores deberán verificar que los productos en investigación:

- a) Están etiquetados según los requisitos de la normativa nacional.
- b) Se almacenan en las condiciones ambientales establecidas por el

patrocinador.

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

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

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

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

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

## 10. Acta de Inspección

10.1 Al finalizar la inspección, los inspectores elaborarán un acta en el centro, en la que se deberá constar las observaciones y hallazgos durante la inspección.

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

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

## 11. Informe de inspección

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

documentación del centro.

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

11.3 El informe de inspección tendrá un uso de carácter interno, y servirá para acompañar el acta de inspección y el memorando por el cual deba incoarse sumario sanitario cuando corresponda, y posteriormente ser archivado.

## 12. Resultado de la Inspección

12.1. De acuerdo a la naturaleza de los hallazgos (incumplimientos), se clasificarán en hallazgos tipo 1, 2 o 3:

- Hallazgo Tipo 1: No cumplimiento crítico que pone en riesgo la vida o la salud de las personas, sobre el cual será necesario adoptar una medida sanitaria e iniciar el proceso sancionatorio (sumario sanitario). Se relaciona con faltas serias del investigador o del equipo en el manejo del producto en investigación, violaciones importantes del protocolo, proceso de consentimiento informado, entre otros, que afecten la salud y/o seguridad de los sujetos del ensayo clínico.

- Hallazgo Tipo 2: No cumplimiento que pone en riesgo potencial la vida o la salud de las personas, sobre el cual se iniciará el proceso de sanción (Sumario Sanitario). Involucra problemas en el manejo (almacenamiento, contabilidad, dispensación) de la medicación del estudio, desviaciones de protocolo, entre otros, que afectan potencialmente la seguridad e integridad de los sujetos en investigación.

- Hallazgo Tipo 3: No cumplimiento menor, dado el cual no existe un riesgo a la vida o salud de las personas, sobre el cual se determinará un plazo para su corrección. El no cumplimiento de estos plazos será elevado a un incumplimiento tipo 2. Son hallazgos de tipo administrativos, dependiendo de la documentación revisada.

12.2 El resultado de la inspección podrá contener hallazgos tipo 1, 2 o 3, y éstos serán constatados en el acta de Inspección, lo cual determinará los pasos a seguir, según lo señalado anteriormente.

En caso de detectar hallazgos tipo 1 durante la visita inspectiva, inspectores de ANAMED del ISP procederán a aplicar las medidas sanitarias establecidas en el artículo 178 del Código Sanitario, en caso de ser necesario. Estas medidas sanitarias pueden ser:

### 1. Prohibición de funcionamiento de establecimiento:

Corresponde a la paralización total o parcial de las actividades de investigación, de enrolamiento, de apoyo clínico, de almacenamiento y/o distribución, de promoción o publicidad. Se podrán adoptar una o más de las siguientes medidas definitivas:

- a) Suspensión temporal o definitiva del reclutamiento del estudio en el centro;
- b) Suspensión temporal o definitiva del estudio inspeccionado en el centro;
- c) Suspensión parcial o la totalidad de los estudios realizados por ese patrocinador y/o con ese equipo de investigación;
- d) Suspensión del estudio inspeccionado en todos los centros del país.

La suspensión podrá ser aplicada a establecimientos o productos o actividades o áreas clínicas. En acta se debe dejar constancia del stock vigente de productos farmacéuticos afectos a la suspensión junto con su estado (aprobado, en cuarentena, etc.), si aplica.

## 2. Decomiso - Destrucción:

Corresponde a la incautación o retención total de los productos farmacéuticos, previo inventario de ellos, los cuales serán trasladados al Instituto de Salud Pública, o bien, quedarán sellados en el establecimiento, para su posterior destrucción a cargo del patrocinador. Esta medida se podrá aplicar sobre aquellos productos que no cuenten con registro sanitario, a productos que cuenten con registro sanitario y se encuentren disponibles en establecimientos que posean o no autorización sanitaria, entre otros.

Para efectuar el decomiso, se pondrán dentro de bolsas plásticas o cajas los productos farmacéuticos y se cerrarán con sellos, debiendo registrar el número de los sellos en el acta. Si el decomiso es trasladado al Instituto, deberán almacenarse conforme al instructivo interno respectivo.

La aplicación de una medida sanitaria en terreno requiere siempre la confirmación de la Jefatura de la Sección Estudios Clínicos, esto puede efectuarse vía telefónica.

12.3 Después de levantar el acta de inspección en el centro de investigación, los pasos administrativos a seguir son: En caso de existir hallazgos tipo 1 (medidas sanitarias) y/o tipo 2 (sumario sanitario), indicar que será enviado por parte del Instituto un Oficio de Notificación de Hallazgos al Comité Ético Científico respectivo, informándole los hallazgos detectados (y su resolución si corresponde), con copia a la Oficina de Bioética del Ministerio de Salud y al Director del centro en que es realizado el ensayo clínico.

En el caso de los hallazgos tipo 3, no se emite ningún oficio ordinario, y se solicita responder vía sistema electrónico GICONA, por medio de una carta con un Plan de Acciones Correctivas y Preventivas firmada por el representante en Chile del patrocinador, a la cual deberán adjuntarse las evidencias de implementación (si aplica), en el plazo indicado en el Acta de Inspección. El no cumplimiento de este plazo será elevado a un incumplimiento tipo 2. En esta respuesta pueden indicarse también las acciones tomadas frente a los hallazgos tipo 1 y/o 2.

12.4 La carta con el Plan de Acciones Correctivas y Preventivas, y sus anexos, en respuesta al Acta de Inspección, enviada a través de la plataforma GICONA, será revisada y analizada en su contenido y plazo. Si la respuesta cumple con las exigencias y la normativa vigente, se emitirá un correo electrónico señalando la recepción satisfactoria de dicha respuesta, dirigido al solicitante.

Si la respuesta es incompleta o insatisfactoria, se enviará correo electrónico al solicitante, señalando la recepción no satisfactoria de ésta, pudiendo iniciarse un proceso de sumario sanitario o una nueva visita inspectiva para constatación. En casos específicos a juicio de los inspectores, se podrá pedir completar la información de la respuesta en 5 días hábiles, la cual deberá ser enviada a través de la plataforma GICONA. En caso de no ser satisfactoria la respuesta, se seguirá el procedimiento descrito anteriormente.

En el caso que el solicitante (representante del patrocinador en el país) haga omisión de lo requerido en acta inspectiva, o los incumplimientos hayan sido clasificados como tipo 1 o tipo 2, se debe revisar en conjunto en reunión de la Sección Estudios Clínicos la decisión de cancelación de la autorización de importación o fabricación y uso provisional de producto farmacéutico de investigación, que puede implicar la adecuada recolección, destrucción o desnaturalización, cuando así lo determine el Instituto, de las unidades del producto farmacéutico, que se encuentren almacenadas en las dependencias del Patrocinador y/o CRO, en los Centros de Investigación y de aquellas distribuidas, dependiendo de la gravedad de la infracción.

Se podrá aplicar cuando se compruebe la ocurrencia de:

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

-Incumplimiento de los deberes de confidencialidad respecto de los datos

personales a los cuales haya tenido acceso con ocasión de la ejecución de un protocolo.

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

La cancelación de una autorización de uso provisional deberá ser determinada por el Instituto mediante una resolución fundada, emitida por el Subdepartamento de Registros y Autorizaciones Sanitarias, adjuntando los antecedentes correspondientes (ej: copia de actas), la cual será notificada al Patrocinador y/o CRO/OIC, correspondiente, al Presidente del CEC respectivo y al Director del o de los Establecimientos donde se ejecute el ensayo clínico.

#### BIBLIOGRAFÍA.

1. Buenas Prácticas Clínicas, Documento de las Américas, República Dominicana 2005, OPS/OMS.
2. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (WMA). Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, versión 59a Asamblea General de la WMA, Seúl, octubre de 2008.
3. Directiva 2001/20/EC de la Unión Europea, por el que se regulan ensayos clínicos con medicamentos.
4. Disposición 6677/10. Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica. ANMAT, Argentina.
5. Guía Tripartita Armonizada de la Conferencia Internacional de Armonización. Lineamientos para la Buena Práctica Clínica, 10 de junio de 1996.
6. International ethical guidelines for biomedical research involving human research subjects, 1993. Geneva: CIOMS.
7. Investigación clínica farmacológica en pediatría: Consentimiento informado y asentimiento, ¿Qué lugar tiene la voluntad del paciente pediátrico? Arch.argent.pediatr 2005; 103(2) / 135. Dres. Patricia C. Cardoso y Pablo D. Calabró.
8. La Conducta en los ensayos clínicos; Federación Mundial de Hemofilia, Serie de Artículos Ocasionales, (3) julio 2001 www.wfh.org. Erik Berntorp, MD, PhD.
9. Real decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se Regulan los Ensayos Clínicos con Medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, España.
10. Resolución exenta 292/2014: Fija texto refundido de la resolución que determina estructura del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos y delega sus facultades.
11. Resolución 441/2012: Establece y actualiza el proceso de notificación de eventos adversos ocurridos en ensayos clínicos que se desarrollan en Chile.
12. Revisión de Ensayos Clínicos: Una guía para el Comité de Ética, marzo de 2010. Dr. Johan PE Karlberg.
13. Guía de Farmacología Clínica para la República Argentina, Primera edición, 2007. Río de Janeiro.
14. Procedimiento Fiscalización PR-100.00-016, Versión 4, 28/10/2016, Sistema de Gestión Integrado, Instituto de Salud Pública de Chile."

Dos. Derógase la resolución exenta N° 405, de 5 de febrero de 2015, que Actualiza Guía de Inspección de Estudios Clínicos Farmacológicos del Instituto de Salud Pública de Chile.

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