

MANUAL DE INSPECCIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS PARA MEDICAMENTOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

CONTENIDO

CONTENIDO.....	0
1. GENERALIDADES.....	1
2. OBJETIVO	1
3. ALCANCE.....	1
4. BASE LEGAL.....	2
5. DEFINICIONES Y ACRÓNIMOS	5
CAPITULOS.....	9
I. SELECCIÓN DEL CENTRO Y ENSAYO CLÍNICO A INSPECCIONAR	10
II. SELECCIÓN DEL INSPECTOR.....	11
III. PROGRAMACIÓN DE LA INSPECCIÓN	11
IV. COMUNICACIÓN DE LA INSPECCIÓN	12
V. CONDUCCIÓN DE LA INSPECCIÓN	13
VI. REUNIÓN DE CIERRE.....	20
VII. INFORME DE INSPECCIÓN	21
VIII. RESULTADO DE LA INSPECCIÓN	22
ANEXO	23

1. GENERALIDADES

Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) son un estándar para el diseño, conducción, realización, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de ensayos clínicos que proporciona una garantía de que los datos y los resultados reportados sean creíbles y precisos, y de que están protegidos los derechos, integridad y confidencialidad de los participantes de la investigación.

El cumplimiento de este manual asegura públicamente la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en el ensayo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, así como también asegura la credibilidad de los datos obtenidos en un ensayo clínico.

2. OBJETIVO

Las inspecciones de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) tienen como principales objetivos verificar la protección de los derechos y bienestar de los participantes en ensayos clínicos, el grado de adherencia a las normas vigentes y a las BPC, y la calidad e integridad de los datos generados en los ensayos clínicos.

El objetivo del presente manual es estandarizar los procedimientos de inspecciones de BPC de los ensayos clínicos con medicamentos y dispositivos médicos: los criterios de elección de centros a inspeccionar, la planificación y la conducción de la inspección y el registro y reporte de los resultados.

3. ALCANCE

El Manual está destinado a todos los involucrados en los ensayos clínicos, incluidos los investigadores clínicos, centros de investigación, los patrocinadores, las Organizaciones de Investigación por Contrato (OIC) y los inspectores de AGEMED.

Las inspecciones se pueden realizar en cualquier lugar donde se lleven a cabo las actividades del estudio, incluidos los centros de investigación, oficinas del patrocinador,

o de las Organizaciones de Investigación por Contrato, laboratorios y otras instituciones involucradas en el desarrollo del ensayo clínico. Se pueden realizar antes del inicio- por ejemplo, para verificar si un centro cuenta con las facilidades para el desarrollo del estudio-, durante o una vez finalizado el ensayo clínico.

Las inspecciones pueden ser ordinarias (rutina) o extraordinarias. Las inspecciones extraordinarias se realizan cuando: a) existe información relevante proveniente de los informes de seguridad o los informes periódicos; b) existe una denuncia o c) se requiere verificar que la adopción de medidas frente a los hallazgos de una inspección previa.

4. BASE LEGAL

Constitución Política del Estado Plurinacional de Bolivia

- La Constitución Política del Estado en su artículo 103, parágrafo I, establece: I. El Estado garantizará el desarrollo de la ciencia y la investigación científica, técnica y tecnológica en beneficio del interés general. Se destinarán los recursos necesarios y se creará el sistema estatal de ciencia y tecnología.

Ley N°1737 del 17 de diciembre de 1996 - Ley del Medicamento

- La Ley del Medicamento 1737 en su artículo 2 establece: La presente Ley regula la fabricación, elaboración, importación, comercialización, control de calidad, registro, selección, adquisición, distribución, prescripción y dispensación de medicamentos de uso humano, así como de medicamentos especiales, como biológicos, vacunas, hemoderivados, alimentos de uso médico, cosméticos, productos odontológicos, dispositivos médicos, productos homeopáticos, y productos medicinales naturales y tradicionales.

Norma para Estudios Clínicos con Resolución Ministerial N° 0834 de 23 de noviembre de 2004.

- La NEC, en el Capítulo 13, BPC, Artículo 49. Establece que se adoptarán normas las emitidas por la International Council of Harmonization (ICH) basadas en las recomendaciones emitidas por 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.
- En su Artículo 50, establece las responsabilidades de los diferentes implicados en cada una de las fases de planificación y ejecución de un estudio clínico y señalan 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 estandarizados).
- En el capítulo 39, artículo 131, establece que en todos los estudios clínicos con medicamentos se seguirán las normas de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) emitidas por la International Council of Harmonization (ICH).
- En el capítulo 41 Inspecciones por las Autoridades Sanitarias, artículo 136; establece que, con objeto de verificar la observancia de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas, la Agencia Estatal de Medicamentos y Tecnología en Salud realizará inspecciones a los Comités Éticos de Investigación Clínica, al centro de investigación o al promotor.

Principios de la BPC de la Conferencia Internacional sobre Armonización- ICH (3):

- Los ensayos clínicos deben realizarse de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y que sean coherentes con la guía de la BPC y la legislación vigente.
- Antes de iniciar un ensayo, deberán considerarse los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con el beneficio esperado, tanto para el sujeto individual del ensayo como para la sociedad. Un ensayo deberá iniciarse y continuarse únicamente en el caso de que los beneficios previstos justifiquen los riesgos.

- Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un ensayo son las consideraciones más importantes y deberán prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
- La información clínica y no clínica disponible sobre un medicamento en investigación deberá ser suficiente para avalar el ensayo clínico propuesto.
- Los ensayos clínicos deberán estar científicamente justificados y estar descritos en un protocolo claro y detallado.
- El ensayo se deberá realizar de acuerdo con el protocolo que previamente ha recibido un dictamen favorable de un CEIC.
- El cuidado médico que reciben los sujetos y las decisiones médicas tomadas en su nombre serán siempre responsabilidad de un médico cualificado o, en su caso, un odontólogo cualificado.
- Cada individuo implicado en la realización de un ensayo deberá estar cualificado, por su titulación, formación y experiencia, para realizar sus tareas y responsabilidades respectivas.
- Se deberá obtener el consentimiento informado, otorgado de forma libre, de cada sujeto antes de su participación en el ensayo clínico.
- Toda la información del ensayo clínico deberá ser registrada, manejada y archivada de forma que permita su comunicación, interpretación y verificación.
- Se deberá proteger la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos respetando la privacidad y las normas de confidencialidad de acuerdo con los requisitos legislativos pertinentes.
- Los medicamentos en investigación deberán fabricarse, manejarse y almacenarse de acuerdo con las Normas de Correcta Fabricación (NCF) pertinentes y se deberán utilizar de acuerdo con el protocolo aprobado.
- Se implantarán sistemas con procedimientos que aseguren la calidad de cada aspecto del ensayo.

- Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH, por sus siglas en inglés)

5. DEFINICIONES Y ACRÓNIMOS

A. DEFINICIONES

- Buenas Prácticas Clínicas (BPC):** Estándar para el diseño, conducción, realización, monitoreo, auditoría, registro, análisis e informe de los ensayos clínicos que proporciona una garantía de que los datos y los resultados reportados son creíbles y precisos, y de que están protegidos los derechos, integridad y confidencialidad de los participantes de la investigación, según lo dispuesto por la Conferencia Internacional de Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano.
- Centro de investigación:** Unidad física de una institución de investigación
- Comité Independiente de Monitorización de Datos (CIMD):** Comité independiente para la monitorización de los datos que puede ser establecido por el patrocinador para valorar, a intervalos de tiempo determinados, el progreso de un ensayo clínico, los datos de seguridad y las variables críticas de eficacia, así como para recomendar al patrocinador la modificación o suspensión del ensayo clínico.
- Comité de Ética de Investigación Clínica:** Un CEIC es la instancia encargada de realizar la revisión, aprobación y monitoreo éticos de los protocolos de investigación con la finalidad de asegurar que la investigación se conduzca de manera ética, lo que incluye la protección de los participantes en la investigación.
- Consentimiento Informado:** El proceso de consentimiento informado es un proceso comunicativo que tiene por finalidad invitar a una persona mayor de edad a participar de una investigación, brindándole la información necesaria, de manera clara y comprensible para que pueda tomar una decisión libre y voluntaria sobre su participación.

- f. **Cuaderno de recogida de datos (CRD):** Documento impreso, óptico o electrónico que se ha diseñado para recoger y transmitir al patrocinador toda la información requerida en el protocolo para cada participante del ensayo.
- g. **Desviación del protocolo del ensayo clínico:** cualquier incumplimiento de los procedimientos o requisitos definidos en la versión aprobada del protocolo del ensayo clínico
- h. **Documentos esenciales:** Documentos que individual o colectivamente permiten la evaluación de la realización de un estudio y la calidad de los datos producidos
- i. **Documentos fuente:** Documentos originales, datos y registros, tales como historias clínicas, gráficas clínicas y administrativas, informes de laboratorio, memoranda, diarios de los participantes o cuestionarios de evaluación, registros de dispensación de fármacos, datos registrados por instrumentos informatizados, copias o transcripciones certificadas después de su verificación como copias exactas, microfichas, negativos fotográficos, microfilms o medios magnéticos, radiografías, archivos de los participantes y registros guardados en la farmacia, en los laboratorios y en los departamentos médico-técnicos implicados en el ensayo clínico.
- j. **Enmienda:** Modificación o aclaración realizada al protocolo de investigación o al documento de consentimiento informado que se realiza tras la aprobación inicial del protocolo. Las enmiendas pueden ser sustanciales o no sustanciales. Se considera enmienda sustancial a todo cambio que pudiera tener repercusiones importantes en la seguridad o bienestar de los participantes del estudio o en la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en el estudio. Se considera que una enmienda no es sustancial si son modificaciones de aspectos formales, datos de contacto u otros cambios logísticos o administrativos.
- k. **Evento adverso (EA):** Cualquier acontecimiento o situación perjudicial para la salud del participante en la investigación y que no necesariamente tiene una relación causal con la administración producto en investigación. Por lo tanto, un EA puede ser cualquier

signo desfavorable y no intencionado, incluido un hallazgo anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un producto en investigación, esté o no relacionado con éste.

- l. Evento adverso serio (EAS):** Cualquier evento adverso que produzca la muerte o amenace la vida del participante, haga necesaria la hospitalización o la prolongación de esta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o de lugar a una anomalía o malformación congénita. A efectos de su notificación se tratarán también como serios aquellos eventos que, desde el punto de vista médico, pueden poner en peligro al participante de la investigación o requerir una intervención para prevenir una de las circunstancias previamente señaladas.
- m. Hallazgos críticos:** hallazgos directamente relacionados con la seguridad del participante de la investigación, que podrían resultar en muerte, riesgo de muerte o condiciones inseguras; cuando se relacionan con datos de estudios, pueden comprometer su validez, como estudios realizados sin autorización, adulteración, falta de información o falsificación.
- n. Hallazgos mayores:** hallazgos que podrían resultar en un riesgo para la salud del participante de la investigación o la invalidación de los datos.
- o. Hallazgos menores:** hallazgos que no encajan en observaciones críticas o mayores, pero que indican deficiencia y/o desviación; tales hallazgos deben citarse con el fin de implementar mejoras en la realización de estudios
- p. Hallazgos Informativos:** hallazgos descriptivos y/o complementarios.
- q. Inspección de BPC,** Examen independiente y sistemático de las actividades y los documentos relacionados con el ensayo, para determinar si las actividades evaluadas relacionadas con el ensayo han sido realizadas y si los datos son registrados, analizados y fielmente comunicados, conforme al protocolo, los procedimientos operativos estandarizados (POE) del promotor, la BPC y la normativa vigente.

- r. **Investigador principal:** Investigador responsable de un equipo de investigación que realiza un ensayo clínico en un centro de investigación.
- s. **Monitoreo:** Acto a cargo del patrocinador de vigilar el desarrollo de un ensayo clínico para garantizar que es realizado, archivado y publicado de acuerdo con el protocolo, los procedimientos normalizados de trabajo, las guías de BPC y la normativa vigente.
- t. **Organización de Investigación por Contrato (OIC):** Persona u organización (comercial, académica u otra) contratada por el patrocinador para realizar una o más de sus obligaciones o tareas del ensayo clínico.
- u. **Patrocinador:** Persona individual, grupo de personas, empresa, institución u organización, incluidas las académicas, con representatividad legal en el país y debidamente inscrita en los registros públicos correspondientes, que es responsable de la iniciación, mantenimiento, conclusión y financiamiento de un ensayo clínico.
- v. **Producto en investigación:** Es un producto farmacéutico o dispositivo médico que se investiga o se utiliza como comparador en un ensayo clínico, incluidos los productos con registro sanitario cuando se utilicen o combinen, en la formulación o en el envase, de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada o para obtener más información sobre su uso autorizado
- w. **Protocolo de investigación:** Documento que establece los antecedentes, racionalidad y objetivos del ensayo clínico y describe con precisión su diseño, metodología y organización, incluyendo consideraciones estadísticas y las condiciones bajo las cuales se ejecutará.
- x. **Reacción Adversa Inesperada:** Reacción adversa cuya naturaleza o intensidad no se corresponde con la información disponible sobre el producto en investigación.

B. LISTA DE ACRONIMOS

BPC Buenas Prácticas Clínicas

IBPC	Inspección de Buenas Prácticas Clínicas
AGEMED	Agencia Estatal de Medicamentos y Tecnologías en Salud
POE	Procedimiento Operativos Estandarizados
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
OIC	Organización de Investigación por Contrato
EAS	Eventos Adversos Serios
CIMD	Comité Independiente de Monitoreo de Datos
ICH	Conferencia Internacional sobre Armonización (en sus siglas en Ingles)
FRC	Formulario de Reporte de Casos.

CAPITULOS

Las etapas de la inspección de BPC a centros de investigación que desarrollan ensayos clínicos con medicamentos o dispositivos médicos incluyen:

Capítulo I Selección de los centros de investigación y ensayos clínicos a inspeccionar

Capítulo II Selección de los inspectores

Capítulo III Programación de la inspección

Capítulo IV Comunicación de la inspección

Capítulo V Conducción de la inspección

- a) Reunión de apertura
- b) Visita a las instalaciones
- c) Revisión de Registros
 - i) Revisión de los documentos esenciales
 - ii) Revisión de los consentimientos informados

- iii) Revisión de los datos
- iv) Manejo del producto de investigación
- d) Acta de inspección
- e) Informe de Inspección
- f) Resultado de Inspección

Capítulo VI Reunión de cierre

Capítulo VII Informe de inspección

Capítulo VII Resultado de la inspección

I. SELECCIÓN DEL CENTRO Y ENSAYO CLINICO A INSPECCIONAR

A continuación, se enumeran los criterios más utilizados para seleccionar el ensayo clínico y el centro a inspeccionar.

- a. Por protocolo de investigación:
 - i. Fase de investigación.
 - ii. Riesgos involucrados en el ensayo clínico.
 - iii. Impacto del estudio en la salud pública.
 - iv. Criterios de seguridad del producto en investigación.
 - v. Estudios que involucren población vulnerable
- b. Por centro de investigación:
 - i. Alto reclutamiento.
 - ii. Antecedentes del investigador.
 - iii. Elevado número de ensayos clínicos del investigador principal
 - iv. Alto reporte de seguridad que implique riesgo para la salud de los participantes
 - v. Información relevante en los informes de avance o finales
 - vi. Denuncias recibidas

- vii. Información relevante recibida en los reportes de desviaciones (los reportes de seguridad y/o en los informes de avance a criterio de AGEMED).

II. SELECCIÓN DEL INSPECTOR

AGEMED designará un equipo de inspección cuyo número de integrantes será proporcional a la información que se debe revisar y a las particularidades del estudio.

Los inspectores están obligados, bajo responsabilidad, a mantener la confidencialidad sobre la información a la que acceden con ocasión de la inspección.

AGEMED proveerá a los inspectores de una identificación oficial o memorándum de designación.

III. PROGRAMACIÓN DE LA INSPECCIÓN

- a) La programación de las inspecciones podrá ser al inicio de la investigación, cuando este se esté ejecutando o al finalizar.
- b) Los inspectores deben tener acceso a toda la información del estudio que necesiten para llevar a cabo la inspección, todos estos serán de acuerdo a la etapa en la que se encuentre la investigación, por ejemplo protocolo, las enmiendas al protocolo, los formularios de consentimiento informado aprobados por el CIEC y AGEMED y sus enmiendas, los reportes de eventos adversos serios, las condiciones de uso y almacenamiento del producto en investigación, los informes periódicos de avance del estudio y los informes de inspecciones previas del investigador principal; la lista de actividades de estudio con sus respectivos responsables (actividades realizadas por el patrocinador, OIC, etc); la lista de todos los departamentos del centro inspeccionado involucrados en el estudio (farmacia, laboratorio local, centro de imágenes).
- c) En la preparación de la inspección, el equipo de inspección debe:

- a. Analizar la información del estudio, enviada por el patrocinador u OIC a AGEMED protocolo, las enmiendas al protocolo, los formularios de consentimiento informado aprobados por el CIEC y AGEMED y sus enmiendas, los reportes de eventos adversos serios, las condiciones de uso y almacenamiento del producto en investigación.
- b. Conocer el protocolo autorizado detalladamente.
- c. Elaborar la lista de los documentos del estudio a revisar de acuerdo a si es antes de comenzar la fase clínica del ensayo, durante la realización del ensayo clínico, después de la investigación, priorizando elección de registro del inicio, intermedios y del final del estudio, para constatar grado de resolución de problemas, incluyendo registros que correspondan a desvíos o eventos de seguridad.
- d. La inspección de Buenas Prácticas a ensayos clínicos con medicamentos y dispositivos médicos que se realicen antes de comenzar la fase clínica del ensayo, durante la realización del ensayo clínico o después de la investigación estarán sujetos a cancelación de pasajes y viáticos, hasta que se tenga aprobado el arancel correspondiente.

IV. COMUNICACIÓN DE LA INSPECCIÓN

- a) La notificación de inspección se realiza a través de una nota escrita al investigador principal y al patrocinador u OIC, indicando la fecha para la inspección, centro de investigación, nombre del investigador principal; así como toda la documentación que deberá estar disponible al momento de la inspección. La notificación se efectuará con una anticipación no menor de diez (10) días hábiles para asegurar la disponibilidad de las partes y la documentación necesaria para llevar a cabo la inspección
- b) Las inspecciones extraordinarias podrán llevarse a cabo sin necesidad de cumplir con el plazo de 10 días de notificación, en ciertas circunstancias cuando exista antecedentes de sospechas o denuncias de malas prácticas.

- c) El cambio de fecha de la inspección podrá darse por razones de fuerza mayor como, por ejemplo, la imposibilidad de contar con la presencia de una de las partes citadas a la inspección. Cualquier cambio de fecha debe estar debidamente justificado para proceder con la reprogramación de la inspección.
- d) En las inspecciones podrán estar presentes el investigador principal y demás miembros del equipo de investigación si es necesario, representantes del patrocinador o de la OIC .
- e) Se coordina horarios, y especificaciones referentes a indumentaria, identificación, requisitos que el centro o investigador consideren útiles para los días de inspección, y que permitan una coordinación para el desarrollo del proceso.

V. CONDUCCIÓN DE LA INSPECCIÓN

1. Reunión de apertura:

El propósito de una reunión de apertura es:

- a) Que los inspectores se presenten en el centro de investigación a inspeccionar, en la fecha anunciada, con su identificación oficial de acuerdo a sus funciones.
- a) Que expliquen el marco regulatorio para la realización de la inspección de acuerdo a las normas nacionales e internacionales que estén relacionadas a las Buenas Practicas Clínicas.
- b) Que los inspectores detallen los objetivos, alcance, planificación (cronograma) procedimientos y las principales etapas de la inspección, previamente aprobados por Dirección Ejecutiva.
- c) Que el investigador principal (IP) brinde una breve descripción del sitio del ensayo clínico, el equipo de estudio y las actividades que realiza el IP. El IP deberá estar presente durante toda la reunión, así como el patrocinador/representante de OIC, a

fin de que los inspectores identifiquen la distribución de funciones para la realización del ensayo clínico.

- d) Que los inspectores confirmen que los recursos, documentos e instalaciones que necesitan los inspectores están disponibles.
- e) Que se confirme la hora y fecha de la reunión de cierre y de cualquier reunión intermedia.
- f) En esta reunión se realizará las aclaraciones pertinentes de cualquiera de las partes, para facilitar el desarrollo de la inspección

2. Visita a las instalaciones:

- a) El objetivo de este ítem es verificar la conformidad basado en evidencia y relevamiento de información pudiendo realizar observación, entrevistas a cualquier personal que participe de los procesos.
- b) Procesos documentados y registros que den evidencia de los controles y procesos ejecutados.
- c) Todos los materiales sean adquiridos de proveedores seleccionados y que cumplan especificaciones y almacenados de acuerdo a procedimientos y manipulados bajo normas de seguridad.
- d) Que se cuente con evidencia de procesos que permitan la mejora continua.
- e) Confirmar si las instalaciones son adecuadas para la realización del ensayo clínico y si están de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas. Los inspectores visitarán las instalaciones con el objeto de comprobar que las instalaciones tengan las áreas respectivas, separadas, identificadas resguardadas y con la secuencia que permita la seguridad del estudio, el resguardo de muestras, y la comodidad requerida que cuide los derechos seguridad y el bienestar de los sujetos del estudio, los controles de acuerdo a cada etapa del proceso .
- f) Que los sitios destinados a archivo de documentación presenten una estructura adecuada para el almacenamiento de documentos, acceso restringido a personal del

estudio, plan de acción/contingencia en casos de incendio, inundación y plagas y procedimientos de archivo incluyendo la retención de documentos al finalizar el estudio.

- g) Que la farmacia presente acceso restringido a personal que no es parte del estudio y que existan procedimientos para el control de temperatura según especificaciones del protocolo; que existan planes de contingencia en caso de corte de energía, que cada producto en cada estudio este separado del de otros estudios e identificado de forma tal que permita su almacenamiento de forma lógica, sin posibilidad de errores en la separación y dosificación y separados asimismo en relación con el estado del producto (p. ej., los productos vencidos o en cuarentena deben estar completamente separados de las existencias en uso).
- h) Que los consultorios protegen la confidencialidad y privacidad de los participantes del ensayo clínico para la discusión y la obtención del ICF, y para las evaluaciones clínicas realizadas durante el ensayo clínico y que, en caso de requerirse de acuerdo al estudio, existan áreas o convenios con áreas de internación, infusión y emergencias, y contengan un carro de emergencia sellado y revisado frecuentemente (incluido oxígeno y accesorios disponibles), en un lugar de fácil acceso.
- i) Que el laboratorio tenga una zona destinada a la toma y al almacenamiento de muestras antes de su análisis o envío a laboratorio externo, nacional o internacional y cuente con procedimientos validados para la recolección, procesamiento, manipulación y transporte; que el laboratorio cuente con certificado de acreditación; que se encuentre disponible un listado vigente de valores de referencia y el registro de temperatura del almacenamiento de las muestras según corresponda en lo descripto en el protocolo.
- j) Que los equipos utilizados en todas las instalaciones donde se realiza el ensayo clínico se encuentran en condiciones adecuadas para su uso, calibrados o con mantenimiento periódico.

- k) Que existan procedimiento para el gerenciamiento de residuos con contenedor con tapa identificada para cada tipo de residuo y procedimientos de destrucción de material.

3. Revisión de los Registros:

Durante la inspección, los inspectores deberán estar preferentemente en una habitación separada del personal del centro y con acceso a internet.

3.1 Revisión de los documentos esenciales:

Durante esta fase, los inspectores revisaran que el centro cuenta con todos los documentos esenciales listados en el ANEXO 1 del Manual, con el objeto de constatar entre otros aspectos, que el centro cuenta con las versiones vigentes y anteriores de todos los documentos del estudio y las aprobaciones pertinentes de los mismos por parte del CIEC y AGEMED; que están disponibles los CV, las calificaciones, programas de entrenamiento y constancias de la formación del equipo de estudio del equipo de investigación en el protocolo, en las BPC y en las normas vigentes y toda otra capacitación específica para la realización del protocolo; que la lista de delegación de funciones está disponible y se encuentra actualizada y que las tareas realizadas en cada etapa de ensayo clínico corresponden a personal delegado para tal fin; la disponibilidad, implicación y supervisión del investigador principal en el ensayo clínico; el listado de participantes invitados a participar del estudio, los participantes que firmaron el consentimiento informado, los que se randomizaron a alguna rama del estudio, los que fallaron a cumplir los criterios de selección y los que se retiraron, consignando el motivo (Screening/Enrollment Log); el listado de procedimientos operativos del centro; la planilla de eventos adversos serios del centro y de reacciones adversas serias e inesperadas del estudio; los reportes del Comité Independiente de Monitoreo de Datos; el listado de desvíos al protocolo y las medidas correctivas; los

reportes al CIEC de los reportes de seguridad, los desvíos, la incorporación del primer participante; los reportes de avance y finales; la planilla de visitas de monitoreo y los informes de monitoreo incluyendo la visita de inicio, evidencia del seguimiento dado por el IP a los hallazgos observados en las visitas de monitoreo; y si corresponde, la visita de cierre del estudio.

3.2 Revisión del Proceso de consentimiento informado

Revisar los procesos de consentimiento informado y verificar que se hayan utilizado los documentos de consentimiento autorizados, que estos estén firmados y fechados por el participante o, si corresponde, su representante y el investigador o subinvestigador delegado para tal función. Si el consentimiento informado se ha obtenido del representante legal del participante de la investigación, que la potestad de la representación se encuentra documentada en la historia clínica. El equipo de investigación debe revisar además que el consentimiento informado se haya obtenido antes de proceder con la evaluación de los criterios de elegibilidad o cualquier otro procedimiento específico del estudio y que el proceso de consentimiento se encuentra documentado en la historia clínica del participante de la investigación. Finalmente, deben verificar que los participantes de la investigación hayan otorgado su consentimiento a todas las enmiendas de los documentos de consentimiento informado aprobadas por el CIEC y autorizadas por la AGEMED.

3.3 Revisión de los registros clínicos:

Los inspectores deben verificar si el equipo de investigación realizó el ensayo clínico de acuerdo con el protocolo aprobado y sus modificaciones mediante verificación de datos fuente. En la verificación de datos fuente, será necesario evaluar los registros fuente teniendo en cuenta su organización, integridad y legibilidad. Será necesario evaluar si se realizaron correcciones de los datos registrados en el formulario de

informe de caso (CRD), (firmado y fechado por la persona autorizada y proporcionando justificación, si es necesario).

Se deben examinar los siguientes puntos, revisando los registros seleccionados en el plan de inspección:

- a) Que los participantes existen y participaron del ensayo clínico otorgando su consentimiento previo y que su participación se encuentra registrada en la historia clínica
- b) Que se cumplieron los criterios de selección (inclusión/exclusión) de los participantes de acuerdo con el protocolo aprobado y/o que las violaciones del protocolo estén documentadas, y reportadas al patrocinador, al CIEC y a AGEMED
- c) Que se efectuaron los procedimientos del protocolo en relación con las visitas, exámenes y demás procedimientos descritos en el protocolo
- d) Que los participantes recibieron la dosis, frecuencia y vía de administración de las intervenciones, y que se cumplieron adecuadamente los procedimientos de asignación aleatoria y de enmascaramiento
- e) Que las medicaciones concomitantes y las enfermedades intercurrentes se manejaron en cumplimiento del protocolo y se encuentran registrados en el CRD y documentos fuente.
- f) Que los datos de eficacia y seguridad registrados en el CRD concuerdan con los datos fuente obtenidos durante el. Los datos relacionados con los puntos finales deben compararse con los documentos originales, si corresponde, según el alcance de la inspección.
- g) Esta verificación también incluirá si los eventos adversos registrados en la historia clínica también se registran en CRD y fueron informados al patrocinador, CIEC y las autoridades de acuerdo con la normativa vigente.

Durante la verificación de los datos de seguridad, será necesario evaluar la interrupción prematura del tratamiento.

En caso de utilizarse historias clínicas electrónicas, estos sistemas informáticos deben estar validados para que se asegure el ingreso de datos y la modificación por parte de personal autorizado.

También verificar que existen procedimientos para la creación, modificación, eliminación, mantenimiento o transmisión de registros electrónicos, posibilidad de identificar cualquier entrada y cambio de datos en el sistema, incluyendo quien hizo la entrada y en qué fecha y horario y las características del sistema de seguridad: (por ejemplo, quién tiene acceso y cómo se controla este acceso), presencia de respaldo, recuperación de datos o plan de contingencia para evitar la pérdida de datos (incluso en casos de actualizaciones de software), validación del sistema y manuales y formación sobre el uso del sistema.

3.4 Revisión del manejo del producto de investigación

El objetivo es verificar si todas las actividades relacionadas con el medicamento en investigación han realizado de acuerdo con el protocolo y otros documentos del estudio.

El inspector debe verificar:

- a) Que se encuentran disponibles las instrucciones para el manejo de medicamentos en investigación y materiales relacionados con el ensayo (si no se encontraran incluidos en el protocolo).
- b) Que los productos en investigación hayan sido recibidos en el centro de investigación por el personal delegado, y que constan los registros de recepción de la entrega del producto.

- c) Que el producto se encuentra etiquetado de acuerdo con las normas vigentes y las BPC y documentación sobre reetiquetado, en su caso.
- d) Que la documentación sobre la asignación del tratamiento y la aleatorización es adecuada.
- e) Que se ha indicado la dosis adecuada y que consta la fecha y cantidad dispensada o devuelta, identificación de los destinatarios (código de paciente), números de lote y fechas de vencimiento. Debe verificar además si existe concordancia entre las planillas de contabilidad, los documentos fuente y los formularios de registro de datos clínicos.
- f) Que la destrucción del medicamento en investigación (si se destruye en el sitio) se encuentra documentada (fechas y cantidad) y se realizó de acuerdo a los procedimientos y las BPC.
- g) Que las condiciones de almacenamiento y sus registros se encuentran disponibles y se realizaron de acuerdo con el protocolo
- h) Que existió acceso controlado al medicamento en investigación desde recibo hasta la dispensación.

VI. REUNIÓN DE CIERRE

El objetivo principal de esta reunión es presentar los resultados y hallazgos identificados en la inspección y a los inspeccionados, con el fin de garantizar que los resultados se comprendan claramente. En la reunión de cierre los inspectores:

- a) Los inspectores realizarán un resumen de las actividades de inspección e informarán los hallazgos. Por el momento, los inspectores no clasificarán los hallazgos. La clasificación de los hallazgos será emitida con un informe final de inspección. La reunión se llevará a cabo en presencia de representantes nominados por el centro de investigación, patrocinador o el investigador responsable con autoridad de decisión.

- b) Durante la reunión también se aclararán los procedimientos y plazos posteriores a la inspección. El representante del IP y del patrocinador deberá estar presente durante toda la reunión.
- c) La reunión se llevará a cabo en presencia de representantes nominados por el centro de investigación, patrocinador o el investigador responsable con autoridad de decisión.
- d) El equipo de inspección elaborará un acta en el centro, en la que se evidencian las observaciones y hallazgos de la inspección discutidos.
- e) El acta de inspección deberá ser firmada y sellada con lugar y fecha, en dos originales por el investigador y/o por un investigador secundario, por los inspectores y por el representante del patrocinador. Un original se le entregará al investigador y el segundo original quedará en poder de los inspectores y será adjuntado al expediente del estudio inspeccionado en AGEMED.

VII. INFORME DE INSPECCIÓN

Los inspectores deben elaborar un informe de inspección con una descripción clara y objetiva de los hallazgos de la inspección, basada en el acta de inspección, los hallazgos en el centro y las copias de la documentación del centro.

En el informe de inspección se deben detallar la naturaleza y el alcance de la inspección y dejar constancia de los hallazgos realizados en la inspección. En el informe se solicitan las justificaciones e información que sean necesaria al investigador principal, al patrocinador u OIC delegada, según corresponda. Las respuestas deben dar cuenta de estas explicaciones, así como de las acciones correctivas propuestas o implementadas.

Para cada hallazgo se describe si el mismo es crítico, mayor, menor o informativo y se enumerarán las referencias apropiadas al Documento de las Américas o al Consejo Internacional de Armonización (ICH E6 (R2)) y la legislación local.

Luego de recibir el informe de inspección, el patrocinador o la OIC tendrán 120 días hábiles para responder. La respuesta a cada hallazgo crítico o mayor debe darse identificando la causa raíz y proponiendo acciones correctivas y preventivas (CAPA) con plazos estimados y responsables de cada acción. Además, el impacto y riesgo del hallazgo debe evaluarse para todo el estudio y no sólo para el centro inspeccionado, según corresponda. Para hallazgos menores, sólo es necesario enviar acciones correctivas AGEMED.

Al final de la evaluación, AGEMED emitirá el Dictamen de Inspección Final, con un plazo de 30 días, contados a partir de la fecha de recepción de la respuesta al informe de inspección

VIII. RESULTADO DE LA INSPECCIÓN

El resultado de inspección puede ser:

- Cumple con las BPC: Cumplir con BPC no significa que no se encontraron hallazgos o que no se requirió ninguna acción. Sin embargo, las observaciones encontradas fueron corregidas o no afectaron críticamente las BPC
- Incumplimiento de las BPC: El incumplimiento de las BPC significa que, después de evaluar la respuesta a los hallazgos identificados en la inspección, la conclusión de AGEMED es que el estudio no fue realizado de acuerdo con las BPC. AGEMED puede determinar:

I - interrupción temporal del ensayo clínico;

II - la cancelación definitiva del ensayo clínico, en el centro en cuestión;

III - la cancelación definitiva del ensayo clínico en todos los centros de Bolivia; o

IV - la invalidación de datos del centro en cuestión o del ensayo clínico.

ANEXO

DOCUMENTOS ESENCIALES

ANTES DE COMENZAR LA FASE CLÍNICA DEL ENSAYO

Título de documento	Propósito	Localización en los archivos de:	
		Investigador	Patrocinador
MANUAL DEL INVESTIGADOR	Documentar que se ha facilitado al investigador con la información científica relevante y actualizada referente al producto en investigación.	x	x
PROTOCOLO FIRMADO Y ENMIENDAS Y UN MODELO DEL CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD)	Documentar el acuerdo del investigador y el patrocinador sobre el protocolo y sus enmiendas, así como el CRD.	x	x
DOCUMENTOS DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	Evidenciar la toma de los procesos de consentimiento informado.	x	x

TODA INFORMACIÓN PARA LOS PARTICIPANTES POTENCIALES INCLUYENDO AVISOS DE RECLUTAMIENTO	Documentar que se facilitará a los potenciales participantes la información adecuada (en contenidos y lenguaje) para que puedan dar su consentimiento informado y documentar que las medidas de reclutamiento son apropiadas y no coercitivas.	x	x
CONTRATO DE ENSAYO CLÍNICO	Documentar las responsabilidades de las partes (investigador, institución y el patrocinador u OIC delegada por el patrocinador)	x	x
CONTRATOS CON OIC Y OTROS IMPLICADOS EN EL ESTUDIO	Documentar los acuerdos		x
PÓLIZA DE SEGURO	Documentar la existencia de la cobertura para los participantes por los daños relacionados con el ensayo	x	x

ACREDITACIÓN DEL CIEC, PROCEDIMIENTOS Y LISTADO DE MIEMBROS	Documentar que el CIEI se encuentra acreditado, y que su composición y funcionamiento se adhiere a los estándares de ética de la investigación	x	x
APROBACIÓN DEL CIEC CORRESPONDIENTE DE LOS SIGUIENTES DOCUMENTOS: – El protocolo y cualquier modificación, – Los documentos del consentimiento informado y toda información que se proporcione a los potenciales participantes – Anuncios para el reclutamiento de potenciales participantes (si se utilizan) – Cualquier otro documento que haya sido revisado y aprobado.	Documentar que el ensayo clínico y toda su documentación ha sido revisada y aprobada por el CIEI antes de su inicio.	x	x
AUTORIZACIÓN DE AGEMED	Documentar que se ha obtenido la autorización de	x	x

	las autoridades regulatorias antes del inicio del ensayo de acuerdo con el Reglamento de Ensayos Clínicos.		
CURRICULUM VITAE DE TODO EL EQUIPO DE INVESTIGACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO	Documentar las cualificaciones y entrenamiento para realizar el ensayo y/o realizar la supervisión médica de los participantes.	x	x
CONSTANCIAS DE ENTRENAMIENTO EN BPC, EL PROTOCOLO Y LOS ENTRENAMIENTOS ESPECIFICOS DEL ESTUDIO DE TODOS LOS MIEMBROS DELEGADOS EN EL ESTUDIO, INCLUIDOS LOS ENTRENAMIENTOS ESPECIFICOS PARA QUIENES MANEJAN MUESTRAS BIOLÓGICAS	Documentar las calificaciones y entrenamiento para realizar el ensayo y/o realizar la supervisión médica de los participantes.	x	x
RANGOS NORMALES DE LABORATORIO	Documentar los valores o rangos normales de las pruebas.	x	x

ACREDITACIÓN DEL LABORATORIO Y CURRÍCULUM VITAE DEL RESPONSABLE DE LABORATORIO	Documentar la adecuación de las instalaciones para realizar las pruebas requeridas y respaldar la fiabilidad de los resultados.	x	x
CALIBRACIÓN DE LOS EQUIPOS QUE SE UTILIZARÁN EN EL ESTUDIO	Documentar la adecuación de las instalaciones para realizar las pruebas requeridas y respaldar la fiabilidad de los resultados.	x	
MODELO DE LAS ETIQUETAS DE LOS ENVASES DE LOS PRODUCTOS EN INVESTIGACIÓN	Documentar que la etiqueta cumple con las disposiciones referentes al etiquetado del Reglamento de Ensayos Clínicos.		x
INSTRUCCIONES PARA EL MANEJO DE LOS PRODUCTOS EN INVESTIGACIÓN Y LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS	Documentar las instrucciones necesarias para asegurar el adecuado almacenamiento, envasado, dispensación de los productos en investigación.	x	x
REGISTROS DEL ENVÍO DE LOS PRODUCTOS DE INVESTIGACIÓN Y MATERIALES DEL ENSAYO CLÍNICO	Documentar la trazabilidad de los productos en investigación	x	x

	y materiales relacionados con el ensayo.		
CERTIFICADOS DEL ANÁLISIS DE LOS PRODUCTOS EN INVESTIGACIÓN	Documentar la identidad, pureza y dosis de los productos en investigación que serán usados.		x
PROCEDIMIENTO DE DECODIFICACIÓN (si procede)	Documentar, en caso de urgencia, el modo de desvelar la identidad del producto en investigación sin romper el ciego para las restantes intervenciones de los participantes.	x	x
LISTA MAESTRA DE ALEATORIZACIÓN	Documentar el método de aleatorización (si procede).		x
VISITA DE INICIO	Documentar que los documentos del estudio fueron repasados con el equipo de investigación.	x	x
LISTA DE DELEGACIÓN DE FUNCIONES	Documentar que el investigador principal ha delegado las funciones del estudio en miembros del equipo de investigación.	x	

DURANTE LA REALIZACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO

Además de tener archivados los documentos previamente listados, deben archivar los siguientes documentos durante el desarrollo del ensayo como prueba de que toda la información nueva relevante se documenta en cuanto está disponible.

Título de documento	Propósito	Localización en los archivos de:	
		Investigador	Patrocinador
ACTUALIZACIONES DEL MANUAL DEL INVESTIGADOR.	Documentar que el investigador recibe oportunamente la información relevante a medida que esté disponible.	x	x
ENMIENDAS AL PROTOCOLO, DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO Y CUALQUIER INFORMACION PARA LOS POTENCIALES PARTICIPANTES, INCLUIDOS LOS AVISOS DE RECLUTAMIENTO.	Documentar las actualizaciones de estos documentos relacionados con el ensayo que tienen efecto durante el ensayo.	x	x
ENMIENDAS AL CONTRATO DE ENSAYO CLÍNICO Y CUALQUIER MODIFICACIÓN DE LA PÓLIZA	Documentar las actualizaciones o cualquier modificación	x	x

DE SEGURO, INCLUIDAS LAS ACTUALIZACIONES DE SU VIGENCIA.	del contrato de ensayo clínico, así como de la póliza de seguro.		
RENOVACIÓN DE LA ACREDITACION DEL CIEC, ACTUALIZACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS Y EL LISTADO DE MIEMBROS	Documentar la renovación de la acreditación del CIEC si corresponde, así como los cambios en los procedimientos del comité o en el listado de sus integrantes.	x	x
APROBACIÓN DOCUMENTADA Y FECHADA DEL CIEC, REFERIDA A LAS: – Enmienda(s) al protocolo – Enmienda(s) de: ○ El documento de consentimiento informado ○ Cualquier otra información que se facilite a los participantes ○ Anuncios para el reclutamiento (si se utiliza)	Documentar que las modificaciones al ensayo clínico y documentos relacionados han sido evaluados y aprobados por el CIEC antes de su implementación.	x	x

○ Cualquier otro documento incluido en la aprobación inicial ○ Documentos sobre el monitoreo ético del ensayo clínico (cuando corresponda).			
AUTORIZACION DE AGEMED DE: – Enmienda(s) al protocolo – Enmienda(s) del: ○ El documento de consentimiento informado. ○ Cualquier otra información que se facilite a los participantes. ○ Anuncios para el reclutamiento (si se utilizan). ○ Cualquier otro documento incluido	Documentar que las modificaciones al ensayo clínico y documentos relacionados han sido evaluados y autorizados por la autoridad regulatoria antes de su implementación.	x	x

en la autorización inicial.			
CURRICULUM VITAE DE NUEVOS MIEMBROS DEL EQUIPO DE INVESTIGACION DELEGADOS EN EL ESTUDIO	Documentar las cualificaciones y entrenamiento para realizar el ensayo y/o realizar la supervisión médica de los participantes.	x	x
NUEVAS CONSTANCIAS DE ENTRENAMIENTO EN BPC, ENMIENDAS Y LOS ENTRENAMIENTOS ESPECIFICOS DE LOS NUEVOS MIEMBROS DELEGADOS EN EL ESTUDIO, INCLUIDOS LOS ENTRENAMIENTOS ESPECIFICOS PARA QUIENES MANEJAN MUESTRAS BIOLOGICAS Y REENTRENAMIENTOS DE LOS MIEMBROS ANTERIORMENTE DELEGADOS	Documentar las cualificaciones y entrenamiento para realizar el ensayo y/o realizar la supervisión médica de los participantes.	x	x
ACTUALIZACIONES DE LOS RANGOS NORMALES DE LABORATORIO.	Documentar los valores y/o rangos normales de las pruebas.	x	x

ACTUALIZACIÓN DE LA CALIBRACIÓN DE LOS EQUIPOS QUE SE UTILIZARÁN EN EL ESTUDIO.	Documentar la adecuación de las instalaciones para realizar las pruebas requeridas y respaldar la fiabilidad de los resultados.	x	
ACTUALIZACIONES A LAS INSTRUCCIONES PARA EL MANEJO DE LOS MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN y LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS.	Documentar las instrucciones necesarias para asegurar el adecuado almacenamiento, envasado, dispensación de los productos en investigación.	x	x
DOCUMENTACIÓN DE ENVÍO, LA RECEPCIÓN, CONTABILIDAD Y CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO DE LOS PRODUCTOS EN INVESTIGACIÓN Y MATERIALES RELACIONADOS CON EL ENSAYO.	Documentar la trazabilidad de los productos en investigación y materiales relacionados con el ensayo.	x	x

CERTIFICADOS DEL ANÁLISIS DE LOS PRODUCTOS EN INVESTIGACIÓN	Documentar la identidad, pureza y dosis de los productos en investigación que serán usados.		x
AUTORIZACION DE AGEMED PARA LA IMPORTACIÓN DE LOS PRODUCTOS EN INVESTIGACIÓN Y OTROS MATERIALES	Documentar que se ha obtenido la autorización de la autoridad correspondiente para la importación de los productos en investigación y otros materiales para el ensayo clínico.	x	x
LISTADO DE PARTICIPANTES	Documentar los participantes que fueron invitados a participar, los que brindaron su consentimiento informado, los que fueron aleatorizados y los que se retiraron por cualquier causa (especificando la misma).	x	

DOCUMENTOS DE CONSENTIMIENTO INFORMADO FIRMADOS	Documentar la obtención del consentimiento informado antes de la participación de cada participante en el ensayo.	x	
INFORMES DEL MONITOREO	Documentar las visitas a los centros realizadas por el monitor y los hallazgos encontrados.	x	x
COMUNICACIONES RELEVANTES CON EL PATROCINADOR	Documentar cualquier acuerdo o discusión relevante referente a la gestión del ensayo: - cartas de notificación de acontecimientos adversos. - actas de reuniones - informes de llamadas telefónicas.	x	x
ACTUALIZACIÓN DE LA LISTA DE DELEGACIÓN DE FUNCIONES	Documentar cualquier actualización de la delegación de las funciones del estudio en los miembros del equipo	x	

	de investigación realizada por el investigador principal.		
DOCUMENTOS FUENTE	Documentar la existencia del participante y la integridad de los datos recogidos en el ensayo. Incluir los documentos originales relacionados con el ensayo, el tratamiento médico y la historia clínica del participante.	x	
REPORTES DE EVENTOS ADVERSOS AL PATROCINADOR Y AL CIEC	Documentar que los eventos adversos serios ocurridos en el centro han sido reportados dentro de los plazos establecidos.	X	X
REPORTES DE REACCIONES ADVERSAS AL MEDICAMENTO SERIAS E INESPERADAS, CARTAS DE RECOMENDACION DEL COMITÉ INDEPENDIENTE DE MONITOREO DE DATOS	Documentar que las reacciones adversas al medicamento serias e inesperadas, las cartas de recomendación del CIMD y otros reportes de	X	X

(CIMD) y OTROS REPORTES DE SEGURIDAD A AGEMED Y AL CIEC	seguridad han sido reportados por el investigador al CIEI y por el patrocinador a AGEMED dentro de los plazos establecidos.		
INFORMES PERIÓDICOS	Documentar que se han elaborado y remitido los informes periódicos del centro para el CIEC y del patrocinador a AGEMED	x	x

DESPUÉS DE LA INVESTIGACIÓN

Título de Documento	Propósito	Localización en los archivos de:	
		Investigador	Patrocinador
DESTRUCCIÓN O RETIRO DEL PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN	Documentar el retiro o destrucción de los productos en investigación no utilizados en el centro por parte del patrocinador.	x	x
VISITA DE CIERRE DEL ENSAYO CLÍNICO	Documentar que se han completado todas las actividades requeridas para el cierre del ensayo, y que las copias de los documentos esenciales están guardadas en los archivos apropiados.	x	x
INFORME FINAL DEL ENSAYO CLÍNICO	Documentar que se han efectuado los informes finales del centro al CIEC y a AGEMED y del patrocinador a AGEMED	x	x

INFORME DE LOS RESULTADOS DEL ENSAYO CLÍNICO	Documentar que el patrocinador ha entregado a los investigadores, al CIEC y a AGEMED el informe final con los resultados del estudio.	x	x
--	---	---	---

PROYECTO NORMATIVO