

MINISTERIO DE SALUD Y DEPORTES
DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍA EN SALUD

NORMA PARA ESTUDIOS CLÍNICOS

BOLIVIA

PRESENTACIÓN

En el contexto de la Política Nacional de Medicamentos, que establece la elaboración de la normativa para el desarrollo de estudios clínicos y apoyo a la investigación científica sobre el uso de plantas medicinales, es necesario definir claramente las normas y procedimientos para el desarrollo de estudios clínicos dentro de un marco legal y ético, a fin de que sean respetados no solo los principios básicos contemplados en la Declaración de Helsinki sino fundamentalmente los derechos de cada persona que sea parte de tales estudios.

El presente documento contiene las pautas normativas para la elaboración de protocolos para estudios clínicos, postulados éticos, modelo de consentimiento informado, autorización de estudios clínicos, conformación de comités y normas de Buenas Prácticas Clínicas.

El Ministerio de Salud y Deportes a través de la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud, presenta esta edición de la Norma para Estudios Clínicos con la seguridad de que los profesionales médicos cumplirán estrictamente la misma a fin de respetar los derechos de cada individuo y así poder contribuir mediante la investigación biomédica en beneficio de la salud de la población boliviana.

Dr. Alvaro Muñoz Reyes Navarro
Ministro de Salud y Deportes

TABLA DE CONTENIDO

TITULO I

CONSIDERACIONES GENERALES Y PRINCIPIOS BÁSICOS	1
CAPITULO 1 AMBITO DE APLICACIÓN	1
CAPITULO 2 DEFINICIONES	1
CAPITULO 3 EXCLUYENTE DE LA NORMA	3
CAPITULO 4 RESPETO A POSTULADOS ÉTICOS	3
CAPITULO 5 PROTOCOLIZACIÓN DE UN ESTUDIO CLÍNICO	4
CAPITULO 6 PRODUCTO EN FASE DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (PEI)	5
CAPITULO 7 SUJETOS DEL ESTUDIO	6
CAPITULO 8 CONSENTIMIENTO INFORMADO	7
CAPITULO 9 DEL SEGURO DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO	7
CAPITULO 10 PROMOTOR	8
CAPITULO 11 MONITOR	9
CAPITULO 12 INVESTIGADOR	10
CAPITULO 13 NORMAS DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS	11
CAPITULO 14 MUESTRAS PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA	11
CAPITULO 15 REACCIONES ADVERSAS	12
CAPITULO 16 ASPECTOS ECONÓMICOS	12
CAPITULO 17 ARCHIVO DE LA DOCUMENTACIÓN DEL ESTUDIO	13
CAPITULO 18 PUBLICACIONES	13
CAPITULO 19 USO COMPASIVO	14

TITULO II

DE LA INTERVENCIÓN ADMINISTRATIVA SOBRE ESTUDIOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS	14
CAPITULO 20 AUTORIZACIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS	14
CAPITULO 21 AUTORIZACIÓN PREVIA DE ESTUDIOS CLÍNICOS	15
CAPITULO 22 PROCEDIMIENTO ABREVIADO DE AUTORIZACIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS	16
CAPITULO 23 CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN	16
CAPITULO 24 DENEGACIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS	16
CAPITULO 25 MODIFICACIONES A LOS PROTOCOLOS DE ESTUDIOS CLÍNICOS AUTORIZADOS	17
CAPITULO 26 SUSPENSIÓN DE UN ESTUDIO CLÍNICO AUTORIZADO	17
CAPITULO 27 INFORME FINAL DEL ESTUDIO CLÍNICO	18
CAPITULO 28 IMPORTACIÓN DE PRODUCTOS PARA ESTUDIOS CLÍNICOS	18
CAPITULO 29 CONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO TRAS LA FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO	18
CAPITULO 30 AUTORIZACIÓN DE UN PRODUCTO EN FASE DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (PEI)	18
CAPITULO 31 RENOVACIÓN DE LA CALIFICACIÓN DE PRODUCTO EN FASE DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	19
CAPITULO 32 SUSPENSIÓN DE LA CALIFICACIÓN DE UN PRODUCTO EN FASE DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	19
CAPITULO 33 AUTORIZACIÓN DE CENTROS PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS SIN FINALIDAD TERAPÉUTICA	19

TITULO III		
DE LOS COMITÉS ETICOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA		20
CAPITULO 34	ACREDITACIÓN DEL COMITÉ ETICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	20
CAPITULO 35	REQUISITOS MÍNIMOS PARA LA ACREDITACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	20
CAPITULO 36	ÁMBITO DE ACTUACIÓN Y SISTEMA DE ELECCIÓN DE MIEMBROS	20
CAPITULO 37	FUNCIONES DEL COMITÉ ETICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	21
CAPITULO 38	NORMAS GENERALES DE FUNCIONAMIENTO DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	21
TITULO IV		
DEL CUMPLIMIENTO DE LAS NORMAS DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS Y DE LAS INSPECCIONES DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS		22
CAPITULO 39	CUMPLIMIENTO DE LAS NORMAS DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS	22
CAPITULO 40	PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTÁNDAR (POE)	22
CAPITULO 41	INSPECCIONES POR LAS AUTORIDADES SANITARIAS	23
CAPITULO 42	PROCEDIMIENTO DE LAS INSPECCIONES	23
CAPITULO 43	DISPOSICIONES ADICIONALES	24
ANEXOS		
ANEXO 1	ESTRUCTURACIÓN Y CONTENIDO DE UN PROTOCOLO DE ESTUDIO CLÍNICO CON MEDICAMENTOS	25
ANEXO 2A	SOLICITUD DE ESTUDIO CLÍNICO CON MEDICAMENTOS	29
ANEXO 2B	MODIFICACIÓN/ANULACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO AUTORIZADO CON MEDICAMENTOS	30
ANEXO 3	COMPROMISO DEL INVESTIGADOR	31
ANEXO 4	INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	32
ANEXO 5	CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO	33
ANEXO 6	CONSENTIMIENTO INFORMADO	34
ANEXO 7	ESTRUCTURACIÓN Y DOCUMENTACIÓN DE UN PRODUCTO EN FASE DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	36
ANEXO 8	NOTIFICACIÓN VOLUNTARIA DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (Form. - 020)	38
ANEXO 9	DECLARACIÓN DE HELSINKI (OPS/OMS)	39
ANEXO 10	GUÍA PARA REALIZAR UN PROTOCOLO DE ENSAYOS CLÍNICOS CON PRODUCTOS HERBARIOS	41
ANEXO 11	GLOSARIO	46

NORMA PARA ESTUDIOS CLÍNICOS

TITULO I CONSIDERACIONES GENERALES Y PRINCIPIOS BÁSICOS

CAPITULO 1 ÁMBITO DE APLICACIÓN

Artículo 1. Esta norma se refiere a todos los estudios clínicos con medicamentos o productos en fase de investigación clínica que se realicen en Bolivia, incluyendo radiofármacos, hemoderivados, alérgenos, plantas medicinales y todas aquellas sustancias consideradas como medicamentos en la Ley del Medicamento 1737 y su Decreto Supremo Reglamentario 25235.

Artículo 2. Debe ser de aplicación obligatoria por parte del Ministerio de Salud y Deportes, a través de la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud, así como por personas o entidades que lo requieran.

CAPITULO 2 DEFINICIONES

Artículo 3. Todos los estudios clínicos definidos a continuación deberán cumplir con la norma: Definición de estudio clínico con medicamentos.

1. Se considerará estudio clínico toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su aplicación a seres humanos, orientada hacia alguno de los siguientes fines:
 - a) Poner de manifiesto sus efectos farmacocinéticos y/o farmacodinámicos o recoger datos referentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano.
 - b) Establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada.
 - c) Conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad.
2. Se considerará evaluación experimental aquel estudio en el que los sujetos sean asignados a uno u otro grupo de intervención terapéutica de forma aleatoria, o bien se condicione, directa o indirectamente, el proceso de prescripción médica habitual.
3. Se considerará evaluación experimental aquel estudio en que se utilice una sustancia no autorizada como especialidad farmacéutica o bien se utilice una especialidad farmacéutica en condiciones de uso distinto de las autorizadas.

Tipos de estudios clínicos según sus objetivos.

De acuerdo con los objetivos perseguidos y la información disponible se distinguen los siguientes tipos de estudios clínicos en el desarrollo de un fármaco:

- 1. Estudios clínicos en Fase I:** constituyen el primer paso en la investigación de una sustancia o medicamento nuevo en el hombre. Son estudios de farmacocinética y farmacodinámica que proporcionarán información preliminar sobre el efecto y la seguridad del producto en

sujetos sanos o en algunos casos en pacientes, y orientarán la pauta de administración más apropiada para estudios posteriores.

2. **Estudios clínicos en Fase II:** representan el segundo estadio en la evaluación de una nueva sustancia o medicamento en el ser humano. Se realizan en pacientes que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés. Tienen como objetivo: proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto, establecer la relación dosis-respuesta del mismo, conocer las variables empleadas para medir eficacia y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la fase I. Por lo general, estos estudios clínicos serán controlados y con asignación aleatoria a los tratamientos.
3. **Estudios clínicos en Fase III:** son estudios clínicos destinados a evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada. Se realizan en una muestra de pacientes más amplia que en la fase anterior y representativa de la población general a la que iría destinado el medicamento. Estos estudios serán preferentemente controlados y aleatorizados.
4. **Estudios clínicos en Fase IV:** son estudios clínicos que se realizan con un medicamento después de su comercialización. Estos estudios podrán ser similares a los descritos en las fases I, II y III si estudian algún aspecto aún no valorado o condiciones de uso distintas de las autorizadas, como podría ser una nueva indicación. Estos estudios serán preferentemente controlados y aleatorizados.

Tipos de estudios clínicos según el número de centros participantes.

1. **Estudio clínico unicéntrico:** es aquel realizado por un solo investigador o equipo de investigación en un centro hospitalario o extrahospitalario.
2. **Estudio clínico multicéntrico:** es aquel realizado en dos o más centros con un mismo protocolo y un coordinador que se encargará del procesamiento de todos los datos y del análisis de los resultados.

Tipos de estudios clínicos en función de su metodología.

1. **Estudio clínico controlado:** es el que realiza una comparación con un grupo control o testigo. El estudio clínico controlado aleatorizado incluye al menos dos grupos de voluntarios enfermos o sanos, cuya asignación a un tratamiento experimental o control se realiza al azar de forma que ni el sujeto ni el médico responsable de su selección o tratamiento puedan influir en su asignación. Tanto la selección de sujetos como los períodos de tratamiento y seguimiento han de tener lugar simultáneamente en todos los grupos. En la gran mayoría de los casos es la única forma científicamente válida para evaluar la eficacia y seguridad de una intervención terapéutica. Estos estudios pueden ser:
 - a) **Estudio clínico con grupos cruzados:** estudio clínico en el que los tratamientos experimental y control son administrados a cada individuo en períodos sucesivos que han sido determinados aleatoriamente, lo que permite a cada sujeto ser su propio control.

b) Estudio clínico con grupos paralelos: estudio clínico en el cual uno o varios grupos de sujetos son asignados a recibir el tratamiento experimental al mismo tiempo que otro grupo recibe el tratamiento control.

c) Estudio clínico secuencial: es aquel en el que poniendo a prueba una hipótesis específica, el número de sujetos no está prefijado de antemano, sino que depende de los resultados que se van obteniendo a lo largo del mismo.

2. Estudio clínico no controlado: es el que no realiza una comparación con un grupo control o testigo.

Tipos de estudios clínicos según su grado de enmascaramiento.

Según las medidas que se tomen para evitar la subjetividad de los resultados se distinguen los siguientes tipos de estudios clínicos:

- 1. Abierto o no ciego:** son aquellos estudios en los que tanto el sujeto como el investigador conocen el grupo de tratamiento al que el sujeto ha sido asignado.
- 2. Simple ciego:** son aquellos estudios en los que el sujeto desconoce el grupo de tratamiento al que pertenece.
- 3. Doble ciego:** son aquellos estudios en los que tanto el sujeto como el investigador desconocen la asignación a los grupos de tratamiento.
- 4. Evaluación ciega por terceros:** a estos estudios clínicos se recurre, para evaluar la respuesta, a una tercera persona que desconoce el tratamiento que está recibiendo cada sujeto.

Estudio clínico piloto:

Es aquel que se realiza como paso previo a otros estudios más amplios con el fin de conocer datos que permitan un diseño más adecuado, establecer su viabilidad, así como determinar el tamaño de la muestra para posteriores estudios. Debe especificarse, siempre que proceda, esta característica.

CAPITULO 3 EXCLUYENTE DE LA NORMA

Artículo 4. No se considerará estudio clínico la administración de la sustancia o medicamento a un solo paciente en el ámbito de la práctica médica habitual con el único propósito de conseguir un beneficio para el mismo, de acuerdo con lo previsto en el capítulo 19 de esta norma, referente al uso compasivo de medicamentos. La práctica médica y la libertad profesional de prescripción del médico no ampararán, en ningún caso, estudios clínicos no autorizados, ni la utilización de remedios secretos o no declarados a la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud.

CAPITULO 4 RESPETO A POSTULADOS ÉTICOS

Artículo 5. Todos los estudios clínicos deben contar, antes de poder ser realizados, con el informe previo del correspondiente Comité Ético de Investigación Clínica (CE).

Artículo 6. Los estudios clínicos se realizarán en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica

con seres humanos, siguiéndose a estos efectos los contenidos en la declaración de Helsinki y sucesivas actualizaciones. Se obtendrá y documentará el consentimiento informado, libremente expresado, de cada uno de los sujetos del estudio antes de su inclusión, en los términos señalados en el capítulo 8 de la presente norma.

Artículo 7. Sólo se podrán realizar estudios clínicos cuando se cumplan todos los principios siguientes:

- a) Los datos pre clínicos sobre el producto en estudio sean razonablemente suficientes para garantizar que los riesgos para el sujeto en quien se realiza el estudio, son admisibles.
- b) El estudio se base en los conocimientos actuales disponibles, la información buscada suponga un avance en el conocimiento científico sobre el ser humano o para mejorar su estado de salud y su diseño minimice los riesgos para los sujetos participantes en el mismo.
- c) La importancia de la información buscada justifique el riesgo al que se exponen los sujetos participantes en el estudio clínico.

CAPITULO 5 PROTOCOLIZACIÓN DE UN ESTUDIO CLÍNICO

Artículo 8. Las características de un estudio clínico deben estar íntegramente definidas en un protocolo y la realización del estudio se debe ajustar al contenido del protocolo autorizado.

Artículo 9. Se define como protocolo el documento que establece la razón de ser del estudio, sus objetivos, diseño, metodología y análisis previsto de sus resultados así como las condiciones bajo las que se realizará y desarrollará el estudio.

Artículo 10. Todo protocolo de estudio clínico debe estar redactado en español e incluir los siguientes acápites básicos:

1. Resumen.
2. Índice.
3. Información general.
4. Justificación y objetivos.
5. Tipo de estudio clínico y diseño del mismo.
6. Análisis estadístico.
7. Selección de los sujetos.
8. Descripción del tratamiento.
9. Desarrollo del estudio y evaluación de la respuesta.
10. Reacciones adversas.
11. Aspectos éticos.
12. Consideraciones prácticas.

Anexo I. Cuaderno de recolección de datos.

Anexo II. Manual del investigador.

Anexo III. Procedimientos operativos estándar (procedimientos normalizados de trabajo)

Anexo IV. Memoria analítica de las muestras a utilizar.

El contenido de cada uno de estos acápites queda descrito a título orientativo en el anexo 1 de esta norma.

Artículo 11. La base para la conducción de los estudios clínicos esta fundada en la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano en consideración a la aplicación de la Constitución Política del Estado y de la Declaración de Helsinki.

CAPITULO 6 PRODUCTO EN FASE DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (PEI)

Artículo 12. Se denomina producto en fase de investigación clínica aquel que ha sido calificado como tal por la Comisión Farmacológica Nacional y se destina únicamente a ser utilizado, por expertos calificados por su formación científica y experiencia para la investigación en personas, para valorar su seguridad y eficacia.

Artículo 13. La calificación de productos en fase de investigación clínica se otorgará mediante Resolución de la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud previa decisión de la Comisión Farmacológica Nacional, en la que se enumerarán las indicaciones concretas que pueden ser objeto de investigación clínica y con las limitaciones, plazos, condiciones, requisitos y garantías que, en su caso, se establezcan. Contra esta Resolución podrá interponerse recurso ordinario de oposición en el plazo de un mes ante la Comisión Farmacológica Nacional, a través de la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud.

Artículo 14. Deben obtener la calificación de producto en fase de investigación clínica antes de poder ser utilizados en investigación clínica las entidades químicas o biológicas que no sean principio activo de especialidades farmacéuticas registradas en Bolivia.

Artículo 15. Para obtener la calificación de producto en fase de investigación clínica se debe garantizar la calidad del producto y que éste sea apto para la investigación clínica en las indicaciones propuestas mediante los estudios preclínicos necesarios para establecer su perfil farmacológico y toxicológico. Si la fase de investigación lo justifica serán necesarios además datos de estudios clínicos previos.

Artículo 16. La calificación de producto en fase de investigación clínica tendrá una validez de dos años, salvo que en la resolución se indique otro plazo menor y sin perjuicio de su ulterior renovación o prórroga.

Artículo 17. La extensión de la información requerida dependerá del plan de investigación propuesto, de la novedad del producto, de los riesgos previsibles y de los conocimientos previos sobre el producto o la indicación en estudio.

Artículo 18. La documentación que avala la autorización del producto en fase de investigación clínica se concibe como una información científica que debe actualizarse en forma periódica sobre la base de los hallazgos preclínicos y clínicos obtenidos en cada fase del programa de investigación propuesto. En cualquier momento, la documentación que obra en poder de la Comisión Farmacológica Nacional, dependiente de la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud del Ministerio de Salud y Deportes será suficiente para justificar cada estudio clínico propuesto.

Artículo 19. El contenido de la documentación presentada para la solicitud de producto en fase de investigación clínica será tratado de forma confidencial, sin perjuicio de que la información resultante como necesaria sea utilizada para las actuaciones propias de inspecciones por parte de la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud del Ministerio de Salud y Deportes.

CAPITULO 7 SUJETOS DEL ESTUDIO

Artículo 20. Es sujeto del estudio la persona sana o enferma que participa en un estudio clínico, después de haber otorgado libremente su consentimiento informado. En los estudios clínicos, sin beneficio directo para la salud de los voluntarios participantes, el riesgo que estos sujetos asuman, estará justificado en razón del beneficio esperado para la colectividad.

Artículo 21. En menores de edad e incapacitados y en personas con la autonomía o competencia disminuida para dar su consentimiento, sólo podrán realizarse estudios de interés para su salud particular cuando no puedan ser efectuados en sujetos no afectados por estas condiciones especiales, debido a que la patología en estudio sea la propia de aquéllos. En estos casos, el consentimiento se obtendrá de la forma que se indica en el artículo 31 de la presente norma.

Artículo 22. No obstante, en los sujetos referidos en el artículo anterior podrán realizarse estudios sin fines terapéuticos para el paciente si el Comité Ético de Investigación Clínica determina que se cumple todo lo siguiente:

- a) La adopción de las medidas necesarias que garanticen que el riesgo sea mínimo.
- b) Las experiencias a que van a ser sometidos son equivalentes a las que corresponden a su situación médica, psicológica, social o educacional.
- c) Del estudio se obtendrán conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación objeto de investigación, de vital importancia para entenderla, paliarla o curarla.
- d) Estos conocimientos no pueden ser obtenidos de otro modo.
- e) Existen garantías sobre la correcta obtención del consentimiento informado de acuerdo con lo contemplado en el capítulo 8 de la presente norma.

Artículos 23. En mujeres gestantes o en período de lactancia sólo se podrán realizar estudios clínicos sin finalidad terapéutica cuando el Comité Ético de Investigación Clínica concluya que no suponen ningún riesgo previsible para su salud ni para la del feto o niño(a) y que se obtendrán conocimientos útiles y relevantes sobre el embarazo o la lactancia.

Artículo 24. Los sujetos participantes en estudios sin interés terapéutico particular recibirán del promotor la compensación pactada por las molestias sufridas. La cuantía de la compensación económica estará en relación con las características del estudio, pero en ningún caso será tan elevada como para inducir a un sujeto a participar por motivos distintos del interés por el avance científico. En los casos extraordinarios de investigaciones sin fines terapéuticos en menores e incapacitados o personas con la competencia o autonomía disminuida, se tomarán las medidas necesarias para evitar la posible explotación de estos sujetos.

Artículo 25. La contraprestación que se hubiere pactado por el sometimiento voluntario se reducirá equitativamente según la participación del sujeto en la experimentación, en el supuesto de que éste desista.

Artículo 26. Todas las partes implicadas en un estudio clínico guardarán la más estricta confidencialidad de forma que no se viole la intimidad personal ni familiar de los sujetos participantes en el mismo. Asimismo deberán tomarse las medidas apropiadas para evitar el acceso de personas no autorizadas a los datos del estudio.

CAPITULO 8 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Artículo 27. Es imprescindible que el sujeto otorgue libremente su consentimiento informado antes de poder ser incluido en un estudio clínico.

Artículo 28. Todas las personas implicadas en un estudio clínico deben evitar cualquier influencia sobre el sujeto participante en el estudio.

Artículo 29. El consentimiento informado es el procedimiento que garantiza que el sujeto ha expresado voluntariamente su intención de participar en el estudio clínico, después de haber comprendido la información que se le ha dado acerca de los objetivos del estudio, beneficios, incomodidades y riesgos previstos, alternativas posibles, derechos y responsabilidades, tal como se recoge en el anexo 6, punto 1. El documento de consentimiento informado (anexo 6, puntos 2 ó 3) acredita que dicho consentimiento ha sido otorgado.

Artículo 30. El sujeto expresará su consentimiento preferiblemente por escrito (anexo 6, punto 2) o, en su defecto, de forma oral ante testigos independientes del equipo investigador que lo declararán por escrito bajo su responsabilidad (anexo 6, punto 3). En aquellos estudios sin interés terapéutico particular para el sujeto, su consentimiento constará necesariamente por escrito.

Artículo 31. En los casos de sujetos menores de edad e incapacitados, el consentimiento lo otorgará siempre por escrito su representante legal (anexo 6, punto 4), tras haber recibido y entendido la información mencionada. Cuando las condiciones del sujeto lo permitan y en todo caso, cuando el menor tenga doce o más años, deberá prestar además su consentimiento (anexo 6, punto 2) para participar en el estudio, después de haberle dado toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento. El consentimiento del representante legal y del menor, en su caso, será puesto en conocimiento del Ministerio Público, previamente a la realización del estudio.

Artículo 32. En el caso excepcional en que por la urgencia de la aplicación del tratamiento no fuera posible disponer del consentimiento del sujeto o de su representante legal en el momento de su inclusión en el estudio clínico, este hecho será informado al Comité Ético de Investigación Clínica y al promotor por el investigador, explicando las razones que han dado lugar al mismo. En cualquier caso, esta situación estará prevista en el protocolo del estudio clínico aprobado por el correspondiente Comité Ético de Investigación Clínica y únicamente procederá cuando tenga un específico interés terapéutico particular para el paciente. El sujeto o su representante legal serán informados en cuanto sea posible y otorgará su consentimiento para continuar en el estudio si procediera. Esta circunstancia excepcional sólo podrá aplicarse a estudios clínicos con interés terapéutico particular para el paciente.

Artículo 33. El sujeto participante en un estudio clínico o su representante podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin expresión de causa y sin que por ello se derive para él responsabilidad ni perjuicio alguno.

CAPITULO 9 DEL SEGURO DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO

Artículo 34. La iniciación de un estudio clínico con productos en fase de investigación clínica o para nuevas indicaciones de medicamentos ya autorizados o cuando no exista interés

terapéutico para el sujeto del estudio, sólo podrá realizarse si previamente se ha concertado un seguro que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del mismo pudieran resultar para la persona en que hubiere de realizarse.

Artículo 35. El promotor del estudio es el responsable de la contratación de dicho seguro de responsabilidad civil y éste cubrirá las responsabilidades del promotor, del investigador y sus colaboradores y del titular del hospital o centro donde el estudio se realice.

Artículo 36. Cuando por cualquier circunstancia el seguro no cubra enteramente los daños, el promotor del estudio clínico, el investigador principal y el titular del hospital o centro donde se realice el estudio, son solidariamente responsables, sin necesidad de que medie culpa, del daño que en su salud sufra el sujeto sometido al estudio clínico, así como de los perjuicios económicos que de dicho daño directamente se deriven, siempre y cuando éste sea consecuencia del tratamiento con la sustancia o producto objeto del estudio o de las medidas terapéuticas o diagnósticas que se adopten durante la realización del mismo.

Artículo 37. Ni la autorización administrativa ni el informe del Comité Ético de Investigación Clínica eximirán de responsabilidad al promotor del estudio clínico, al investigador principal y sus colaboradores o al titular del hospital o centro donde se realice el estudio.

Artículo 38. Se presume, salvo prueba en contra, que los daños que afecten a la salud de la persona sujeta a estudio, durante la realización del mismo y en el año siguiente a la terminación del tratamiento, se han producido como consecuencia del estudio. Sin embargo, una vez concluido el año, el sujeto del estudio está obligado a probar el nexo entre el estudio y el daño producido.

Artículo 39. A los efectos del régimen de responsabilidad previsto en el presente artículo, se considerará objeto de resarcimiento todos los gastos derivados del deterioro en la salud del sujeto sometido al estudio, así como los perjuicios económicos que de dicho deterioro directamente se deriven, siempre que éste sea consecuencia del sometimiento al estudio clínico. No será objeto de resarcimiento bajo el régimen de responsabilidad previsto en el presente artículo, el daño que en su salud sufra el sujeto sometido al estudio cuando éste sea inherente a la patología objeto de estudio, o se incluya dentro de los efectos secundarios propios de la medicación prescrita para dicha patología, así como de la evolución propia de su enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento.

Artículo 40. El importe mínimo que en concepto de responsabilidad civil estará asegurado por un monto fijado por el promotor y una compañía aseguradora por sujeto sometido a estudio clínico, en concepto de indemnización.

En caso de que dicha indemnización se fije como renta anual constante o creciente, el límite de cobertura de dicho seguro será fijado por el promotor de la investigación y compañía aseguradora. Se autoriza al Ministro de Salud y Deportes para revisar los límites anteriormente establecidos.

CAPITULO 10 PROMOTOR

Artículo 41. Es promotor del estudio clínico la persona física o jurídica que tiene interés en su realización, firma las solicitudes de autorización dirigidas al Comité Ético de Investigación Clínica y a la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud del Ministerio de Salud y

Deportes y se responsabiliza de él, incluyendo su organización, comienzo, financiamiento y finalización.

Artículo 42. Las obligaciones del promotor son las siguientes:

- a) Establecer procedimientos operativos estándar (Procedimientos normatizados de trabajo).
- b) Firmar junto con el investigador el protocolo y cualquier modificación del mismo.
- c) Seleccionar al investigador más adecuado según su calificación y medios disponibles y asegurarse de que éste llevará a cabo el estudio tal como está especificado en el protocolo.
- d) Proporcionar toda la información básica y clínica disponible del producto en investigación y actualizar la misma a lo largo del estudio.
- e) Solicitar el informe del estudio por parte del Comité Ético de Investigación Clínica y la autorización de la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud del Ministerio de Salud y Deportes e informarles o solicitar su autorización, según proceda, en caso de modificaciones, violaciones del protocolo o interrupción del estudio y las razones para ello.
- f) Suministrar el medicamento que se va a investigar, garantizar que se han cumplido las normas de Buenas Prácticas de Manufactura y que las muestras están adecuadamente envasadas y etiquetadas. También es responsable de la conservación de muestras y sus protocolos de fabricación y control, del registro de las muestras entregadas y de asegurarse que en el centro donde se realiza el estudio existirá un procedimiento correcto de manejo, conservación y uso de dichas muestras.
- g) Designar el monitor que vigilará la marcha del estudio.
- h) Comunicar a la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud y al Comité Ético de Investigación Clínica involucrados en el estudio:
 - 1. Todas las reacciones adversas graves e inesperadas que puedan estar relacionados con los tratamientos en investigación, ocurridos dentro o fuera del país.
 - 2. Cualquier información derivada de estudios realizados en animales, que sugiera un riesgo significativo para los seres humanos, incluyendo cualquier hallazgo de teratogenicidad o carcinogenicidad. El promotor junto con el investigador tomarán las medidas necesarias para la protección de los sujetos del estudio.
- i) Proporcionar al investigador y al Comité Ético de Investigación Clínica cuando proceda, cualquier información de importancia inmediata a la que tenga acceso durante el estudio.
- j) Proporcionar compensación económica a los sujetos en caso de lesión o muerte relacionadas con el estudio. Proporcionar al investigador cobertura legal y económica en estos casos excepto cuando la lesión sea consecuencia de negligencia o mala práctica del investigador.
- k) Acordar con el investigador las obligaciones en cuanto a procesamiento de datos, elaboración de informes y publicación de resultados. En cualquier caso, el promotor es responsable de elaborar los informes finales o parciales del estudio y comunicarlos a la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud del Ministerio de Salud y Deportes, con conocimiento y aceptación del investigador.

CAPITULO 11 MONITOR

Artículo 43. Es monitor del estudio clínico el profesional capacitado con la necesaria competencia clínica elegido por el promotor, que se encarga del seguimiento directo de la realización del estudio. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal cuando estas condiciones no concurren en la misma persona.

Artículo 44. Las obligaciones del monitor son las siguientes:

- a) Trabajar de acuerdo con los procedimientos operativos estándar del promotor, visitar al investigador antes, durante y después del estudio para comprobar el cumplimiento del protocolo, garantizar que los datos son registrados de forma correcta y completa, así como asegurarse de que se ha obtenido el consentimiento informado de todos los sujetos antes de su inclusión en el estudio.
- b) Cerciorarse de que los investigadores y el centro donde se realizará la investigación son adecuados para este propósito.
- c) Asegurarse de que tanto el investigador principal como sus colaboradores han sido informados adecuadamente y garantizar en todo momento una comunicación rápida entre investigador y promotor.
- d) Comprobar que el almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los medicamentos en investigación es seguro y adecuado.
- e) Remitir al promotor informes de las visitas de monitorización y de todos los contactos relevantes con el investigador.

CAPITULO 12 INVESTIGADOR

Artículo 45. El investigador principal es quien dirige la realización práctica del estudio y firma junto con el promotor la solicitud, corresponsabilizándose con él.

Artículo 46. Solamente podrá actuar como investigador principal un profesional en salud suficientemente calificado para evaluar la respuesta a la sustancia o medicamento objeto de estudio, con experiencia en investigación y en el área clínica del estudio propuesto y con reconocidos criterios de ética e integridad profesional.

Artículo 47. En todo caso, los estudios clínicos en humanos se realizarán bajo la vigilancia de un médico con la necesaria competencia clínica.

Artículo 48. Son obligaciones del investigador:

- a) Responsabilizarse de la realización del estudio clínico en conformidad con el Protocolo autorizado.
- b) Respetar las Buenas Prácticas Clínicas.
- c) Informar a los pacientes con el objeto de obtener el Consentimiento Informado debidamente firmado.
- d) Proponer y comunicar a la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud, al Comité Ético de Investigación Clínica, de docencia e investigación, y al promotor cualquier modificación al protocolo original.
- e) Archivar la información registrada antes, durante y después del estudio durante un plazo mínimo de dos años.
- f) Poner a disposición de la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud, del Comité Ético de Investigación Clínica, de Docencia e Investigación, del promotor y del monitor toda la información que le sea requerida por los mismos.
- g) Asegurar la confidencialidad de la información en las etapas de preparación, ejecución y finalización del estudio, así como de la identidad de las personas incorporadas al mismo.
- h) Tomar las medidas adecuadas en caso de reacciones adversas graves o inesperadas y poner inmediatamente en conocimiento de las mismas a la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud, al Comité Ético de Investigación Clínica, al promotor y al monitor, así como las autoridades del establecimiento de salud en el cual se lleva a cabo el estudio.

- i) Presentar una comunicación final (en un plazo no mayor a 180 días posteriores a la finalización del estudio) a la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud, al Comité Ético de Investigación Clínica y al promotor. En los estudios cuya duración sea mayor a 12 meses, se deberá presentar un informe cada seis meses.
- j) Mantener bajo custodia la totalidad del material utilizado en el estudio (medicamentos, especialidades medicinales, placebos, instrumentos, etc.) siendo responsable del uso correcto de los mismos.

CAPITULO 13 NORMAS DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

Artículo 49. Se adoptaran las emitidas por la International Council of Harmonization (ICH) basadas en las de la OMS, y son aquellas normas según las cuales los estudios clínicos son diseñados, realizados y comunicados de modo que se asegure que los datos son fiables y que se protegen los derechos y la integridad de los sujetos, manteniendo la confidencialidad de sus datos.

Artículo 50. Las normas de Buenas Prácticas Clínicas señalan las responsabilidades de los diferentes implicados en cada una de las fases de planificación y ejecución de un estudio clínico y requieren la existencia de unos procedimientos preestablecidos por escrito que se apliquen de forma sistemática en la organización, dirección, recolección de datos, documentación y verificación de los estudios clínicos (procedimientos operativos estándar).

CAPITULO 14 MUESTRAS PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Artículo 51. Las muestras de medicamentos o productos en fase de investigación clínica para utilización en estudios clínicos serán proporcionadas gratuitamente por el promotor. En situaciones especiales podrán autorizarse estudios en los que se contemplen otras vías de suministro. Todas las muestras sobrantes serán devueltas al promotor una vez finalizado el período de tratamiento del estudio clínico.

Artículo 52. El promotor a través del Director Técnico será responsable de las muestras de un estudio clínico y garantizarán la fabricación y adecuada calidad de las mismas según las normas de Buenas Prácticas de Manufactura. En caso de que las muestras sean productos de importación avalará la calidad de las mismas, debiendo para ello adoptar las verificaciones y controles adecuados. Asimismo remitirán a las autoridades competentes muestras de los productos que serán utilizados en el estudio clínico cuando le sean solicitadas.

Artículo 53. Las muestras para un estudio clínico irán envasadas y acondicionadas convenientemente. Su etiquetado o rotulación permitirá, en cualquier momento, su perfecta identificación. En la etiqueta constarán, como mínimo, los siguientes datos:

- a) Código del protocolo.
- b) Número de unidades y forma farmacéutica.
- c) Vía de administración.
- d) Nombre y dirección de la entidad farmacéutica elaboradora.
- e) Nombre del Director Técnico responsable.
- f) Número de lote.
- g) Fecha de caducidad.

- h) Condiciones especiales de conservación, si las hubiera.
- i) La inscripción «Muestra para investigación clínica».

Artículo 54. En los estudios de carácter doble ciego, el número de lote, el nombre y dirección de la entidad farmacéutica elaboradora y el nombre del Director técnico responsable de las muestras no se incluirán en la etiqueta, sino en el documento que contenga la identificación del tratamiento, con el fin de no romper la igualdad entre las muestras. Con este mismo fin, cuando difieran las fechas de caducidad o las condiciones de conservación de los productos en comparación, figurará en las etiquetas la más restrictiva de ellas.

Artículo 55. La distribución al investigador de las muestras para estudio se realizará a través del servicio de farmacia del hospital donde se realice la investigación. Dichos servicios acusarán recibo por escrito de la entrega de los productos y se responsabilizarán de su correcta conservación y dispensación; asimismo controlarán la medicación sobrante al final del estudio. Si el estudio se realiza en el medio extrahospitalario, las obligaciones fijadas en este punto serán asumidas por los servicios farmacéuticos de las estructuras de atención primaria o, en caso de no existir, por los servicios de farmacia de los hospitales de referencia y, de forma extraordinaria, por el investigador principal del estudio.

Artículo 56. El promotor conservará en el archivo principal del estudio los protocolos de fabricación y control de los lotes de productos fabricados para el estudio clínico.

Asimismo las muestras de cada lote se conservarán hasta doce meses después de la fecha de caducidad.

CAPITULO 15 REACCIONES ADVERSAS

Definiciones:

a) Reacción adversa: es cualquier efecto no deseable que ocurra a un sujeto durante un estudio clínico, relacionada con los productos en investigación.

Artículo 57. El investigador está obligado a notificar de forma inmediata al promotor del estudio todas las reacciones adversas. El promotor notificará a la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud del Ministerio de Salud y Deportes y al Comité Ético de Investigación Clínica involucrados en el estudio todos los acontecimientos que puedan estar relacionados con los tratamientos en investigación que hayan ocurrido tanto en Bolivia como en otros países, en el formulario de notificación recogido en el anexo 8 en los plazos que se establezcan.

CAPITULO 16 ASPECTOS ECONÓMICOS

Artículo 58. Todos los aspectos económicos relacionados con el estudio clínico quedarán reflejados en un contrato entre cada centro donde se vaya a realizar el estudio y el promotor. La Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud y el Ministerio de Salud y Deportes especificarán los requisitos comunes.

Artículo 59. En el contrato constará el presupuesto inicial del estudio especificando los costos indirectos que aplicará el centro, así como los costos directos extraordinarios, considerando como tales aquellos gastos ajenos a los que hubieran habido si el sujeto no hubiera participado

en el estudio, como análisis y exploraciones complementarias añadidas, cambios en la duración de la atención a los enfermos, reembolso por gastos a los pacientes, compra de aparatos y compensación para los sujetos del estudio e investigadores. También constarán los términos y plazos de los pagos, así como cualquier otra responsabilidad subsidiaria que contraigan ambas partes.

Artículo 60. El Comité Ético de Investigación Clínica podrá conocer el presupuesto del estudio y evaluará algunos de los contenidos de los presupuestos tales como las compensaciones para los sujetos participantes en el estudio.

CAPITULO 17 ARCHIVO DE LA DOCUMENTACIÓN DEL ESTUDIO

Artículo 61. El promotor del estudio es responsable del archivo de la documentación del estudio.

Artículo 62. El investigador se ocupará de que los códigos de identificación de los sujetos se conserven durante al menos quince años después de concluido o interrumpido el estudio.

Artículo 63. Los expedientes clínicos de los pacientes y demás datos originales se conservarán el máximo período de tiempo que permita el hospital, la institución o la consulta privada donde se haya realizado el estudio.

Artículo 64. El promotor o el propietario de los datos conservarán toda la restante documentación relativa al estudio durante el período de validez del medicamento. Estos documentos incluirán:

- a) El protocolo, incluyendo su justificación, objetivos, diseño estadístico y metodología del estudio, con las condiciones en las que se efectúe y gestione, así como los pormenores de los productos de investigación que se empleen.
- b) Los procedimientos operativos estándar.
- c) Todos los informes escritos sobre el protocolo y los procedimientos.
- d) El manual del investigador.
- e) El cuaderno de recolección de datos de cada sujeto.
- f) El informe final.
- g) El certificado de auditoria, cuando proceda.

Artículo 65. El promotor o el propietario subsiguiente conservarán el informe final hasta cinco años después de haberse agotado el plazo de validez del medicamento.

Artículo 66. Se documentará todo cambio que se produzca en la posesión de los datos.

Artículo 67. Todos los datos y documentos se pondrán a disposición de las autoridades competentes si éstas así lo solicitan.

Artículo 68. Se asegurará, en todo caso, la confidencialidad de los datos y documentos contenidos en el archivo.

CAPITULO 18 PUBLICACIONES

Artículo 69. La publicación de los estudios clínicos autorizados se podrá realizar en revistas científicas y con mención del Comité Ético de Investigación Clínica.

Artículo 70. Cuando se hagan públicos estudios y trabajos de investigación sobre medicamentos dirigidos a la comunidad científica, se harán constar los fondos obtenidos por el autor, por o para su realización y la fuente de financiamiento.

Artículo 71. Se mantendrá en todo momento el anonimato de los sujetos participantes en el estudio.

Artículo 72. Los resultados o conclusiones de los estudios clínicos se comunicarán prioritariamente en publicaciones científicas antes de ser divulgados al público no sanitario. No se darán a conocer de modo prematuro o sensacionalista procedimientos de eficacia todavía no determinada.

Artículo 73. La publicidad de productos en fase de investigación clínica está prohibida.

CAPITULO 19 USO COMPASIVO

Artículo 74. Se entiende como uso compasivo la utilización, en pacientes aislados y al margen de un estudio clínico, de productos en fase de investigación clínica, o también la utilización de especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, cuando el médico, bajo su exclusiva responsabilidad, considera indispensable su utilización.

Artículo 75. Para utilizar un medicamento bajo las condiciones de uso compasivo se requerirá el consentimiento informado por escrito del paciente o de su representante legal, un informe clínico en el que el médico justifique la necesidad de dicho tratamiento, la conformidad del Director del centro donde se vaya a aplicar el tratamiento y la autorización de la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud para cada caso concreto o según gravedad posterior.

Artículo 76. El médico encargado comunicará a la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud los resultados del tratamiento, así como las reacciones adversas que puedan ser debidas al mismo.

TITULO II DE LA INTERVENCIÓN ADMINISTRATIVA SOBRE ESTUDIOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS

CAPITULO 20 AUTORIZACIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS

Artículo 77. Los estudios clínicos con sustancias empleadas en medicamentos reconocidos por Ley (Nº 1737), para ser realizados en territorio nacional, deben ser autorizados por la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud del Ministerio de Salud y Deportes, además del informe previo del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) acreditado.

Artículo 78. La solicitud de autorización de un estudio clínico será formulada por el promotor del estudio (o representante autorizado) mediante solicitud dirigida a la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud del Ministerio de Salud y Deportes de acuerdo con el modelo que figura en el anexo 2A de esta norma. En caso de estudios con medicamentos registrados en Bolivia como especialidades farmacéuticas para condiciones distintas de las que fueron autorizadas, la solicitud se dirigirá al Comité Ético de Investigación Clínica, el cual trasladará la documentación a la Comisión Farmacológica Nacional del Ministerio de Salud y Deportes.

Artículo 79. La solicitud irá acompañada de la siguiente documentación:

- a) Protocolo del estudio (anexo 1).
- b) Compromiso del investigador (anexo 3).
- c) Informe de la realización y seguimiento del estudio por parte del Comité Ético de Investigación Clínica debidamente acreditado según proceda (anexo 4).
- d) Conformidad de la Dirección del centro en que se realizará el estudio (Dirección médica del hospital o Director-gerente de atención primaria) o, en su caso, de la Dirección de la institución sanitaria de que depende dicho centro (anexo 5).

Artículo 80. La Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud comunicará al promotor y a los Servicios Departamentales de Salud correspondientes la recepción del estudio y su posterior autorización expresa, cuando proceda.

Artículo 81. Cuando el investigador sea a la vez el promotor que solicita la realización de un estudio clínico con un preparado en trámite de registro o con un producto en fase de investigación clínica solicitado o concedido, podrá hacer referencia a la documentación presentada por el representante de dicho producto o solicitud de registro con una autorización expresa del mismo.

CAPITULO 21 AUTORIZACIÓN PREVIA DE ESTUDIOS CLÍNICOS

Artículo 82. Serán sometidos a un régimen de autorización previa por la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud a través de la Comisión Farmacológica Nacional:

- a) El primer estudio clínico con una sustancia calificada como producto en fase de investigación clínica. Cuando la solicitud de autorización de dicho estudio se realice conjuntamente con la solicitud de calificación de la sustancia en estudio como producto en fase de investigación clínica, la autorización del estudio se producirá en una sola acta con la calificación del producto.
- b) El primer estudio clínico de un promotor con un principio activo contenido en una especialidad farmacéutica registrada en Bolivia, que se refiera a una nueva indicación terapéutica.
- c) Estudios clínicos sin interés terapéutico para el sujeto que no estén incluidos en el plan de investigación de un producto en fase de investigación clínica autorizado, excepto los estudios de bioequivalencia con genéricos.

Artículo 83. El régimen de autorización previa requiere la autorización explícita del estudio por la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud que tendrá lugar en los plazos siguientes: a partir del día de entrada de la solicitud de autorización del estudio clínico en el Ministerio de Salud y Deportes, la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud dispondrá de un plazo

de sesenta días calendario para hacer las comprobaciones y observaciones correspondientes, solicitar la información pertinente o autorizar o denegar el estudio clínico. A partir del día de entrada de la última información solicitada, la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud dispondrá de treinta días calendario para pronunciarse.

CAPITULO 22 PROCEDIMIENTO ABREVIADO DE AUTORIZACIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS

Artículo 84. Serán sometidos a este régimen de autorización.

- a) Los estudios clínicos con una sustancia calificada como producto en fase de investigación clínica en las indicaciones previstas en la autorización como producto en fase de investigación clínica, una vez que se hubiere autorizado el primero de acuerdo con lo establecido en el capítulo 20 de la presente norma.
- b) Estudios clínicos con un principio activo contenido en una especialidad farmacéutica registrada en Bolivia que se refieran a una nueva indicación, cuando ya se haya autorizado para el mismo promotor algún estudio clínico en esas condiciones.
- c) Los estudios clínicos con principios activos de especialidades farmacéuticas registradas en Bolivia que contemplen nuevas dosificaciones, nuevas combinaciones o en general, condiciones de uso distintas de las autorizadas.
- d) Los estudios clínicos con especialidades farmacéuticas registradas en Bolivia que se refieran a las condiciones de uso que figuran en su autorización sanitaria.
- e) Estudios de bioequivalencia con medicamentos genéricos.
- f) Estudios para demostrar su seguridad terapéutica.

Artículo 85. Las solicitudes de autorización de los estudios referidos en el apartado anterior se podrán entender estimadas si no ha recaído resolución expresa en el plazo de sesenta días calendario, a partir de la fecha de entrada de la solicitud de autorización en la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud del Ministerio de Salud y Deportes.

Artículo 86. En los casos en que la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud formule objeciones, ésta autorizará o denegará explícitamente el estudio en el plazo de treinta días calendario, contados a partir de la fecha de entrada en el Ministerio de Salud y Deportes de la última información solicitada. Se considerarán desestimadas las solicitudes respecto de las cuales no haya recaído resolución expresa dentro de los referidos plazos.

CAPITULO 23 CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN

Artículo 87. La autorización de un estudio clínico fijará el plazo y las condiciones temporales de su realización. La prolongación de la validez de la autorización será solicitada y justificada por el promotor a la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud o al Comité Ético de Investigación Clínica, en su caso, y se tramitará en los mismos plazos y con los mismos efectos establecidos para el otorgamiento de la autorización inicial.

CAPITULO 24 DENEGACIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS

Artículo 88. La Dirección de Medicamentos formulará propuesta de resolución denegatoria de un estudio clínico, cuando proceda, previo trámite de audiencia al promotor.

Artículo 89. La resolución definitiva únicamente se producirá una vez se hayan examinado las alegaciones, en su caso, presentadas por el interesado.

Artículo 90. La resolución definitiva se comunicará al Comité Ético de Investigación Clínica, a los Servicios Departamentales de Salud y al promotor, el cual podrá interponer recurso ordinario en el plazo de un mes.

CAPITULO 25 MODIFICACIONES A LOS PROTOCOLOS DE ESTUDIOS CLÍNICOS AUTORIZADOS

Artículo 91. Cualquier modificación de un protocolo de estudio clínico previamente autorizado será notificada al Comité Ético de Investigación Clínica involucrado en el mismo y a la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud.

Artículo 92. Cuando la modificación sea relevante se requerirá el informe previo del Comité Ético de Investigación Clínica involucrados en el mismo y la autorización por parte de la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud. Se consideran modificaciones relevantes aquellas que supongan un aumento del riesgo para los sujetos participantes. La ampliación del número de centros inicialmente previstos necesitará autorización de la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud.

Artículo 93. La solicitud de autorización de cualquier cambio relevante en las condiciones del estudio inicialmente previstas será debidamente justificada. Para ello se utilizará el modelo especificado en el anexo 2B, acompañado de un resumen del protocolo (anexo 1), en el que se haya incluido la modificación propuesta, fechada y firmada por el promotor y el investigador, así como del informe previo del correspondiente Comité Ético de Investigación Clínica.

Artículo 94. Las modificaciones se entenderán autorizadas si en el plazo de sesenta días calendario, siguientes a la entrada de la solicitud en el Ministerio de Salud y Deportes, la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud no ha formulado objeciones a las mismas.

CAPITULO 26 SUSPENSIÓN DE UN ESTUDIO CLÍNICO AUTORIZADO

Artículo 95. La realización de un estudio clínico se suspenderá por petición justificada del promotor o por decisión de la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud:

- a) Si se viola la legislación vigente
- b) Si se alteran las condiciones de su autorización.
- c) No se cumplen los principios éticos recogidos en esta norma.
- d) Para proteger a los sujetos del estudio, o,
- e) En defensa de la salud pública.

Artículo 96. Los Servicios Departamentales de Salud de propia iniciativa o a propuesta del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente, (si el estudio es realizado en el interior del país) podrán realizar una suspensión cautelar del estudio clínico cuando se cumpla alguno de los supuestos previstos en el punto anterior, comunicándolo de inmediato a la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud.

CAPITULO 27 INFORME FINAL DEL ESTUDIO CLÍNICO

Artículo 97. Una vez terminada la realización del estudio el promotor enviará a la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud el informe final sobre los resultados del mismo, responsabilizándose con su firma junto con la del investigador de la veracidad de los datos reflejados en la comunicación y de su concordancia con los datos originales obtenidos. Cuando la duración del estudio sea superior a un año, será necesario además que el promotor remita un informe anual sobre la marcha del mismo. En el caso de que la investigación no llegue a su fin, el promotor enviará a la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud un informe que incluya los datos obtenidos hasta su suspensión y los motivos de ésta. Asimismo, notificará la finalización del estudio al Comité Ético de Investigación Clínica y a los Servicios Departamentales de Salud, en el caso de que el estudio se realice en el interior del país.

CAPITULO 28 IMPORTACIÓN DE PRODUCTOS PARA ESTUDIOS CLÍNICOS

Artículo 98. La autorización para la importación de los productos a utilizar en estudios clínicos se ajustará a la norma legal aplicable en cada caso y podrá ser concedida en unidad de acto con la autorización del estudio clínico y su período de validez será el mismo. El promotor deberá llevar un registro de los productos importados.

CAPITULO 29 CONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO TRAS LA FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO

Artículo 99. La continuidad en la administración de los productos en estudio clínico una vez finalizado éste, mientras no esté autorizado el medicamento para esas condiciones de uso, se regirá por las normas establecidas para el uso compasivo en el capítulo 19 de esta norma.

CAPITULO 30 AUTORIZACIÓN DE UN PRODUCTO EN FASE DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (PEI)

Artículo 100. El promotor solicitará la calificación de producto en fase de investigación clínica cuando pretenda realizar investigación clínica con alguna entidad química o biológica que no sea principio activo de alguna especialidad farmacéutica registrada en Bolivia.

Artículo 101. La solicitud de producto en fase de investigación clínica se presentará de acuerdo con el contenido y formato especificados en el anexo 7.

Artículo 102. Sólo se podrá iniciar el primer estudio con un producto de los contemplados en el punto anterior cuando la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud haya autorizado la calificación de producto en fase de investigación clínica para las indicaciones solicitadas, a través de la Comisión Farmacológica Nacional.

Artículo 103. Dicha autorización tendrá lugar en los plazos siguientes: a partir del día de entrada de la solicitud de autorización del producto en fase de investigación clínica en el Ministerio de Salud y Deportes, la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud dispondrá de un plazo de sesenta (60) días calendario para hacer las comprobaciones y observaciones correspondientes, solicitar la información pertinente o conceder o denegar la calificación de

producto en fase de investigación clínica. A partir del día de entrada de la última información solicitada, la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud dispondrá de sesenta días calendario para pronunciarse.

Artículo 104. Los protocolos definitivos de estudios clínicos contemplados en el plan de investigación que no se hayan presentado simultáneamente con la solicitud del producto en fase de investigación clínica podrán adjuntarse con posterioridad. En cualquier caso la autorización de un producto en fase de investigación clínica obliga al inicio en Bolivia de, al menos, un estudio clínico de los previstos en el plan de investigación dentro del plazo de dos años calendario, a partir de la fecha de autorización de un producto en fase de investigación clínica.

CAPITULO 31 RENOVACIÓN DE LA CALIFICACIÓN DE PRODUCTO EN FASE DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Artículo 105. La autorización de un producto en fase de investigación clínica será renovada cada dos años hasta que se autorice la comercialización del producto o por el contrario, quedará sin efecto.

Artículo 106. Ante la solicitud de renovación, la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud, vistos el expediente y plan de investigación actualizados, de los informes finales de los estudios realizados y de los informes de los estudios en curso, podrá renovar la autorización de producto en fase de investigación clínica o denegarla, previa audiencia del interesado, en los plazos establecidos en el artículo 103 de esta norma.

CAPITULO 32 SUSPENSIÓN DE LA CALIFICACIÓN DE UN PRODUCTO EN FASE DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Artículo 107. La calificación de un producto en fase de investigación clínica puede suspenderse a petición del promotor, si no se solicita la renovación a los dos años calendario de su autorización o por decisión motivada de la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud siempre que deje de estar justificada dicha calificación.

CAPITULO 33 AUTORIZACIÓN DE CENTROS PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS SIN FINALIDAD TERAPÉUTICA

Artículo 108. Los estudios clínicos sin interés terapéutico para los sujetos de la investigación sólo podrán ser realizados en centros de investigación que autorice, para cada estudio, el Ministerio de Salud y Deportes a través de la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud.

Artículo 109. A tal efecto, el responsable del centro o unidad de investigación deberá solicitar la oportuna autorización de la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud, la cual recabará un informe, en su caso, del Director del centro, previo a la concesión de la autorización.

Artículo 110. Contra la Resolución del Ministerio de Salud y Deportes podrá interponerse recurso ordinario de oposición en el plazo de un mes.

TITULO III

DE LOS COMITÉS ETICOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

CAPITULO 34 ACREDITACIÓN DEL COMITÉ ETICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Artículo 111. El Comité Ético de Investigación Clínica será acreditado por el Ministro de Salud y Deportes, mediante Resolución Ministerial específica, la cual será de conocimiento de la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud.

Artículo 112. El Ministerio de Salud y Deportes quedará encargado de la coordinación y establecimiento de criterios comunes para la acreditación del Comité.

Artículo 113. La acreditación del Comité será renovada periódicamente por el Ministro de Salud y Deportes según los procedimientos y plazos que éste determine, debiendo comunicar a la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud.

CAPITULO 35 REQUISITOS MÍNIMOS PARA LA ACREDITACIÓN DEL COMITÉ ETICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Artículo 114. Estar formado como mínimo por cinco miembros, de los cuales, uno o dos al menos, deben ser ajenos a las profesiones sanitarias, debiendo ser uno de ellos Licenciado en Derecho.

Artículo 115. Entre los miembros del citado Comité figurarán médicos, uno de los cuales será Farmacólogo Clínico, un Farmacéutico de hospital y algún miembro del personal de enfermería.

Artículo 116. Garantía explícita, por parte del titular del centro asistencial, de que el Comité cuenta con los medios necesarios para poder realizar su cometido.

Artículo 117. Ni el Comité Ético de Investigación Clínica ni ninguno de sus miembros podrá percibir directa ni indirectamente remuneración alguna por parte del promotor del estudio.

CAPITULO 36 ÁMBITO DE ACTUACIÓN Y SISTEMA DE ELECCIÓN DE MIEMBROS

Artículo 118. El ámbito geográfico e institucional de actuación del Comité, así como el sistema de elección del Presidente, Secretario y miembros del Comité, será determinado por el Ministro de Salud y Deportes mediante Resolución Ministerial.

CAPITULO 37 FUNCIONES DEL COMITÉ ETICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Artículo 119. El Comité Ético de Investigación Clínica ponderará los aspectos metodológicos, éticos y legales del protocolo propuesto, así como el balance de riesgos y beneficios. Para ello:

- a) Evaluará la idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, su eficiencia científica (la posibilidad de alcanzar conclusiones válidas, con la menor exposición posible de sujetos) y la justificación de los riesgos y molestias previsibles, ponderadas en función de los beneficios esperados para los sujetos y la sociedad.
- b) Evaluará la idoneidad del equipo investigador para el estudio propuesto. Tendrá en cuenta su experiencia y capacidad investigadora para llevar adelante el estudio, en función de sus obligaciones asistenciales y de los compromisos previamente adquiridos con otros protocolos de investigación.
- c) Evaluará la información escrita sobre las características del estudio que se dará a los posibles sujetos de la investigación, o en su defecto, a su representante legal, la forma en que dicha información será proporcionada y el tipo de consentimiento que va a obtenerse.
- d) Comprobará la previsión de la compensación y tratamiento que se ofrecerá a los sujetos participantes en caso de lesión o muerte atribuibles al estudio clínico, y del seguro o indemnización para cubrir las responsabilidades especificadas en el capítulo 9.
- e) Conocerá y evaluará el alcance de las compensaciones que se ofrecerán a los investigadores y a los sujetos de la investigación por su participación.
- f) Realizará el seguimiento del estudio clínico desde su inicio hasta la recepción del informe final.

CAPITULO 38 NORMAS GENERALES DE FUNCIONAMIENTO DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Artículo 120. Sus miembros respetarán el principio de la confidencialidad, en lo que respecta a la documentación recibida para la evaluación del protocolo y la identidad de los pacientes.

Artículo 121. Para que las decisiones sobre un protocolo concreto sean válidas, se requerirá la participación como mínimo de la mitad más uno de sus miembros, de los que, al menos, uno será ajeno a la profesión sanitaria.

Artículo 122. En los casos que existan Comisión de Investigación o Comité de Ética Asistencial, será necesaria la presencia de, al menos, un miembro de cada una de ellas, para que la decisión del Comité Ético de Investigación Clínica sobre cada uno de los protocolos sea válida.

Artículo 123. Cuando el Comité evalúe protocolos de investigación clínica con procedimientos quirúrgicos, técnicas diagnósticas o productos sanitarios, contará, además, con al menos una persona experta en el procedimiento o tecnología a evaluar.

Artículo 124. Cuando lo estime oportuno, recabará el asesoramiento de personas expertas no pertenecientes al Comité, que respetarán el principio de confidencialidad.

Artículo 125. El investigador principal o los colaboradores de un estudio clínico, no podrán participar ni en la evaluación ni en el dictamen de su propio protocolo, aun cuando sean miembros del Comité.

Artículo 126. Se establecerá un sistema que garantice que el protocolo aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica, es idéntico al enviado a la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud, y el mismo que finalmente se llevará a cabo.

Artículo 127. Se establecerá un sistema de comunicación con los investigadores, que le permita conocer cuándo se ha producido una reacción adversa mortal o grave e inesperada.

Artículo 128. Se elaborará para su funcionamiento procedimientos operativos estándar específicos, su seguimiento marcando su periodicidad de reunión y un tiempo máximo de respuesta. Estos procedimientos deberán hacerse públicos.

Artículo 129. Cada reunión del Comité quedará plasmada en el acta correspondiente, en la que se detallarán los miembros asistentes. El acta reflejará, explícitamente, que para cada estudio evaluado se han ponderado los aspectos contemplados en el capítulo 37 de la presente norma.

Artículo 130. El Comité Ético de Investigación Clínica seguirá los procedimientos que la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud señale en materia de comunicaciones a las autoridades así como el resto de disposiciones que éstas desarrollen en cuanto a funcionamiento.

TITULO IV

DEL CUMPLIMIENTO DE LAS NORMAS DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS Y DE LAS INSPECCIONES DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

CAPITULO 39 CUMPLIMIENTO DE LAS NORMAS DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

Artículo 131. En todos los estudios clínicos con medicamentos se seguirán las normas de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) emitidas por la International Council of Harmonization (ICH).

CAPITULO 40 PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTÁNDAR (POE)

Artículo 132. Las normas de Buenas Prácticas Clínicas exigen la existencia de procedimientos operativos estándar (POE) que indiquen de forma detallada la conducta a seguir en cada uno de los aspectos relacionados con la organización, realización, recopilación de los datos, documentación y verificación de los estudios clínicos. Es responsabilidad del promotor establecerlos y garantizar que su conocimiento y puesta en práctica sean de carácter obligatorio para todos aquellos que participan en un estudio clínico, especialmente para el monitor del estudio, antes de iniciar éste.

Artículo 133. Los aspectos que, como mínimo, serán regulados por los procedimientos operativos estándar son los siguientes:

- a) Identificación y calificación del investigador principal y sus colaboradores, determinación de la idoneidad del centro asistencial donde se realice el estudio, del laboratorio que determine los datos biológicos y clínicos complementarios y del Comité Ético de Investigación Clínica.
- b) Procedimiento de archivo de la documentación esencial del estudio clínico: protocolo y enmiendas, cuadernos de recolección de datos e informes complementarios, notificación de reacciones adversas e informes de monitorización. Se definirán los tiempos de archivo, tanto en el centro asistencial del investigador como en el del promotor.
- c) Procedimientos de monitorización, incluyendo periodicidad mínima, correcciones posibles en el cuaderno de recolección de datos y verificación de los datos originales.
- d) Regulación de los procedimientos de suministro de medicación en estudio, registro de dispensación a los sujetos del estudio y destino de ésta.
- e) Procedimiento de notificación de reacciones adversas de acuerdo a normas nacionales.
- f) Procedimiento para proporcionar la información adecuada al sujeto del estudio y comprobar que éste ha otorgado su consentimiento informado para participar en el estudio.

Artículo 134. Cada uno de los aspectos aquí reseñados, se adaptarán a lo establecido en las "Normas de Buenas Prácticas Clínicas para estudios clínicos con medicamentos recomendados por la Organización Mundial de la Salud" y sus actualizaciones.

CAPITULO 41 INSPECCIONES POR LAS AUTORIDADES SANITARIAS

Artículo 135. La Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud tiene facultades para inspección en materia de estudios clínicos, pudiendo investigar incluso los expedientes clínicos individuales de los sujetos del estudio, guardando siempre su carácter confidencial.

Artículo 136. Con objeto de verificar la observancia de las normas de Buenas Prácticas Clínicas, la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud realizará inspecciones a los Comités Éticos de Investigación Clínica, al centro de investigación o al promotor.

Artículo 137. Una entidad determinada por el Ministerio de Salud y Deportes podrá suscribir convenios con la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud para el establecimiento de criterios y procedimientos para la realización de estas inspecciones.

CAPITULO 42 PROCEDIMIENTO DE LAS INSPECCIONES

Artículo 138. Las inspecciones podrán ser realizadas durante el curso del estudio o bien después de su finalización.

Artículo 139. Una vez realizada la inspección, sus resultados serán comunicados por la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud, al promotor, al investigador y al Comité Ético de Investigación Clínica, en un plazo de treinta días.

Artículo 140. Como consecuencia de la inspección, la autoridad sanitaria responsable procederá a la interrupción cautelar del estudio clínico, siempre que se produzca alguno de los supuestos previstos en el capítulo 26 de esta norma.

Artículo 141. Para las anomalías detectadas en el curso de la inspección la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud invalidará los estudios clínicos realizados.

CAPITULO 43 DISPOSICIONES ADICIONALES

Artículo 142. Estudios clínicos con productos sanitarios.

Los estudios clínicos con medicamentos reconocidos por Ley se regirán por los principios recogidos en el Título I sobre consideraciones generales y principios básicos y en el Título III del Comité Ético de Investigación Clínica, siempre que les sean aplicables.

Artículo 143. Facultad de modificación.

Se autoriza al Ministro de Salud y Deportes modificar el contenido de los anexos de la presente norma mediante Resolución Ministerial.

ANEXO 1

ESTRUCTURACIÓN Y CONTENIDO DE UN PROTOCOLO DE ESTUDIO CLÍNICO CON MEDICAMENTOS

I. RESUMEN.

Se presentará al principio del protocolo y de acuerdo con el siguiente contenido y formato:

0. Tipo de solicitud. Se hará referencia a uno de los siguientes supuestos:

- a) Primer estudio clínico de un PEI autorizado o en trámite.
- b) Estudio clínico posterior al primero autorizado con un PEI, indicando el código de éste.
- c) Primer estudio clínico en una nueva indicación.
- d) Estudio clínico en una nueva indicación con estudio clínico previamente autorizado en esa condición, indicando el número de ese estudio.
- e) Estudio clínico con un principio activo de una especialidad farmacéutica en nuevas condiciones de uso.
- f) Estudio clínico con una especialidad farmacéutica en las condiciones de uso autorizadas.
- g) Modificación de estudio autorizado.
- h) Solicitud de anulación.

- 1. Identificación del promotor.
- 2. Título del estudio clínico.
- 3. Código del protocolo.
- 4. Investigador principal. Dirección de su centro de trabajo.
- 5. Centros en los que se prevee realizar el estudio.
- 6. Comité Ético de Investigación Clínica que ha aprobado el estudio.
- 7. Nombre y calificación de la persona responsable del monitoreo.
- 8. Fármaco experimental y control: dosis, forma farmacéutica, vía de administración, grupo terapéutico.
- 9. Fase del estudio clínico.
- 10. Objetivo principal (eficacia, seguridad, farmacocinética, búsqueda de dosis, etcétera).
- 11. Diseño (aleatorizado, controlado, doble ciego, etc).
- 12. Enfermedad o trastorno en estudio.
- 13. Variable principal de valoración.
- 14. Población en estudio y número total de pacientes.
- 15. Duración del tratamiento.
- 16. Calendario y fecha prevista de finalización.

II. ÍNDICE.

III. INFORMACIÓN GENERAL.

A. Identificación del estudio.

1º Código de protocolo: Clave de 15 caracteres como máximo, que será específica para cada estudio, e idéntica para todas las versiones de un mismo protocolo. Será asignada por el Ministerio de Salud y Deportes y quedará reflejado con claridad junto al título en la primera página del protocolo, e irá seguido de la fecha correspondiente a la versión de que se trate.

El código estará compuesto por letras y números disponibles en una máquina de escribir de teclado español. También se podrán incluir los signos ortográficos guión (-) y barra (/). Se hará

clara distinción entre ceros y oes, así como entre íes y unos. No se dejarán espacios en blanco entre caracteres. Las letras se entenderán como mayúsculas a todos los efectos.

2º Título.

B. Tipo de estudio clínico.

Indicar:

- a) Si se refiere a un PEI (identificando éste y si procede, el código del primer protocolo de dicho PEI).
- b) Si se refiere a una nueva indicación con un producto contenido en una especialidad farmacéutica.
- c) Si se refiere a una especialidad farmacéutica en otras condiciones de uso diferentes a las de su autorización.
- d) Si se refiere a una especialidad farmacéutica en las condiciones de uso especificadas en su autorización sanitaria.

C. Descripción de los productos en estudio (experimental y control).

- a) Denominación genérica, nombre comercial y países en que está comercializado cuando proceda.
- b) Composición cuantitativa y cualitativa de los mismos, indicando los principios activos y aquellos excipientes que sea obligado especificar en el material de acondicionamiento de las especialidades farmacéuticas.
- c) Forma farmacéutica.
- d) Características organolépticas cuando se utilice algún procedimiento de enmascaramiento.
- e) Entidades elaboradoras de las muestras.

D. Datos relativos al promotor.

Nombre, dirección, teléfono y telefax o télex, si lo hubiera. En el caso de que el promotor esté ubicado fuera de Bolivia, nombre, dirección, teléfono y telefax o télex, si lo hubiera, del responsable autorizado en Bolivia.

E. Director técnico responsable de la elaboración/control de las muestras.

F. Identificación del monitor.

G. Datos de los investigadores del estudio.

Especificar el investigador principal y colaboradores, incluyendo su lugar de trabajo en cada centro.

H. Centros en que se realizará el estudio.

Identificar el Comité Ético de Investigación Clínica que ha informado favorablemente la realización del estudio en cada centro. Indicar también los centros internacionales si procede.

I. Duración prevista del estudio.

IV. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.

- a) Justificar la realización del estudio en base a toda la información relevante y específica de que se disponga. (Incluir tanto referencias bibliográficas como datos no publicados.)
- b) En base a dicha justificación, concretar el (los) objetivo(s) del estudio diferenciando cuando proceda el principal de los secundarios.

V. TIPO DE ESTUDIO CLÍNICO Y DISEÑO DEL MISMO.

- a) Fase de desarrollo (indicar si es un estudio piloto).
- b) Descripción detallada del proceso de aleatorización (procedimiento, consideraciones prácticas...).
- c) Tipo de control (placebo u otros) y diseño (cruzado, paralelo...).
- d) Técnicas de enmascaramiento. Medidas que se adoptarán para el mantenimiento del carácter ciego del estudio, situaciones en que pueda romperse y forma de proceder en estos casos, etcétera.
- e) Períodos de preinclusión o lavado, seguimiento, etc.

VI. SELECCIÓN DE LOS SUJETOS.

- a) Criterios de inclusión y exclusión.
- b) Criterios diagnósticos para las patologías en estudio (si es posible reconocidos a nivel internacional).
- c) Número de sujetos previstos (total y por centros si procede) y justificación del mismo. Indicar el método de cálculo para determinar el tamaño de la muestra y los datos empleados para ello.
- d) Criterios de retirada y análisis previstos de las retiradas y los abandonos.
- e) Tratamiento de las pérdidas prerrandomización.
- f) Duración aproximada del período de reclutamiento en función del número de pacientes disponibles.

VII. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO.

- a) Descripción de las dosis, intervalo, vía y forma de administración y duración del (de los) tratamiento (s) del estudio.
- b) Criterios para la modificación de pautas a lo largo del estudio (tanto en los estudios de búsqueda de dosis, como en los de tolerancia o en casos de reacciones adversas o toxicidad...).
- c) Tratamientos concomitantes permitidos y prohibidos.
- d) Especificación de «mediación de rescate» en los casos en que proceda.
- e) Normas especiales de manejo de los fármacos en estudio.
- f) En caso de tratamientos no permitidos, especificar el período de tiempo mínimo transcurrido desde su suspensión hasta que el sujeto pueda ser incluido en el estudio.
- g) Medidas para valorar el cumplimiento.

VIII. DESARROLLO DEL ESTUDIO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA.

- a) Especificar la variable principal de evaluación (preferentemente objetiva y la más relevante desde el punto de vista clínico) y aquellas otras que se consideren secundarias.
- b) Desarrollo del estudio en el que se indicará el número y tiempo de las visitas durante el mismo, especificando las pruebas o exploraciones que se realizarán para la valoración de la respuesta.
- c) Descripción de los métodos (radiológicos, de laboratorio, etc.), utilizados para la valoración de la respuesta y control de calidad de los mismos. Pueden ir incluidos en un anexo.

IX. REACCIONES ADVERSAS.

- a) Indicar la información mínima que se deberá especificar para las reacciones adversas que ocurran a un sujeto durante el estudio (descripción, gravedad, duración, secuencia temporal, método de detección, tratamiento administrado, en su caso, causas alternativas o factores predisponentes).
- b) Indicar criterios de imputabilidad que se van a utilizar.

- c) Indicar los procedimientos para la notificación inmediata de las reacciones adversas graves o inesperadas.
- d) Se incluirá un modelo de hoja de notificación de reacciones adversas a las autoridades sanitarias (anexo 8).

X. ASPECTOS ÉTICOS.

- a) Consideraciones generales: aceptación de las normas nacionales e internacionales al respecto (versión actual de la declaración de Helsinki, etc.).
- b) Información que será proporcionada a los sujetos y tipo de consentimiento que será solicitado en el estudio (anexo 6).
- c) Especificar quiénes tendrán acceso a los datos de los voluntarios en aras de garantizar su confidencialidad.
- d) Contenidos del presupuesto del estudio (compensación para los sujetos del estudio, investigadores, etc.), que deban ser comunicados al Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.
- e) Garantía de la existencia de una póliza de seguro o indemnización suscrita y características de la misma. (Puede incluirse en un anexo.)

XI. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS.

- a) Especificar las responsabilidades de todos los participantes en el estudio.
- b) Especificar las condiciones de archivo de datos, su manejo y procesamiento, correcciones.
- c) Identificación de muestras para investigación clínica y responsables de su suministro y conservación. Etiquetado de las mismas.
- d) Condiciones de publicación.

XII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

- a) Especificar las pruebas estadísticas que se prevé utilizar en el análisis de los resultados, especialmente en lo que a la variable de valoración principal se refiere.
- b) Indicar si está prevista la realización de análisis intermedios, especificando cuáles serían los criterios que determinarían la finalización del estudio.
- c) Indicar dónde se realizará dicho análisis.

Anexo I. Cuaderno de recolección de datos.

Específico para cada estudio clínico.

Anexo II. Manual del investigador.

Versión actualizada de la información preclínica y clínica relevante para el estudio sobre los productos en estudio.

Anexo III. Procedimientos operativos estándar (POE).

- a) Deberán contemplarse, al menos, los procedimientos normalizados de trabajo referentes a los apartados.
- b) Programa de auditorías internas si existieran. Este apartado será imprescindible en aquellos estudios cuyos resultados pretendan ser utilizados como soporte para registro de una especialidad farmacéutica o modificaciones de las condiciones de una autorización previa.

Anexo IV. Memoria analítica de las muestras a utilizar.

Deberá presentarse siempre a la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud, excepto cuando los productos sean especialidad farmacéutica en nuestro país o tengan la calificación de PEI.

ANEXO 2A

SOLICITUD DE ESTUDIO CLÍNICO CON MEDICAMENTOS

Sr./Sra. (nombre y apellidos del promotor) _____ (relación con la entidad promotora, nombre y dirección social del promotor) _____

EXPONE:

Que desea llevar a cabo el estudio _____ (título) _____.
Que el estudio clínico será realizado en el Servicio de _____ del Hospital/Centro _____ por _____ (nombre y apellidos) _____ como investigador principal.
Que el estudio se realizará tal y como se ha planteado respetando la norma legal aplicable para los estudios clínicos que se realicen en Bolivia y siguiendo las normas éticas internacionalmente aceptadas (Helsinki/Tokio y otras).
Por lo expuesto,

SOLICITA:

Le sea autorizada la realización de este estudio por el procedimiento (Señálese lo que proceda):

- * Simplificado * Estudio clínico posterior al primero autorizado con un PEI (indicar código).
- * Estudio clínico en una nueva indicación con estudio clínico previamente autorizado en esa condición (indicar el número de este último).
- Estudio clínico con un principio activo de una especialidad farmacéutica en nuevas condiciones de uso.
- * Estudio clínico con una especialidad farmacéutica en las condiciones de uso autorizadas.
- * Estudio de bioequivalencia con genéricos.
- * Autorización previa
- * Primer estudio clínico de un PEI autorizado o en trámite.
- * Primer estudio clínico en una nueva indicación.
- * Otros.

Para lo cual se adjunta la siguiente documentación:

Protocolo del estudio.

Compromiso del investigador.

Informe del Comité de Ética sobre la realización del estudio.

Conformidad del Director del Centro.

Firmado:

El promotor:

Sr./Sra.:

El investigador principal:

Sr./Sra.:

En la ciudad de _____ a los _____ días del mes de _____ del año _____

Firmado y sellado por el Dr. (a) _____ Director (a) de Medicamentos y Tecnología en Salud del Ministerio de Salud y Deportes.

ANEXO 2B

MODIFICACIÓN/ANULACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO AUTORIZADO CON MEDICAMENTOS

Sr./Sra. (nombre y apellidos del promotor) _____ (relación con la entidad promotora, nombre y dirección social del promotor) _____

EXPONE:

Que desea solicitar le sea autorizada la modificación/anulación (Señálese lo que proceda) del estudio: _____ (título y código) _____

Que dicha modificación/anulación (Táchese lo que no proceda) se solicita por _____ (justificar el motivo de la petición) _____

Que la modificación solicitada se refiere a _____ (especificar) _____

SOLICITA:

Le sea autorizada la modificación/anulación (Táchese lo que no proceda) anteriormente referida, para lo cual se adjunta la siguiente documentación:

Resumen del protocolo según el formato reglamentario.

Aprobación del Comité de Ética (Sólo es necesaria cuando se soliciten modificaciones relevantes).

Fecha y firma del promotor

Fecha y firma del investigador principal

Firmado y sellado por el Dr. (a) _____ Director (a) de Medicamentos y Tecnología en Salud del Ministerio de Salud y Deportes

ANEXO 3

COMPROMISO DEL INVESTIGADOR

Sr./Sra. _____

Hace constar:

Que conoce y acepta participar como investigador principal en el estudio clínico código de protocolo _____, titulado _____

Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica y por la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud del Ministerio de Salud y Deportes

Que respetará las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.

Que dicho estudio se llevará a cabo contando con la colaboración de _____ como investigadores colaboradores.

En la ciudad de _____ a los _____ días del mes de _____ del año _____

Firmado:

Sr./Sra. _____

Investigador principal.

Firmado:

Sr./Sra. _____

Investigadores colaboradores (si procede).

ANEXO 4

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Sr./Sra. _____

Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica de _____

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor _____ para que se realice el estudio clínico código de protocolo _____ titulado _____ con los medicamentos _____ y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio clínico sea realizado en el Centro _____, por _____ como investigador principal.

Lo que firmo en la ciudad de _____ a los _____ días del mes de _____ del año _____

Firmado:

Sr./Sra. _____

ANEXO 5

CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

Sr./Sra. _____ Director(a) del Hospital/Centro _____ y
vista la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica,

CERTIFICA

Que conoce la propuesta realizada por el promotor _____ para que sea realizado en este Centro el estudio clínico código de protocolo _____ titulado _____ con los medicamentos _____ y que será realizado por _____ como investigador principal.

Que está de acuerdo con el contrato firmado entre el Centro y el promotor en el que se especifican todos los aspectos económicos de este estudio clínico.

Que acepta la realización de dicho estudio clínico en este Centro.

Lo que firma en la ciudad de _____ a los ____ días del mes de _____ del año _____

Firmado:

Sr./Sra. _____

Cargo

ANEXO 6

CONSENTIMIENTO INFORMADO

1. Hoja de información para el posible participante.

Es el documento escrito, específico para cada estudio clínico, que se entregará al posible participante antes de que éste otorgue su consentimiento para ser incluido en el mismo. Contendrá información referente a los siguientes aspectos del estudio clínico:

1. Objetivo.
2. Metodología empleada.
3. Tratamiento que puede serle administrado, haciendo referencia al placebo, si procede
4. Beneficios esperados para él o la sociedad.
5. Incomodidades y riesgos derivados del estudio (número de visitas, pruebas complementarias a que se someterá, etc.).
6. Posibles reacciones adversas.
7. Tratamientos alternativos disponibles.
8. Carácter voluntario de su participación, así como posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación médico enfermo ni se produzca perjuicio en su tratamiento.
9. Personas que tendrán acceso a los datos del voluntario y forma en que se mantendrá la confidencialidad.
10. Modo de compensación económica y tratamiento en caso de daño o lesión por su participación en el estudio.
11. Investigador responsable del estudio y de informar al sujeto y contestar a sus dudas y preguntas, y modo de contactar con él en caso de urgencia.

2. Modelo de consentimiento por escrito.

Título del estudio: _____

Yo, _____ (nombre y apellidos):

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: _____ (nombre del investigador).

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha y lugar

Firma del participante

3. Modelo de consentimiento oral ante testigos.

Título del estudio: _____

Yo, _____ (nombre y apellidos) declaro bajo mi responsabilidad que:
_____ (nombre del participante en el estudio):

He recibido la hoja de información sobre el estudio.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido suficiente información sobre el estudio.
He sido informado por: _____ (nombre del investigador)
Comprende que su participación es voluntaria.
Comprende que puede retirarse del estudio:
1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
Y ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio.
Fecha y lugar

Firma del testigo

4. Modelo de consentimiento del representante.

Título del estudio: _____
Yo, _____ (nombre y apellidos) en calidad de _____ (relación con el participante) de _____ (nombre del participante):

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.
He recibido suficiente información sobre el estudio.
He hablado con: _____ (nombre del testigo)
Comprendo que la participación es voluntaria.
Comprendo que puede retirarse del estudio:
1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
En mi presencia se ha dado a _____ (nombre del participante) toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar.
Y presto mi conformidad con que _____ (nombre del participante) participe en este estudio.
Fecha y lugar

Firma del representante

ANEXO 7

ESTRUCTURACIÓN Y DOCUMENTACIÓN DE UN PRODUCTO EN FASE DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

A. EXPEDIENTE.

I. Resumen.

1. Impreso de solicitud.

- a) Identificación del promotor.
- b) Compromiso de realizar el plan de investigación tal y como se ha planteado, y siguiendo las normas éticas nacionales reconocidas a nivel internacional.
- c) Compromiso de respetar la norma legal aplicable para los estudios clínicos que se realicen en Bolivia.
- d) Firma del promotor o representante autorizado

1º Tipo de solicitud. Se hará referencia a alguno de los siguientes supuestos:

Solicitud de PEI.

Solicitud de ampliación del plan de investigación.

Ampliación de información.

Solicitud de renovación.

Solicitud de anulación.

2º Promotor (nombre, dirección, teléfono y telefax o télex). Cuando el promotor no esté ubicado en nuestro país se indicarán además los datos del representante legalmente autorizado en Bolivia.

3º Identificación del PEI en el caso de que haya sido solicitado o autorizado previamente. Número asignado por la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud.

4º Nombre de los principios activos del producto (DCI, DOE, código de identificación del producto, etc.).

5º Forma(s) farmacéutica(s) y vía(s) de administración.

6º Indicación/es solicitada/s.

7º Fase clínica de los estudios previstos (I, II o III).

8º Nombre y calificación de la persona responsable de la monitorización.

9º Nombre y calificación de la persona responsable de evaluar la seguridad del producto.

2. Resumen de las características del producto.

3. Informes de experto.

II. Documentación química farmacéutica y biológica.

III. Documentación toxicológica y farmacológica.

IV. Documentación clínica.

La documentación se estructura de acuerdo con la nota explicativa para solicitantes de autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano en la CEE y contendrá toda la información disponible en el momento de su presentación.

B. PLAN DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.

1. Descripción del plan de investigación para al menos los dos años siguientes a la concesión del producto en fase de investigación clínica. Razón de ser de los estudios propuestos, haciendo referencia a los objetivos buscados; indicación o indicaciones que se estudiarán; estudios clínicos que se realizarán en Bolivia y en total; calendario aproximado; diseño general que se seguirá en cada estudio planteado, número aproximado de pacientes que serán sometidos a tratamiento; riesgos y reacciones adversas previsibles.
2. Calificaciones y requisitos que se exigirán a los investigadores que van a realizar los estudios.
3. Identificación de la persona responsable de la monitorización de los estudios que se plantean.
4. Protocolos de los estudios clínicos a realizar en Bolivia, de acuerdo con el formato y contenido del anexo 1. Estos protocolos serán incorporados a la documentación a medida que se disponga de ellos o se presenten para su autorización.
5. Versión actualizada del manual del investigador.

Normas generales de presentación.

Se deberá incluir un índice de toda la documentación presentada.

La documentación se presentará en el idioma oficial del País, pudiendo presentarse en inglés las partes, II, III y IV del expediente y el manual del investigador.

ANEXO 8



Ministerio de Salud y Deportes
Dirección de Medicamentos
Y Tecnología



CONFIDENCIAL NOTIFICACIÓN VOLUNTARIA DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Form. - 020

1. Tenga la gentileza de notificar todas las reacciones adversas leves, moderadas, graves y fatales atribuibles a medicamentos, (incluyendo vacunas, sueros, medios de diagnóstico y naturales)
2. Registre todos los medicamentos prescritos, priorice en la primera línea el medicamento más sospechoso de haber producido la reacción adversa. En caso de existir más de un medicamento sospechoso, coloque un asterisco junto a sus nombres.
3. Registre los otros medicamentos tomados durante los tres meses anteriores, incluyendo los de automedicación.
4. En caso de malformaciones congénitas notifique todos los medicamentos tomados durante el embarazo.
5. Por favor no deje de notificar por desconocer parte de la información solicitada.

NOTA. LA FALTA DE UNO DE LOS DATOS NO IMPOSIBILITA LA REVISIÓN DEL FORMULARIO

DATOS DEL PACIENTE

NOMBRE DEL PACIENTE:		N ° CARNET DE AFILIACIÓN:	N° HISTORIA CLÍNICA:
FECHA DE NACIMIENTO:	EDAD:	PESO:	SEXO:
MOTIVO DE LA CONSULTA U HOSPITALIZACIÓN:			

MEDICAMENTO (nombre genérico y/o comercial)	DOSIS DIARIA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN	FECHA		LABORATORIO FABRICANTE*	N ° LOTE *
		Inicio del Tratamiento	Conclusión del Tratamiento		
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					

* Estos datos podrán ser completados por el profesional farmacéutico, cuando así se requiera.

REACCIONES ADVERSAS (RAM) (síntomas, signos, características, naturaleza, localización, intensidad, alteración de pruebas de laboratorio)	FECHA		EVOLUCIÓN (C = continúa, M = mejora, MS = mejora tras suspender el medicamento, R = recuperado, ¿?=desconocido)	DESENLACE (mortal, recuperado, secuelas)
	Inicio de la RAM	Conclusión de la RAM		
1.				
2.				
3.				
4.				

OBSERVACIONES: (Información relevante registrada en la historia clínica, alteración de la función renal, alteración de la función hepática, alergias conocidas, exposición previa al fármaco sospechoso, sospecha de interacciones del medicamento, etc.)

DATOS DEL NOTIFICADOR

NOMBRES Y APELLIDOS:		PROFESIÓN:	
ESTABLECIMIENTO DE SALUD:		SERVICIO:	
TELÉFONO:	FECHA:	FIRMA:	

**ANEXO 9
DECLARACIÓN DE HELSINKI**

**RECOMENDACIONES PARA GUIAR A LOS MÉDICOS EN LA INVESTIGACIÓN
BIOMÉDICA DE LOS SERES HUMANOS**

PRINCIPIOS BÁSICOS

1. La investigación biomédica en seres humanos debe concordar con los principios científicos generalmente aceptados y debe basarse en experimentos de laboratorio y en animales bien realizados, así como en un conocimiento profundo de la literatura científica pertinente.
2. El diseño y la ejecución de cada procedimiento experimental en seres humanos debe formularse de forma clara en un protocolo experimental que se remitirá para consideración, comentarios y asesoramiento a un comité independiente del investigador de la entidad patrocinadora, con la condición de que dicho comité se ajuste a las leyes y reglamentos del país que lleve a cabo el experimento.
3. La investigación biomédica en seres humanos debe ser realizada sólo por personas científicamente calificadas bajo la supervisión de un profesional médico competente. La responsabilidad respecto al sujeto humano debe ser siempre del personal médico calificado, nunca del individuo sujeto a la investigación, aunque haya otorgado su consentimiento.
4. La investigación biomédica en seres humanos no puede realizarse legítimamente, a menos que la importancia de su objetivo esté en proporción con el riesgo que corre el sujeto.
5. Cada proyecto de investigación biomédica en seres humanos debe ser precedido por una valoración cuidadosa de los riesgos predecibles para el individuo frente a los posibles beneficios para él o para otros. La preocupación por el interés del individuo debe prevalecer siempre sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
6. El derecho a la integridad del ser humano, sujeto a la investigación, siempre debe respetarse y debe adoptarse toda clase de precauciones para proteger la intimidad del individuo y reducir al mínimo el efecto de la investigación sobre su integridad física y mental así como su personalidad.
7. Los médicos deben abstenerse de realizar proyectos de investigación en seres humanos cuando los riesgos inherentes a la investigación sean imprevisibles. Asimismo deberán interrumpir cualquier experimento cuando se compruebe que los riesgos son mayores que los posibles beneficios.
8. El médico tiene la obligación de respetar con exactitud los resultados de su investigación, cuando éstos se publiquen. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.
9. Cualquier investigación en seres humanos debe ser precedida por información adecuada a cada participante potencial de los objetivos, métodos, posibles beneficios, riesgos

previsibles e incomodidades que el experimento puede implicar. Cada una de estas personas debe ser informada de que tiene libertad para no participar en el experimento y para anular en cualquier momento su consentimiento; sólo entonces deberá ser solicitado por el médico el consentimiento voluntario y consciente del individuo, preferiblemente por escrito.

10. Al obtener el informe de consentimiento del individuo para el proyecto de investigación, el médico debe ser muy cauto para valorar si la persona se halla en una situación de dependencia hacia él o dé el consentimiento bajo coacción. En tal caso, deberá dar el consentimiento otro médico que no esté implicado en la investigación y que sea completamente ajeno a la relación oficial.
11. El consentimiento informado, lo debe dar el tutor legal en caso de incapacidad jurídica, o un pariente responsable en caso de incapacidad física o mental, o cuando el individuo sea menor de edad, según las disposiciones legales nacionales en cada caso. Cuando el menor de edad pueda en efecto dar su consentimiento, habrá que obtener además el consentimiento del tutor legal.

ANEXO 10

INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE PRODUCTOS NATURALES

1. Consideraciones Generales

En el caso de los productos naturales y, en particular, de las mezclas de estos productos, es importante que los requisitos relativos a la demostración de la eficacia, incluida la documentación necesaria para fundamentar las propiedades indicadas, dependan de la naturaleza y del nivel de las indicaciones. En los casos de tratamiento de trastornos menores, indicaciones inespecíficas o utilizaciones profilácticas, puede bastar con requisitos menos estrictos (por ejemplo, estudios de observación) en cuanto a la demostración de la eficacia, en particular cuando se tengan en cuenta la magnitud de la utilización tradicional y la experiencia con un producto natural particular y los datos farmacológicos que la respalden. El nivel de las pruebas y la gradación de las recomendaciones deben corresponder a la naturaleza de la enfermedad que se quiere tratar o a la naturaleza de la función física o mental que se quiere modificar y regular.

2. Revisión de la bibliografía

El punto de partida en el diseño de un protocolo de investigación es una revisión completa de la bibliografía, incluido el uso tradicional del procedimiento propuesto y las investigaciones científicas realizadas al respecto. En los casos en que exista poca o ninguna bibliografía, se debe exponer claramente la tradición oral y sus fuentes.

3. Selección del diseño de estudio

La investigación clínica encaminada a evaluar la medicina tradicional debe comprender los conceptos habituales en el diseño de una investigación, como los ensayos comparativos aleatorizados u otros tipos de estudios clínicos, como los estudios de observación.

Normalmente, las investigaciones clínicas de todas las clases de medicina convencional y tradicional tienen en cuenta la eficacia y la inocuidad y se realizan conforme a las pautas de la OMS sobre prácticas clínicas adecuadas y la Declaración de Helsinki (Ver Anexo 9). Sin embargo, las investigaciones clínicas sobre la medicina tradicional no tienen por qué centrarse principalmente en la evaluación de la inocuidad, dada la larga historia de ese tipo de medicina. Además de servir para evaluar la inocuidad y la eficacia, la investigación clínica en medicina tradicional puede tener, como en la medicina convencional, varios objetivos diferentes. Algunos de los objetivos específicos de la evaluación de la medicina tradicional mediante la investigación clínica son los siguientes:

- evaluar la medicina tradicional en su propio marco teórico (por ejemplo, estudios mecanicistas);
- evaluar la medicina tradicional en el marco teórico de la medicina convencional (por ejemplo, estudios mecanicistas);
- comparar la eficacia de los diferentes sistemas de medicina tradicional o convencional o ambas, y
- comparar la eficacia de los diferentes procedimientos tradicionales dentro de un sistema de medicina tradicional.

Cuando se utiliza la investigación clínica para evaluar diversos sistemas y procedimientos de medicina tradicional, los conceptos convencionales del diseño de investigaciones clínicas pueden resultar, según el objetivo de la evaluación, difíciles de aplicar. En esas circunstancias, se debe examinar con médicos tradicionales experimentados la elección del diseño del estudio atendiendo a las características particulares de cada caso. El diseño del estudio se puede elegir a partir de todo un espectro de diseños de investigaciones clínicas que pueden aplicarse a la evaluación de la medicina tradicional, incluidos los siguientes:

3.1. Diseño de estudios de un solo paciente

Estos estudios presentan la ventaja de que pueden adaptarse a las necesidades clínicas del paciente y al criterio terapéutico del médico, pero tienen limitaciones porque no pueden generalizarse a otros pacientes. Son apropiados para formular hipótesis de investigación, comprobar éstas en la práctica clínica diaria y perfeccionar las técnicas clínicas. Se deben propugnar los diseños de estudios de caso único que utilicen un protocolo común si éste se puede seguir sistemáticamente, para la investigación en colaboración entre médicos con experiencias diferentes. Por ejemplo, se puede evaluar la eficacia de diversos métodos especializados de acupuntura en pacientes con diversas diferencias individuales. En un diseño de estudio de este tipo, el paciente es su propio testigo. En lugar de aleatorizar al paciente para un tratamiento, se puede aleatorizar el tratamiento para un paciente.

3.2. Diseño de caja negra

También se puede emprender el estudio de la medicina tradicional mediante el procedimiento de la «caja negra». Esto significa que se aplican el tratamiento y todos sus componentes como en una situación clínica habitual. En esa clase de estudio no se aísla ni se estudia independientemente componente alguno del tratamiento, lo que permite determinar la eficacia de la medicina tradicional en su propio marco teórico o en el de la medicina convencional.

3.3. Diseño etnográfico

Los estudios etnográficos que documentan el marco social y cultural del que emana un procedimiento tradicional pueden ser apropiados cuando no se disponga de bibliografía científica ni documentación de otra índole. Esos y otros estudios cualitativos pueden proporcionar información de referencia a partir de la cual se pueden formular hipótesis, y propiciar investigaciones suplementarias.

3.4. Diseño de estudios de observación

Estos estudios recogen las observaciones efectuadas en un tratamiento curativo o profiláctico en condiciones normales. Su rasgo particular es que procuran, en la medida de lo posible, no influir en la relación individual entre médico y paciente respecto de las indicaciones, la selección y la aplicación del tratamiento. Se pueden realizar con o sin grupo testigo. Los detalles concretos del estudio (por ejemplo, el tiempo y el alcance del reconocimiento de cada paciente y el número de pacientes participantes) y los métodos previstos (por ejemplo, recogida y evaluación de datos) deben adaptarse a la cuestión investigada en el estudio (por ejemplo, la inocuidad o la posología idónea). Los estudios de observación presentan ventajas específicas en el análisis de aspectos de la inocuidad clínica. Su utilización para probar la eficacia es limitada, porque puede producirse un sesgo en la selección de los pacientes. No obstante, los estudios de observación bien diseñados

pueden aumentar en gran medida el volumen de datos sobre la eficacia de la medicina tradicional.

4. Medición de los resultados de estudio

Es esencial que las mediciones elegidas sean apropiadas para la cuestión investigada. Los resultados apropiados pueden ser cuantitativos y cualitativos, primarios o secundarios y genéricos o muy específicos.

5. Selección de pacientes

Respecto a la selección de pacientes, es esencial que la muestra represente a la población de pacientes a la que se generalizarían los resultados. La publicación del estudio requiere una clara descripción de los pacientes utilizando términos convencionales y tradicionales. Se debe examinar y exponer la fiabilidad de los criterios de categorización o diagnóstico utilizados en el estudio; describir exhaustivamente la procedencia de los pacientes estudiados, junto con los detalles del proceso de reclutamiento; describir y racionalizar completamente los criterios de inclusión y exclusión; y excluir cualquier posible sesgo en la selección y el reclutamiento. Los investigadores deben estar al tanto de todo error que pueda ocurrir al estudiar la medicina tradicional fuera de su contexto y sin referencia a sus teorías y conceptos tradicionales.

6. Tamaño de la muestra

El número de pacientes de un estudio debe ser suficiente para que se puedan determinar todas las diferencias clínicas importantes entre los grupos del estudio. Respecto del diseño del estudio, los métodos estadísticos utilizados deben ser apropiados para el análisis propuesto de su resultado.

7. Grupos testigo

Un ensayo clínico bien realizado y con testigo podría aportar suficientes elementos de prueba para establecer una relación entre la utilización de un medicamento herbario o una terapia basada en procedimientos tradicionales y la prevención, el diagnóstico, la mejora o el tratamiento de una enfermedad, siempre y cuando haya un cúmulo de elementos de prueba resultantes de estudios mecanicistas o de observación que la respalden.

Los ensayos controlados aleatorizados requieren uno o más grupos testigo para su comparación. La selección de los grupos testigo depende de los objetivos del estudio. En la evaluación de la medicina tradicional, se debe utilizar un grupo testigo simultáneo. Los grupos testigo pueden entrañar (sin orden de prioridad) lo siguiente: un tratamiento bien establecido, ningún tratamiento, dosis diferentes del mismo tratamiento, tratamiento falso o con placebo, tratamiento completo, tratamiento mínimo o tratamiento sustitutivo.

En los ensayos clínicos se pueden utilizar testigos diferentes para responder a preguntas diferentes. En los casos en que sea posible, es deseable la utilización de un placebo, porque proporciona elementos de prueba de mayor calidad. Los ensayos con un testigo que recibe un tratamiento con placebo no van encaminados a determinar simplemente si se trata de un tratamiento valioso, sino también si es más valioso que un tratamiento testigo. Así, permite a los investigadores distinguir los efectos específicos del tratamiento de los inespecíficos para determinar si el costo, el riesgo y el esfuerzo suplementarios que entraña valen la pena. Sin

embargo, en algunos casos los ensayos con placebo no son posibles, en algunos casos es incluso ilegal, en particular en el caso de pacientes que padezcan determinadas enfermedades, como el cáncer. Para determinar si el medicamento herbario es útil en el marco de las mejores prácticas actuales, es preferible comparar un medicamento herbario con un tratamiento bien establecido y otro grupo testigo (de la lista de grupos testigo).

Un problema específico de la investigación clínica de la medicina tradicional es el tratamiento simultáneo de los pacientes (por ejemplo, pacientes cancerosos) con procedimientos convencionales en un estudio. En las investigaciones sobre combinaciones de medicina tradicional y convencional siempre se deben tener en cuenta las posibles interacciones terapéuticas y los efectos secundarios.

8. Aleatorización

La aleatorización ha sido un avance enorme en la preparación de grupos comparables para evaluar intervenciones terapéuticas. Es esencial controlar diversos sesgos conocidos e incluso desconocidos. No obstante, hay muchas situaciones en las que la aleatorización puede resultar imposible o inapropiada desde el punto de vista Investigaciones clínicas ético. La mejor forma de resolver este problema es probablemente la selección idónea de los tratamientos testigo.

9. Valoración con anonimato

En el tratamiento con anonimato para la evaluación de medicamentos herbarios se debe adoptar el mismo criterio que con los medicamentos convencionales: por ejemplo, utilizando formulaciones activas y testigo con color, sabor y peso similares. Sin embargo, si no se puede administrar el medicamento herbario en una formulación normalizada y predeterminada, será imposible mantener el tratamiento encubierto.

Es importante reducir cualquier sesgo introducido por un tratamiento sin anonimato realizando una evaluación con anonimato de los resultados primarios del estudio.

10. Evaluación de la calidad de vida

No sólo se utiliza la medicina tradicional para prevenir, diagnosticar, mejorar y tratar una enfermedad, sino también para mantener la salud y mejorar la calidad de vida. Por ejemplo, la medicina tradicional puede no curar a los pacientes con ciertas enfermedades, como el cáncer y el SIDA, pero puede contribuir a mejorar su calidad de vida. Se puede utilizar el Manual de instrucciones de la OMS sobre la calidad de vida, para que ayude a evaluar los resultados de la investigación clínica sobre medicamentos herbarios y terapias basadas en procedimientos tradicionales.

11. Otras cuestiones relacionadas con intervenciones terapéuticas

En la preparación de un protocolo de estudio para evaluar la medicina tradicional y en su presentación para la publicación o para su aprobación por las autoridades sanitarias, se debe facilitar la siguiente información relativa a los resultados del estudio:

- descripción de la intervención terapéutica;
- razones para la selección de la intervención terapéutica;
- razones para la elección de los resultados del estudio;

- descripción de las mediciones de los resultados, incluido un examen de la validez y la fiabilidad de las mediciones;
- un protocolo completo para las mediciones (incluidos el momento y la forma en que se hicieron), y
- una declaración clara de los resultados previstos en que se haya basado el método estadístico.

Asimismo, se debe definir claramente el tipo de intervención. En el tratamiento con productos naturales, se debe incluir también, por ejemplo, información sobre la composición y la fabricación de productos naturales acabados. En la terapia basada en procedimientos tradicionales, se debe incluir, por ejemplo, información sobre los instrumentos y el equipo utilizados. Se deben tener en cuenta la formación, las aptitudes y la experiencia del médico tradicional y examinar las cuestiones relativas a la variabilidad terapéutica de cada médico y la de grupos de médicos. Lo ideal sería que la capacidad diagnóstica del profesional fuera fiable.

Si el entorno es un componente importante de un tratamiento, se deben describir sus rasgos esenciales. Se debe describir completamente la dosis, frecuencia y duración de un tratamiento. La «dosis» en las terapias basadas en procedimientos tradicionales se refiere a un conjunto de características relacionadas con cada uno de los episodios de la terapia, que pueden variar en gran medida de unos sistemas de medicina tradicional a otros. La «dosis» utilizada en cualquier estudio debe estar basada en la bibliografía pertinente y en la experiencia de los médicos tradicionales. Se debe exponer claramente la duración del seguimiento, cuya duración ha de ser apropiada para el tratamiento aplicado. Se deben evaluar e indicar las consideraciones temporales. En el diseño del estudio se deben tener en cuenta las variaciones estacionales, importantes para algunos sistemas de medicina tradicional. También debe figurar un lapso apropiado para que se demuestre la eficacia del tratamiento. Se debe exponer claramente el número de tratamientos que se aplicarán en un lapso finito.

12. Aspectos éticos

Todas las investigaciones en las que participen sujetos humanos se deben hacer conformes a los principios éticos que figuran en la Declaración de Helsinki (Ver Anexo 9). Solo un comité de ética y el consentimiento informado otorgado de forma voluntaria pueden ofrecer la garantía independiente de que los sujetos están protegidos. La función del comité de ética (u otro consejo encargado de revisar el ensayo) es la de garantizar la protección de los derechos y del bienestar de los seres humanos que participen en los ensayos clínicos.

El comité de ética debe estar constituido y organizado de tal modo que pueda cumplir sus tareas sin prejuicios y sin la influencia de quienes realizan el ensayo, debe tener, como base para su labor, políticas y procedimientos fundamentados, que deben estar a disposición del público.

El comité de ética tiene la responsabilidad permanente de vigilar los aspectos éticos de la investigación, por lo que debe ser informado de todas las enmiendas posteriores del protocolo y de todo incidente adverso grave que ocurra durante el ensayo o de otros nuevos datos que puedan afectar a la seguridad de los sujetos o a la realización del ensayo. Si parece necesaria una reevaluación de los aspectos éticos del ensayo o si existe alguna duda sobre la importancia de una modificación en el protocolo o de nueva información, se debe consultar al comité de ética.

ANEXO 11

GLOSARIO

CONSENTIMIENTO INFORMADO: Sistema de protección establecido, como uno de los requerimientos de la DECLARACIÓN DE HELSINKI, para aquellas personas que consideran participar en un estudio en el cual se evalúan medicamentos o cualquier otra forma de terapia. El consentimiento informado es un requerimiento *sine qua non* para la evaluación en humanos de cualquier intervención médica de carácter experimental. Este requerimiento se conoce como consentimiento informado puesto que los sujetos del estudio deben tener conocimiento sobre el estudio en el cual consideran participar antes de conceder su consentimiento. Los siguientes puntos deben ser explicados en forma verbal a los posibles sujetos de la investigación quienes, una vez informados deben consignar su acuerdo en el documento escrito.

Este documento debe indicar:

- 1) por qué se está efectuando el estudio;
- 2) por qué los investigadores desean realizarlo;
- 3) en qué consiste el estudio y por cuánto tiempo va a durar;
- 4) cuáles son los riesgos en que incurre el sujeto al participar en el estudio;
- 5) cuáles son los beneficios que presenta el participar en el estudio;
- 6) si los sujetos están enfermos, la existencia de otros tratamientos alternativos;
- 7) el derecho del sujeto de abandonar el estudio en cualquier momento.

DECLARACIÓN DE HELSINKI: Principios éticos recomendados para guiar la experimentación de medicamentos en seres humanos. Fueron propuestos por la Asociación Medica Mundial en 1964 y revisados posteriormente en 1975. Reemplaza al Código o Decálogo de Nuremberg, formulado en 1947, como documento básico de aceptación internacional. Los principios de Helsinki reconocen los derechos de los sujetos de experimentación y la primacía de su salud y seguridad sobre cualquier interés científico o social.

REACCIÓN ADVERSA AL MEDICAMENTO:

- 1) Reacción nociva o no intencionada que ocurre a las dosis usuales empleadas en el ser humano para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades o para modificar las funciones fisiológicas.
- 2) Evento clínico adverso atribuido al uso de un medicamento.

Las reacciones adversas pueden clasificarse según diferentes criterios, los cuales incluyen:

- a) Frecuencia con que ocurren (por ejemplo, muy frecuente, poco frecuente).
- b) La intensidad y duración del efecto (por ejemplo aquellos que requieren atención médica inmediata, o aquellos que solamente la requieren si persisten o causan molestia).
- c) Sus etiologías (ejemplo, reacción de naturaleza inmunológica, reacción dosis dependiente).
- d) Su naturaleza en relación a la actividad farmacológica característica del medicamento (ejemplo, reacción distinta al efecto primario del medicamento, reacción adversa que resulta del efecto primario, etc.).

SIN FINALIDAD TERAPÉUTICA: Que no tiene actividad farmacológica inherente (ejemplo un placebo, misceláneo, etc.).

