



Gobierno de Reconciliación
y Unidad Nacional

El Pueblo, Presidente!

MINISTERIO DE SALUD

Normativa- 166

NORMA PARA LA REGULACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE MEDICAMENTOS EN SERES HUMANOS

N
QV
771.4
0015
2020

Nicaragua. Gobierno de Reconciliación y
y Unidad Nacional. Ministerio de Salud
**Normativa- 166: Norma para la regulación
de ensayos clínicos de medicamentos en seres
humanos.** Managua. agosto,2020. MINSA
86 pág. Gráfico, tabla

- 1.- Protocolos de Ensayos Clínicos
- 2.- Evaluación de Medicamentos
- 3.- Experimentación Humana
- 4.- Derechos Humanos
- 5.- Sesgo de Publicación
- 6.- Consentimiento Informado
- 7.- Defensa del Paciente
- 8.- Confidencialidad
- 9.- Responsabilidad Legal
- 10.- Vigilancia de Seguridad de los Productos
en Investigación
- 11.- Finalización de Ensayos Clínicos
- 12.- Supervisión y Auditoria
- 13.- Responsabilidad de los Comités

**Ficha Catalografica Elaborada por la Biblioteca Nacional de
Salud**

TABLA DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN	3
ANTECEDENTES	4
CAPITULO I. SOPORTE JURÍDICO	5
CAPITULO II	6
DEFINICIONES Y CONCEPTOS BASICOS.....	6
DEFINICION DE LA NORMA:.....	12
OBJETO DE LA NORMA:.....	12
AMBITO DE APLICACIÓN:	12
UNIVERSO DE LA NORMA:	12
DISPOSICIONES GENERALES:	12
CAPÍTULO III. DEL RESPETO A LOS POSTULADOS ÉTICOS	13
CAPÍTULO IV. DE LA PROTECCIÓN DE LOS SERES HUMANOS EN ENSAYOS CLÍNICOS	15
CAPITULO V. DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	21
CAPITULO VI. DE LAS PERSONAS Y ENTIDADES PARTÍCIPES EN LA EJECUCION DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS	25
CAPÍTULO VII. REQUISITOS PARA AUTORIZACIÓN, RENOVACIÓN, ENMIENDAS Y FINALIZACION DEL ENSAYO CLÍNICO.	28
CAPITULO VIII. DEL EXPEDIENTE DEL ENSAYO CLÍNICO	32
CAPITULO IX. AVANCES E INFORME FINAL DEL ENSAYO CLÍNICO	34
CAPITULO X. DE LA PUBLICACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO	35
CAPITULO XI. DE LOS PRODUCTOS EN INVESTIGACIÓN	36
CAPITULO XII. VIGILANCIA DE LA SEGURIDAD DE LOS PRODUCTOS EN INVESTIGACIÓN	40
CAPÍTULO XIII. ASPECTOS ECONÓMICOS	43
CAPITULO XIV. SUPERVISIÓN Y AUDITORIA	44
CAPITULO XV. DE LAS INFRACCIONES Y LAS MEDIDAS DE SEGURIDAD	46
BIBLIOGRAFIA	48
ANEXOS	50

INTRODUCCIÓN

El Gobierno de Reconciliación y Unidad Nacional (GRUN), a través del Ministerio de Salud cumpliendo con la Política Nacional de Salud de garantizar como derecho constitucional y factor económico social, la salud de toda la población nicaragüense y como garante de que se respeten los derechos humanos de los sujetos objeto de investigación y que siempre prive el mejor beneficio para la salud pública, pone a disposición la presente “Norma para la Regulación de Ensayos Clínicos de Medicamentos en Seres Humanos” con el fin de regular el desarrollo de Ensayos Clínicos de medicamentos en seres humanos en el país.

El avance de la investigación en el desarrollo de medicamentos ha tenido un impacto significativo en la salud y expectativa de vida de la población mundial, debido a que los fármacos han sido siempre un componente importante de la vida humana y de las organizaciones sociales, jugando un papel esencial para prevenir enfermedades, proteger y preservar la salud; a pesar de que no bastan por sí solos para proporcionar una atención adecuada, desempeñan su cometido en la protección, el mantenimiento y la restauración de la salud humana.

Los ensayos clínicos en sus distintas fases, son procesos decisivos para la aprobación de un fármaco y deben realizarse en condiciones de respeto a la dignidad, la protección de los derechos y bienestar de los sujetos en investigación, salvaguardando su integridad física y mental. Para esto el Ministerio de Salud por medio de esta normativa garantiza que al momento de desarrollar un medicamento prevalezca el beneficio encima del riesgo que pueda causar y su seguridad en relación con la ocurrencia de eventos adversos.

La presente normativa contiene las disposiciones a cumplir en la elaboración de protocolos de ensayos clínicos, protección de seres humanos, publicación del ensayo clínico, modelo de consentimiento informado, autorización, renovación, enmiendas y finalización de ensayos clínicos, supervisión y auditorías al mismo; así como también la vigilancia de la seguridad de los productos en investigación y las responsabilidades de los comités con cada pauta.

Este documento recopila la experiencia de los países latinoamericanos: Chile, Guatemala, Perú, Bolivia, Cuba además de las recomendaciones técnicas de la OMS/OPS y es de referencia nacional para aquellas instituciones del sector salud e instituciones formadoras que estén autorizadas por el Comité Nacional de Investigación en salud (CONIS) para realizar ensayos clínicos de medicamentos en seres humanos.

ANTECEDENTES

En 1982 la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Consejo de las Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), publicaron las pautas internacionales propuestas para la investigación biomédica en seres humanos y en 1997 se llevó a cabo la conferencia internacional de armonización para las Buenas Prácticas Médicas.

En Nicaragua se ha presentado un incremento en la realización de ensayos clínicos en seres humanos, esto debido al aumento del desarrollo de nuevos y más potentes medicamentos a nivel mundial. Teniendo en cuenta la escasez de legislaciones para la regulación de ensayos clínicos, el Ministerio de Salud de Nicaragua, a partir del año 2019, elabora la presente propuesta de Norma para la Regulación de Ensayos Clínicos de Medicamentos en Seres Humanos.

Anteriormente, el desarrollo de Ensayos clínicos en Nicaragua ha sido establecido sobre las bases de guías internacionales, incluyendo la Declaración de Helsinki, las Guías Éticas Internacionales para Investigación Biomédica que Involucra a Humanos del CIOMS, y las Guías para Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH). El cumplimiento de estas guías ayuda a asegurar que se promuevan la dignidad, los derechos, la seguridad y bienestar de los participantes en la investigación, y que los resultados de las investigaciones sean creíbles. Por tal razón, en 1998, se creó el Comité Institucional de Revisión Ética (CIRE), funcionando hasta la fecha en la revisión de más de 100 protocolos de investigación, los cuales han sido desarrolladas por investigadores del Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia (CNDR-MINSA).

Cabe señalar que, el CNDR-MINSA, por más de cuatro décadas, ha venido realizando investigaciones con fundamento científico en diferentes ámbitos de la biomedicina, cumpliendo con una de sus funciones principales del CNDR, como es el de “Promover, desarrollar, asesorar y servir de tutor en investigaciones encaminadas a mejorar el estado de salud de la población nicaragüense”.

CAPITULO I. SOPORTE JURÍDICO

1. Constitución Política de la República de Nicaragua. Título IV, Capítulo 3.” Derechos sociales” La Constitución Política de Nicaragua en el Artículo 59 establece: “Los nicaragüenses tienen derecho, por igual, a la salud. El Estado establecerá las condiciones básicas para su promoción, protección, recuperación y rehabilitación. Corresponde al Estado dirigir y organizar los programas, servicios y acciones de salud y promover la participación popular en defensa de la misma. Los ciudadanos tienen la obligación de acatar las medidas sanitarias que se determinen.” Así mismo el Artículo 105 en su parte conducente, establece: “Es obligación del Estado promover, facilitar y regular la prestación de los servicios públicos.... Los servicios de educación, salud y seguridad social, son deberes indeclinables del Estado, que está obligado a prestarlos sin exclusiones, a mejorarlos y ampliarlos.”

2. Ley 290. Ley de Organización, Competencias y Procedimientos del Poder Ejecutivo. Establece en el Artículo 26, literal b: Coordinar y dirigir la ejecución de política de salud del Estado en materia de promoción, protección, recuperación y rehabilitación de la salud. Así mismo establece en el literal d: Organizar y dirigir los programas, servicios y acciones de salud de carácter preventivo y curativo y promover la participación de las organizaciones sociales en la defensa de la misma.

3. Ley 423: Ley General de Salud y su Reglamento. La Ley General de Salud en el Título I, Capítulo I, De las Competencias del Ministerio de Salud; Artículo 7., Inciso 28, establece en el Literal b: Fortalecer el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de conformidad con esta Ley y las disposiciones que al efecto se dicten. Así mismo, en el Título III, De las Acciones en Salud, Capítulo I Disposiciones Comunes; establece en Artículo 12: Para los efectos de esta Ley se entiende por acciones de salud, las intervenciones dirigidas a interrumpir la cadena epidemiológica de las enfermedades en beneficio de las personas y de la sociedad en general, a promover, proteger, recuperar y rehabilitar la salud de las personas y la comunidad.

4.. Ley 292: Ley de Medicamentos y Farmacia. La Ley de Medicamentos y Farmacia en el Capítulo III, artículo 20, sobre las “Garantías Generales de la Evaluación que deberán cumplir los Productos Farmacéuticos para mantener vigente su Registro Sanitario, indica que las Especialidades Farmacéuticas serán objeto de Evaluación Toxicológica que garantice su seguridad en condiciones normales de uso.

5. El Decreto No. 6-99 Reglamento de la Ley 292, en el Capítulo V, artículo 28, numeral 5 detalla que debe de existir un informe previo de un Comité Ético de Investigación, debidamente acreditado por el Ministerio de Salud. El Comité valorará los aspectos metodológicos, éticos del Protocolo de ensayo clínico propuesto, así como el balance de riesgo y beneficio derivados del ensayo.

6. El Decreto No. 6-99 Reglamento de la Ley 292, en el Capítulo V, artículo 29, sobre la misma temática hace referencia al artículo 20 de la Ley y señala que la Evaluación Toxicológica a la que alude este, se refiere a la Evaluación de Eficacia y Toxicidad de los Medicamentos Postcomercialización, con el fin de efectuar seguimiento sobre la eficacia terapéutica, evitar la inducción de uso con indicaciones no autorizadas y prevenir los efectos colaterales y reacciones adversas no deseadas, producidas por los medicamentos. Señalando además el deber de los Profesionales de Salud de comunicar los efectos inesperados o tóxicos para las personas que pudieran ser causados por los medicamentos.

CAPITULO II

DEFINICIONES Y CONCEPTOS BASICOS

Autoridad reguladora nacional: Refiere a la autoridad responsable de la regulación de medicamentos, pueden ser agencias que tienen el poder de regular. En los lineamientos de la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización, el término Autoridades Reguladoras incluye a las autoridades que revisan los datos clínicos sometidos y aquellas que realizan supervisiones. Algunas veces se refiere a esas organizaciones como autoridades competentes.

Auditoria: Examen sistemático e independiente de las actividades y documentos relacionados con el estudio para determinar si las actividades evaluadas fueron realizadas y los datos fueron registrados, analizados y reportados con exactitud de acuerdo al protocolo, procedimientos operativos estándar del patrocinador (POEs), Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y regulaciones aplicables.

Asentimiento: Autorización o permiso que otorga en forma documentada el niño, para participar en la investigación. Se solicita el asentimiento de niños que pueden comprender las explicaciones. Se considera que los niños y jóvenes con edades comprendidas entre los siete a diecisiete años pueden dar su asentimiento.

Balance o relación beneficio – riesgo: Es el resultado de la evaluación de los efectos terapéuticos favorables del medicamento en relación con los riesgos asociados a su utilización.

Confidencialidad: El no revelar a otros, que no sea personal autorizado, información propiedad del patrocinador o la identidad de un sujeto.

Consentimiento informado: Proceso en el que se proporciona a los pacientes información importante, como los riesgos y beneficios posibles de un procedimiento o tratamiento médico, una prueba genética o un ensayo clínico. Esto se hace para ayudar a los pacientes a decidir si se quieren someter a

tratamientos o pruebas, o participar en un ensayo clínico. Los pacientes también reciben cualquier información nueva que pudiera afectar su decisión de continuar

Eficacia: Es el grado en el que una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio originan un resultado beneficioso en ciertas condiciones. De manera ideal, la determinación (y la medida) de la eficacia se basa en los resultados de un ensayo controlado con distribución aleatoria.

Expediente clínico: Conjunto de hojas y documentos escritos, gráficos, imagenológicos o de cualquier tipo de almacenamiento de datos, ordenados sistemáticamente, en los cuales el personal de salud autorizado anota, registra y certifica sus intervenciones, correspondientes a los servicios de atención en salud suministrados a las personas en los establecimientos proveedores de estos servicios, de acuerdo con las regulaciones sanitarias vigentes en Nicaragua.

Ensayo clínico: Cualquier investigación que se realice en seres humanos con intención de descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o cualquier otro efecto farmacodinámico de producto(s) en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa a producto(s) de investigación y/o para estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de producto(s) en investigación, con el objeto de comprobar su seguridad y/o eficacia.

Ensayos 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.

Ensayos 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.

Ensayos 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.

Ensayos 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.

Evento adverso (EA): Cualquier ocurrencia médica adversa en un paciente o sujeto de una investigación clínica a quien se le administró un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un evento adverso (EA) puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un producto medicinal (de investigación), esté o no relacionado con éste (véase la Guía de la Conferencia Internacional de Armonización para el Manejo de Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Estándares de un Reporte Inmediato).

Evento adverso serio (EAS) o reacción adversa medicamentosa seria (RAM Seria): Cualquier ocurrencia desfavorable que a cualquier dosis resulta en fallecimiento, amenaza la vida, requiere hospitalización del paciente o prolongación de la hospitalización existente, da como resultado incapacidad/invalidez persistente o significativa, o es una anomalía congénita/defecto de nacimiento.

Folleto del investigador (“Investigador’s Brochure”): Una compilación de los datos clínicos y no clínicos sobre el (los) producto(s) de investigación que es relevante para el estudio del (de los) producto(s) en investigación en seres humanos.

Falta de eficacia (Fallo terapéutico, Ineficacia terapéutica): Fallo inesperado de un medicamento en producir el efecto previsto como lo determinó previamente una investigación científica. La ineffectividad terapéutica es un problema relacionado con medicamentos, que se presenta frecuentemente y que puede ocurrir en una variedad de situaciones relacionadas con el uso inapropiado, las interacciones farmacocinéticas, la resistencia a los antibióticos y los polimorfismos genéticos.

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

Investigador/Institución: Expresión que significa “El investigador y/o la Institución, cuando lo estipulen los requerimientos regulatorios aplicables”

Investigador coordinador: Un investigador, en un estudio multicéntrico, a quien se le asigna la responsabilidad de coordinar a los investigadores en los diferentes centros participantes.

Informe de avance: Informe entregado semestralmente al CONIS por parte del investigador principal, donde se consignan los resultados parciales y el grado de avance de la investigación, debe incluir: número de pacientes aleatorizados, enrolados, activos, retirados, que completaron el estudio, que tuvieron falla clínica y que faltan por enrolar, resumen de eventos adversos serios en el período correspondiente.

Monitoreo: El acto de vigilar el proceso de un estudio clínico y asegurarse de que éste sea conducido, registrado y reportado de acuerdo con el protocolo, Procedimientos Operativos Estándar (POEs), las BPC y los requerimientos regulatorios aplicables.

El monitor: Se denomina Monitor al profesional de las ciencias de la salud, capacitado y con amplia competencia en ensayos clínicos, elegido por el Patrocinador u Organización de Investigación por Contrato, que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. Sirve de vínculo entre el patrocinador y el Investigador Principal.

Monitoreo de un informe: Escrito del monitor al patrocinador, de acuerdo a los POEs del patrocinador, después de cada visita al sitio del estudio y/o cualquier otra comunicación relacionada con el estudio.

Nivel de cumplimiento de las BPCs: El nivel de cumplimiento del centro con los Principios de las BPCs según lo evalúe la Autoridad de Vigilancia (Nacional) del cumplimiento de las BPCs.

Organización de investigación por contrato (OIC): Una OIC es una Organización de Investigación por Contrato (Contract Research Organization por sus siglas en inglés). Es un tipo de empresa que ofrece sus servicios de gestión de estudios clínicos a la industria farmacéutica, biotecnológica y fabricantes de dispositivos médicos principalmente.

Patrocinador-Investigador: Un individuo que inicia y conduce, solo o junto con otros, un estudio clínico y bajo cuya dirección inmediata el producto en investigación se administra, o entrega a, o se utiliza por el sujeto. El término no incluye a ninguna persona que no sea un individuo (esto es, no incluye a una corporación o a una agencia). Las obligaciones de un patrocinador-investigador incluyen tanto las de un patrocinador como las de un investigador.

Placebo: Sustancia que, careciendo por sí misma de acción terapéutica, produce algún efecto favorable en el enfermo, si este la recibe convencido de que esa sustancia posee realmente tal acción.

Producto en investigación: Una forma farmacéutica de un ingrediente activo o placebo que se está probando o usando como referencia en un estudio clínico, incluyendo un producto con una autorización de comercialización cuando se utiliza o se acondiciona (formulado o empacado) en una manera diferente a la aprobada o cuando se usa para obtener mayor información sobre un uso previamente aprobado.

Postulado Ético: Se trata de una regla que sirve como guía para definir la conducta, ya que recoge aquello que se toma como válido o bueno.

Relación Beneficio/Riesgo del fármaco: Es un medio para expresar un juicio referente al papel de un fármaco en la práctica médica, basado en datos de eficacia y seguridad, junto a consideraciones de la enfermedad sobre la que se emplea. Este concepto puede ser aplicado a un solo fármaco o en la comparación entre dos o más fármacos utilizados para la misma indicación.

Relación Médico – Paciente/Usuario: Es la Interacción que se produce entre el médico y el paciente/usuario durante el proceso de atención y donde cada uno respeta sus derechos y sus deberes, a fin de lograr los objetivos deseados y la satisfacción del paciente/usuario.

Renovación del Ensayo Clínico: Solicitud realizada por el investigador principal al CONIS para renovación de autorización de ensayo clínico.

Riesgo: Es toda probabilidad que tiene un usuario de sufrir un daño o malestar no previsto al ser expuesto durante el proceso de atención a exámenes o procedimientos (diagnósticos, preventivos o terapéuticos) considerados necesarios para el restablecimiento de la salud o su rehabilitación. Para que haya riesgo deben existir dos factores o variables importantes: la amenaza y la vulnerabilidad.

Reacción Adversa Medicamentosa (RAM): Toda respuesta a un producto medicinal nocivo y no intencional relacionada con cualquier dosis. La frase 'respuestas a un producto medicinal' significa que una relación causal entre un producto medicinal y un evento adverso es al menos una posibilidad razonable, esto es, que la relación no puede ser descartada. Con respecto a los productos medicinales en el mercado: una respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencional y que ocurre a dosis normalmente utilizadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades o para modificación de la función fisiológica (véase la Guía de la Conferencia Internacional de Armonización para el Manejo de Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Estándares de un Reporte Inmediato).

Reacción adversa medicamentosa inesperada: Una reacción adversa cuya naturaleza o severidad no es consistente con la información aplicable del producto (por ejemplo, el Folleto del Investigador para un producto en investigación no aprobado, o inserto de empaque/resumen de las características de un producto aprobado) (véase la Guía de la Conferencia Internacional de Armonización para el Manejo de Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Estándares de un Reporte Inmediato).

Requerimiento(s) Regulatorio(s) Aplicable(s): Cualquier ley(es) y regulación(es) que rigen la conducción de ensayos clínicos de productos de investigación.

Representante: Persona que actúa en representación de otra.

Representante legal del patrocinador: Persona acreditada por el patrocinador, con objeto de representarle cuando dicho patrocinador no esté establecido en el país.

Representante legalmente aceptado: Un individuo, representante legal u otro organismo autorizado bajo las leyes aplicables para aceptar, en representación de un candidato probable, la participación de éste en el estudio clínico.

Sitio o centro de investigación: Se denomina Centro de investigación a la Institución del sector público o privado que realiza un ensayo clínico y que cumple con los requisitos establecidos en la presente Norma. Para su funcionamiento debe estar autorizado por el CONIS

Salud: Estado de completo bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de enfermedad.

Sub-investigador: Cualquier miembro individual del grupo del estudio clínico designado y supervisado por el investigador en un sitio donde se lleva a cabo el estudio para realizar procedimientos críticos relacionados con el estudio y/o tomar decisiones importantes relacionadas con este (por ejemplo, asociados, residentes, becario de investigación).

Sujetos vulnerables: Individuos cuyo deseo de participar en un estudio clínico puede ser mal influenciado por la expectación, justificada o no, de los beneficios asociados con su participación, o de una venganza por parte de los miembros superiores de una jerarquía en caso de rehusarse a participar. Por ejemplo, los miembros de un grupo con una estructura jerárquica, tal como estudiantes de medicina, odontología, químico-fármaco-biológica y de enfermería, personal subordinado de hospital y laboratorio, empleados de la industria farmacéutica, miembros de las fuerzas armadas y personas que están detenidas/recluidas. Otros sujetos vulnerables incluyen a los pacientes con enfermedades incurables, personas en asilos, sin empleo o indigentes, pacientes en situaciones de emergencia, grupos étnicos

de minoría, personas sin hogar, nómadas, refugiados, menores y aquellos que no pueden dar su consentimiento.

Supervisión: Actividad de carácter técnico administrativo que ordena el objeto de comprobar que la realización del ensayo clínico cumple con lo establecido en el presente Reglamento, en las normas de BPC y en las normas de BPM, así como el debido cumplimiento del protocolo de investigación.

Uso compasivo: Utilización de un medicamento o dispositivo médico en pacientes aislados, al margen de un ensayo clínico. Se incluyen las especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso diferentes a las autorizadas, bajo la responsabilidad exclusiva de un médico que considere indispensable su utilización.

Validación: La acción de probar que cualquier procedimiento, proceso, equipo (incluyendo los programas informáticos –software- o las máquinas –hardware- utilizados), material, actividad o sistema utilizado en farmacovigilancia, realmente conduce a los resultados esperados.

DEFINICION DE LA NORMA:

Regulación para el desarrollo de Ensayos Clínicos de medicamentos en seres humanos en el país.

OBJETO DE LA NORMA:

Implementar los requisitos y procedimientos para la regulación de ensayos clínicos de medicamentos seguros, de calidad y eficaces en seres humanos.

AMBITO DE APLICACIÓN:

Esta norma es aplicable para todos los ensayos clínicos de medicamentos en seres humanos en las instituciones autorizadas, para este fin.

UNIVERSO DE LA NORMA:

La presente norma será aplicada para beneficio de la población nicaragüense.

DISPOSICIONES GENERALES:

1. El Comité Nacional de Investigación en Salud (CONIS) es la instancia encargada de facilitar, fomentar y aprobar el desarrollo de investigaciones en salud principalmente con relación a las

prioridades que establezca el Ministerio de Salud, de acuerdo con los objetivos perseguidos y la información disponible que se distinguen en los diferentes tipos de ensayos clínicos.

2. El Comité Institucional de Revisión Ética (CIRE) y Comité científico en Investigación (CCI) son órganos adjuntos al CONIS que se encargará de dictaminar sobre aspectos éticos y científicos, en las investigaciones en seres humanos.
3. Los ensayos clínicos de medicamentos para ser realizados en territorio nacional, deben ser autorizados por el CONIS, previamente aprobado por: Comité de Ética, Comité de Investigación y la Autoridad Reguladora Nacional.
4. Los ensayos clínicos en seres humanos deben de cumplir con la Declaración de Helsinki, Reporte Belmont, Normas de BPC aceptadas Internacionalmente, así como todos los postulados éticos existentes, actualizados y adoptados por el país.
5. Se debe llevar un registro en el CONIS y en sus dependencias de los protocolos, informes de avance y documento final de las investigaciones de ensayos clínicos.
6. Se debe elaborar una resolución cuando sea denegado o suspendido un ensayo clínico, por el CONIS y sus dependencias.
7. Las modificaciones o cambio realizados al Protocolo autorizado, debe ser previamente notificado al CONIS.
8. Los medicamentos utilizados en Ensayos Clínicos deben cumplir con las BPM, BPL y BPA.
9. Las supervisiones y el control de la realización de los ensayos clínicos estarán bajo la responsabilidad de una comisión integrada por miembros de las dependencias del CONIS.
10. En caso de eventos de Salud pública, el CONIS puede autorizar ensayos clínicos con procedimientos agilizados.
11. Toda la información que se solicite para realizar ensayo clínico en humanos, debe ser presentada en idioma original, traducido al español.
12. La administración de una sustancia o un medicamento específico a un solo paciente, como parte de la práctica médica habitual que tiene como único propósito de conseguir un beneficio para ese paciente, no se considerará ensayo clínico de acuerdo con lo descrito en el capítulo VII referente al uso compasivo de medicamentos. La práctica médica y la libertad profesional de prescripción del médico no ampararán, en ningún caso, ensayos clínicos no autorizados, ni la utilización de remedios secretos o no declarados a la Dirección de Farmacia.

CAPÍTULO III. DEL RESPETO A LOS POSTULADOS ÉTICOS

Condiciones éticas del Ensayo Clínico. Todos los ensayos clínicos deben realizarse en condiciones de respeto a la dignidad, la protección de los derechos y bienestar de los sujetos, salvaguardando su integridad física y mental, tal como lo establece la Declaración de los derechos de las personas de Helsinki (2004) y sucesivas actualizaciones, así como Reporte Belmont, las Normas Internacionales

para la Investigación Biomédica en seres Humanos (CIOMS, 2002), la Guía de Principios Internacionales para Investigaciones Biomédicas que envuelven animales (CIOMS, 2007); y principios de BPC.

Inicio del Ensayo Clínico. Sólo se podrá iniciar un ensayo clínico si el protocolo esta autorizados por el CONIS, después de evaluar que los beneficios esperados para el sujeto en investigación y/o para la sociedad justifican los riesgos; asimismo, se continuara si se mantiene permanentemente el cumplimiento de este criterio.

Consentimiento Informado. Se obtendrá el consentimiento informado por escrito, libremente expresado por cada uno de los sujetos antes de su inclusión en el ensayo clínico, en los términos previstos en el Capítulo V de la presente normativa.

Ensayos Clínicos Promocionales. A fin de garantizar una protección óptima de la salud y los derechos de los sujetos en investigación, no se podrán llevar a cabo ensayos orientados a la promoción de un producto en investigación.

Diseño del ensayo clínico. Al diseñar un ensayo clínico, además de ser sólidos desde el punto de vista científico, se debe tomar en cuenta reducir al mínimo el dolor, la incomodidad y el miedo originado por los procedimientos del estudio, y cualquier otro riesgo previsible en relación con la enfermedad, edad o grado de desarrollo del sujeto en investigación. Tanto el umbral de riesgo como el grado de incomodidad deben ser definidos de forma específica y monitoreados durante el ensayo, especialmente cuando los sujetos del ensayo sean menores, adultos, discapacitados o constituyan una población especialmente vulnerable en razón de su situación económica, médica, social y étnica.

Información al Sujeto en Investigación. Los sujetos tendrán como instancia de referencia al investigador Principal y al Comité Ético de investigación donde podrán obtener mayor información sobre el ensayo clínico y sobre sus derechos, los que además estarán descritos en el documento del consentimiento informado.

Ensayos Clínicos en Poblacionales Vulnerables. Los ensayos clínicos en poblaciones vulnerables deben ser de interés específico y de naturaleza tal que sólo puedan ser realizados en estos grupos poblacionales. Sólo podrán realizarse ensayos clínicos en estas poblaciones cuando existan datos procedentes de ensayos clínicos previos en otras poblaciones que confirmen su seguridad.

CAPÍTULO IV. DE LA PROTECCIÓN DE LOS SERES HUMANOS EN ENSAYOS CLÍNICOS

Sujeto en Investigación. El sujeto en investigación es la persona que participa voluntariamente en un ensayo clínico y puede ser:

1. Persona sana.
2. Persona enferma, cuya condición es relevante para el empleo del producto en investigación.

Protección al Sujeto en Investigación. Todo ensayo clínico en seres humanos debe tener un planteamiento ético científico y diseños válidos plasmados en un protocolo de investigación, que garantice la calidad del estudio, la protección de sujetos vulnerables, indemnización y tratamiento por posibles lesiones a los participantes. Por lo que se debe cumplir la totalidad de las siguientes condiciones:

1. Los beneficios para el sujeto del ensayo clínico o para la salud pública esperados, justifican los riesgos, los inconvenientes previsibles, y se supervisa de forma constante el cumplimiento de esta condición. No obstante, los derechos, la seguridad, la dignidad y el bienestar de los seres humanos, debe prevalecer sobre cualquier otro interés.
2. Antes de la inclusión del sujeto al ensayo clínico, debe obtenerse y documentarse un consentimiento informado, el cual es expresado libremente y sin ningún tipo de coerción.
3. Se obtiene y documenta el consentimiento informado de cada uno de los sujetos, libremente expresado, antes de su inclusión en el ensayo clínico.
4. En todo momento se deben respetar los derechos del ser humano a su integridad física y mental, a su intimidad y protegen los datos de carácter personal que le conciernen.
5. La atención médica que se adoptan sobre los sujetos es responsabilidad de un médico, debidamente calificado o de otro profesional sanitario, siempre en orden a sus competencias para ofrecer los cuidados necesarios.
6. En el caso de personas con discapacidad que no pueda brindar su consentimiento informado, este será facilitado por un representante legal.
7. Contratar un seguro o garantía financiera en caso de lesión, incapacidad o muerte de los sujetos incluidos en el ensayo clínico.

Ensayos clínicos con menores de edad. La realización de ensayos clínicos sólo se podrá efectuar en menores de edad cuando se cumplan con las siguientes condiciones:

1. Que la obtención del consentimiento informado se ajuste a lo especificado en el Capítulo V de la presente normativa.
2. Que el protocolo sea aprobado por un Comité institucional de Ética en la investigación (CEI) que cuente con un especialista en Pediatría o haya recabado asesoramiento sobre aspectos clínicos, éticos y psicosociales en el ámbito de la pediatría en caso se requiera.

Ensayos clínicos con adultos mayores, discapacitados físicos y mentales. La realización de ensayos clínicos en adultos mayores y en quienes no estén en condiciones de dar su consentimiento informado y que no lo hayan dado con anterioridad al comienzo de su discapacidad, se requiere:

1. Que el consentimiento informado se ajuste a lo especificado en el Capítulo V de la presente normativa.
2. Que el protocolo sea aprobado por un Comité institucional de Ética en la Investigación que cuente con expertos en la enfermedad en estudio o haya recabado asesoramiento sobre los aspectos clínicos, éticos y psicosociales en el ámbito de la enfermedad y del grupo de pacientes afectados.

Ensayos clínicos con mujeres y hombres con capacidad reproductiva. La realización de ensayos clínicos en mujeres y hombres con capacidad reproductiva, excepto aquellos ensayos clínicos donde el objetivo del estudio es evaluar el producto en investigación en población gestante o que pueda salir gestando, sólo se podrá efectuar cuando se cumplan, además con las siguientes condiciones:

1. Para realizar ensayos clínicos en mujeres en capacidad reproductiva, se debe realizar una prueba de embarazo para descartar gestación previa al inicio del estudio y tanto el investigador como el patrocinador asegurarán la accesibilidad a un método anticonceptivo eficaz sin costo para el sujeto, elegido por ellas, que no sea incompatible con el ensayo clínico. El investigador asegurará el compromiso de ellas para usar el método elegido. Esto deberá estar especificado en el protocolo de investigación y en el Consentimiento informado.
2. En caso de ocurrir un embarazo durante el ensayo clínico, el protocolo de investigación deberá establecer la exclusión de la gestante y la aplicación de los procedimientos para el seguimiento y control de la misma.

3. Para ensayo clínico en hombres con capacidad reproductiva, el investigador y el patrocinador asegurarán la accesibilidad a un método anticonceptivo sin costo para el sujeto, eficaz en su pareja, elegido por ellos, que no sea incompatible con el ensayo clínico, lo que deberá estar especificado en el protocolo de investigación y en el consentimiento informado. El investigador asegurará el compromiso de ellos para prevenir la concepción de la pareja durante el desarrollo del estudio, usando el método elegido.

Ensayos clínicos en gestantes. La realización de ensayos clínicos en gestantes, solo se podrá efectuar cuando se cumplan las siguientes condiciones:

1. Se requerirá el consentimiento informado de la mujer y de su cónyuge o conviviente, previa información de los riesgos posibles para el embrión, feto o recién nacido, según sea el caso.
2. El consentimiento informado del cónyuge o conviviente en el caso expuesto es obligatorio y sólo podrá dispensarse en caso de fallecimiento, imposibilidad manifiesta para proporcionarlo, pérdida de derechos conforme a la normatividad vigente o, bien, cuando exista riesgo inminente para la salud o la vida de la mujer, embrión, feto o recién nacido.
3. El consentimiento informado podrá ser retirado a solicitud de la gestante o cónyuge / conviviente en cualquier momento, sin perjuicio alguno para ellos, siempre y cuando no afecte o ponga en riesgo al feto o la madre.
4. En el caso de gestantes adolescentes se procederá según lo establecido en esta normativa.
5. Los ensayos clínicos en gestantes deberán estar precedidas de ensayos realizados en mujeres no embarazadas que demuestren su seguridad, a excepción de ensayos específicos que requieran de dicha condición.
6. Los ensayos clínicos en mujeres embarazadas se permitirán cuando tengan por objeto mejorar la salud de las embarazadas, y representen sólo un riesgo mínimo para el embrión o feto, o estén encaminadas a incrementar la viabilidad del feto, con un riesgo mínimo para la embarazada.
7. Durante la ejecución de investigaciones en gestantes, los investigadores no tendrán autoridad para decidir sobre el momento, método o procedimiento empleados para dar término al embarazo, ni participarán en decisiones sobre la viabilidad del feto.

Ensayos clínicos durante el trabajo de parto, puerperio y lactancia. La realización de ensayos clínicos en mujeres durante el trabajo de parto, puerperio y lactancia, solo se podrá efectuar cuando se cumplan con las siguientes condiciones:

1. El consentimiento informado para ensayos clínicos durante el trabajo de parto, deberá obtenerse de acuerdo a lo estipulado en el Capítulo V de la presente normativa, antes de que se inicie el trabajo de parto.
2. Los ensayos clínicos en mujeres durante el puerperio y la lactancia serán autorizadas cuando solo exista un riesgo mínimo para el lactante y se obtenga el consentimiento informado de acuerdo a lo establecido en Capítulo V de la presente normativa.
3. En el caso de adolescentes se procederá según lo establecido en la presente normativa.
4. El consentimiento informado podrá ser retirado a solicitud de la paciente o cónyuge / conviviente en cualquier momento, sin perjuicio alguno para ellos, siempre y cuando no afecte o ponga en riesgo al feto o la madre.

Ensayos clínicos en embriones, fetos, neonatos, recién nacidos y óbitos. La realización de ensayos clínicos en embriones, fetos, recién nacidos y óbitos, sólo se podrá efectuar cuando se cumplan con las siguientes condiciones:

1. Los ensayos clínicos en embriones, para fines distintos a la procreación se encuentran prohibidas en el art. 346 de la ley 641 del Código Penal ***Si los órganos o tejidos humanos provinieran de una niña, niño o adolescente o personas con discapacidades, entre otras personas que no les permita tomar decisiones libres y consientes, la pena será de seis a doce años de prisión y la inhabilitación especial por el mismo período.***
...En la misma pena incurrirá el que trafique con gametos, cigotos o embriones humanos, obtenidos de cualquier manera o a cualquier título.
2. Los ensayos clínicos en fetos, solamente se podrán realizar si las técnicas y los medios utilizados proporcionan la máxima seguridad para ellos y la gestante.
3. Los ensayos clínicos en neonatos y recién nacidos, solamente se podrán realizar si se cumplen con las disposiciones sobre investigación en menores de edad, indicadas en este capítulo de la Norma.

4. Los ensayos clínicos con óbitos, muerte fetal, materia fetal macerada, células, tejidos, placenta, cordón umbilical, restos embrionarios y órganos extraídos de éstos, serán realizadas observando el debido respeto a la gestante o al producto de la gestación en situación de óbito.

De los ensayos clínicos en grupos subordinados (policía, ejército) y en grupos privados de libertad. La realización de ensayos clínicos en grupos subordinados, sólo se podrá realizar cuando se cumplan con las siguientes condiciones:

1. Cuando se realicen ensayos clínicos en grupos subordinados, en el Comité institucional de Ética en la investigación deberá participar uno o más miembros de la población en estudio, u otra persona de la sociedad que garantice las condiciones y cumplimiento de los derechos humanos básicos, sociales, culturales, que correspondan al grupo objeto de estudio.
2. Cuando se realicen ensayos clínicos en grupos privados de libertad, la privación de libertad, puede afectar la habilidad de este grupo de individuos para tomar una decisión realmente voluntaria y sin coacción. Usualmente no se les incluye en ensayos clínicos y, cuando un sujeto es encarcelado, se le excluye del estudio si su condición médica no se ve afectada por esta decisión.
3. La participación, el rechazo o retiro de su consentimiento durante del ensayo clínico de los sujetos, no afecte su situación académica, laboral, militar o la relacionada con el proceso judicial al que estuvieran sujetos y las condiciones de cumplimiento de sentencia, en su caso y que los resultados de la investigación no sean utilizados en perjuicio de los mismos.

Ensayos clínicos en comunidades indígenas. La realización de ensayos clínicos en comunidades indígenas, sólo se podrá efectuar cuando se cumplan, con las siguientes condiciones:

1. Cuando el beneficio esperado esté razonablemente asegurado y el producto o conocimiento generado por el ensayo clínico esté disponible o se aplique para beneficio de la comunidad.
2. El investigador principal cuente con la aprobación de las autoridades regionales de salud correspondiente, además de obtener el consentimiento informado de los individuos que se incluyan en el ensayo clínico.
3. Los patrocinadores e investigadores deberán desarrollar formas y medios culturalmente apropiados con antropólogos, sociólogos y traductores para comunicar la información necesaria y cumplir el estándar requerido en el proceso de consentimiento informado. Además, en el protocolo

de investigación deberán describir y justificar el procedimiento que planean usar para comunicar la información a los sujetos en investigación.

4. No procederá que se les incluya como sujetos en investigación, cuando los individuos que conforman una comunidad no tengan la capacidad para comprender las implicancias de participar en una investigación, pese al empleo de un traductor o intérprete.

Ensayos clínicos sin beneficio directo para la salud de los sujetos o voluntarios sanos. La realización de ensayos clínicos en voluntarios sanos, sólo se podrá efectuar cuando se cumplan las siguientes condiciones:

1. Cuando el riesgo que asume el sujeto esté justificado en razón de un beneficio esperado para la colectividad.
2. Cuando las intervenciones a las que van a ser sometidos los sujetos en ensayo clínico sean equiparables a las que corresponden a la práctica médica habitual en función de su situación médica, psicológica o social.
3. Cuando el objetivo del ensayo clínico es obtener conocimientos relevantes sobre la enfermedad, y es de vital importancia para entenderla y curarla, información la cual no puedan ser obtenidos de otro modo.
4. Deberán existir garantías para la correcta obtención del consentimiento informado, de acuerdo con lo contemplado en el Capítulo V de la presente normativa.

De la atención y compensación para el sujeto en ensayo clínico. Sólo podrá realizarse un ensayo clínico cuando el investigador principal y el patrocinador firmen una declaración notarial que:

1. Garanticen la atención y el tratamiento médico gratuito del sujeto en caso de que sufriera algún daño como consecuencia propia del ensayo clínico.
2. Se obliguen a otorgar compensación adecuada por el daño que un sujeto podría sufrir como consecuencia del uso del producto en investigación o por un procedimiento o intervención realizado con el propósito de investigación (procedimientos no terapéuticos).

De la Responsabilidad del Patrocinador: Seguro para el sujeto en ensayo clínico.

Para cubrir seguros asociados con el ensayo clínico, el patrocinador debe contratar un seguro con cobertura nacional, en caso de una compañía extranjera deberá contar con un representante legal en el país.

Compensación al Sujeto en ensayo clínico. Para efectos del régimen de responsabilidad previsto en la presente normativa, serán objeto de resarcimiento de todos los gastos derivados del perjuicio en la salud o estado físico del sujeto participante del ensayo clínico, así como los perjuicios económicos que se deriven directamente de dicho daño, siempre que éste no sea inherente a la patología objeto de estudio, ni a la evolución propia de la enfermedad.

Ensayo Clínico en enfermedades de impacto en la Salud Pública. Cuando el Ministerio de Salud patrocine un ensayo clínico que evalúe estrategias de tratamiento para el control de enfermedades de impacto en la salud pública del país y éste se realice en alguna(s) de su(s) dependencias, debe adoptar las medidas pertinentes para garantizar el manejo de los riesgos específicos derivados del ensayo, a través de las instituciones que conforman el sector salud en el país.

CAPITULO V. DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

El Consentimiento Informado es un procedimiento que se otorga por escrito a través de un formato (ver anexo IV), el mismo debe ser explicado y discutido en forma completa y clara con el sujeto o en su defecto su representante legal.

Requisitos para el Consentimiento Informado. El consentimiento informado del sujeto, debe cumplir con los siguientes requisitos:

1. Ser elaborado por el investigador principal, patrocinador o ambos, con la información que se describe posteriormente en este capítulo y según el modelo de consentimiento informado para participar en un ensayo clínico, establecido en el anexo IV.
2. Estar escrito en idioma español, de forma clara, en lenguaje sencillo y comprensible para el sujeto. Si existen barreras lingüísticas o de comunicación, el consentimiento informado deberá ofrecerse en el idioma o lenguaje nativo del sujeto.
3. Tener todas las hojas foliadas e indicar número de versión y fecha.

4. Ser revisado y aprobado por el Comité institucional de Ética en la investigación donde se realizará el ensayo clínico. En caso que no hubiera Comité Institucional de Ética en la Investigación, se recurrirá a uno fuera de la institución que cumpla con los requisitos mencionados en esta Norma.
5. Se comprendió bien, después de explicar y discutir en detalle con el sujeto o representante, en qué consiste el ensayo clínico y sus objetivos, beneficios, incomodidades y riesgos previstos, alternativas posibles, derechos y responsabilidades
6. Si el sujeto es iletrado, debe colocar su huella digital y firmará como testigo otra persona que no pertenezca al equipo de investigación.
7. Debe ser firmado y fechado por el sujeto en investigación y por el investigador, o su representante autorizado. Se debe entregar en ese momento una copia al sujeto en investigación.
8. Se debe entregar una copia firmada del documento de consentimiento informado al sujeto o a su representante y el original se debe archivar en el expediente del ensayo clínico del sujeto.

Contenido del Consentimiento Informado. El formato de consentimiento informado debe contener la siguiente información:

1. La justificación y los objetivos del ensayo clínico.
2. Los procedimientos que vayan a usarse y su propósito.
3. Las molestias o los riesgos esperados.
4. Los beneficios que puedan obtenerse.
5. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos al sujeto en investigación
6. Se consignará el nombre, dirección y teléfono del investigador principal y del presidente del Comité institucional de Ética en la investigación para recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios.
7. Carácter voluntario de su participación, así como la posibilidad de retirarse del estudio en algún momento sin que por ello se derive para él responsabilidad ni perjuicio para continuar su cuidado

y tratamiento. La seguridad de que el retiro de su consentimiento informado del ensayo clínico se mantendrá en todo momento la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

8. La disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que legalmente se estableció en el protocolo al cual tendría derecho el sujeto, por parte del responsable del ensayo clínico en el caso de que se presenten daños que le afecten directamente, causados por su participación en el ensayo clínico.
9. El detalle de la compensación económica por gastos adicionales (transporte, alojamiento, comunicación, y alimentación), en caso que existieran serán cubiertos por el presupuesto del ensayo clínico.
10. Los sujetos sin beneficio potencial directo, podrán recibir del Patrocinador una retribución razonable por los gastos extraordinarios ocasionados y pérdida de productividad que se deriven de su participación en el ensayo clínico, que estará especificada en el consentimiento informado y en el protocolo. El Comité Institucional de Ética en la investigación evaluará que dicha retribución sea razonable y no influya indebidamente en el consentimiento informado del sujeto.
11. En caso que la mujer o el hombre se encuentren en capacidad reproductiva, se debe informar sobre los riesgos potenciales en caso de embarazos, por lo que se debe asegurar el acceso a un método anticonceptivo eficaz elegido por ella.
12. En caso que la mujer quede embarazada durante el ensayo clínico, debe estar establecido la forma que debe reportar el hecho al Investigador, y si tal condición se debe considerar causal de su exclusión, así como los procedimientos para el seguimiento de la paciente, los cuales deberán estar establecidos en el protocolo del ensayo clínico.
13. Especificar el momento y medio por el cual se informará al sujeto de los resultados obtenidos al final del ensayo clínico.

Resguardo del Consentimiento Informado.

El resguardo y conservación de los documentos de los consentimientos informados de los sujetos reclutados en el ensayo clínico, deben archivarlos bajo la responsabilidad del investigador principal y mantenerse siempre con acceso restringido.

Sujeto en Investigación Menor de Edad. Cuando el sujeto es menor de edad, se requiere:

1. Obtener el consentimiento informado de los padres/tutor, o su representante legal y además obtener el asentimiento del menor a participar como sujeto, si es mayor de 7 años (de acuerdo a las directrices de la OMS) y después de haberle brindado la información adecuada a su capacidad de entendimiento sobre su participación en el ensayo clínico, los riesgos, las incomodidades y los beneficios, optar por la exclusión del menor de plantearse un conflicto de opiniones entre padre(s) y el menor sobre la participación en el ensayo clínico.
2. Aceptar el retiro del consentimiento informado a solicitud del padre/tutor o del asentimiento del menor en cualquier momento, sin perjuicio alguno para ellos, siempre y cuando no afecte o ponga en riesgo su salud.

Sujeto en Investigación con Discapacidad Mental. Cuando el sujeto es una persona con alguna discapacidad mental parcial o total para otorgar su consentimiento informado, se requiere:

1. Obtener el consentimiento informado de su representante legal, en aquellos casos de discapacidad mental total, tras haber sido informado y discutido sobre los posibles riesgos, incomodidades y beneficios del ensayo clínico.
2. Obtener el consentimiento informado para participar en el ensayo clínico de las personas con discapacidad mental parcial, después de haber recibido toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento.
3. En ambos casos, el consentimiento informado podrá ser retirado en cualquier momento, sin perjuicio alguno para sujeto, siempre y cuando no afecte o ponga en riesgo su salud.

Sujeto en Investigación con Discapacidad Física. Cuando el sujeto es una persona con discapacidad física que le impida firmar, pero con capacidad mental conservada para otorgar su consentimiento informado, se requiere obtener la firma del consentimiento informado del representante legal, tras haber sido informado y discutidos sobre los posibles riesgos, incomodidades y beneficios del ensayo clínico. El consentimiento podrá ser retirado en cualquier momento sin perjuicio para la persona, siempre y cuando no afecte o ponga en riesgo su salud.

CAPITULO VI. DE LAS PERSONAS Y ENTIDADES PARTÍCIPES EN LA EJECUCION DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

DEL PATROCINADOR. Se denomina Patrocinador a la persona individual, grupo de personas, empresa, institución u organización, incluidas las académicas, con representatividad legal en el país, que asume la responsabilidad de la iniciación, mantenimiento y/o financiación de un ensayo clínico.

Responsabilidades del Patrocinador. El Patrocinador es responsable de:

- 1) Obtener por escrito la autorización del CONIS para la ejecución del ensayo clínico, antes de su inicio.
- 2) Asegurar la aprobación del Comité de Ética de Investigación (CEI) autorizado por el CONIS y disponer de la autorización de la Institución de Investigación donde se realizará el ensayo clínico, antes de su inicio.
- 3) Disponer de un representante legal en Nicaragua, durante el tiempo que dure la ejecución del ensayo clínico, en caso que el patrocinador sea extranjero.
- 4) Asegurar que toda la información sobre el medicamento y la documentación adicional corresponda al protocolo del ensayo clínico; cumpla con las BPC, así como los requerimientos establecidos en esta normativa y se mantenga actualizada durante la ejecución del estudio.
- 5) Mantener informado al investigador principal, al CONIS y sus dependencias, sobre la nueva información referente al producto en investigación del ensayo clínico en ejecución.
- 6) Seleccionar a investigadores del ensayo clínico y que estén de acuerdo en cumplir con las BPC y las normas éticas.
- 7) Designar a un monitor que vigilara la marcha del ensayo clínico.
- 8) Presentar informes de avance y finales al CONIS y sus dependencias
- 9) Presentar al CONIS y sus dependencias copia de la publicación de los ensayos clínicos autorizados.
- 10) Garantizar que el medicamento utilizado en el ensayo clínico cumpla con las BPM, BPL y las BPA.
- 11) Conservar muestras del medicamento del ensayo clínico, sus protocolos de fabricación, control y registros, conforme al capítulo XI; y proporcionarlos cuando éstos sean solicitados por la Autoridad Reguladora Nacional (ARN) y dependencias del CONIS.
- 12) Garantizar la notificación de los eventos adversos a la ARN y CEI, en el formato de notificación de reacciones adversas (ver anexo III)

- 13) Mantener los registros detallados de todos los eventos adversos que le sean comunicados por los investigadores. Estos registros se presentarán al CONIS y a la Autoridad de Regulación Sanitaria (ARN) cuando éste lo solicite.
- 14) Evaluar de forma continua el balance entre los beneficios y los riesgos del ensayo clínico, lo que incluye una evaluación continua de la seguridad de los medicamentos en investigación utilizando toda la información a su alcance.
- 15) Archivar toda la documentación y datos obtenidos durante diez (10) años como mínimo luego de concluir el ensayo clínico.
- 16) Asegurar el acceso a los sujetos después de la culminación del ensayo clínico a procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos que han resultado beneficiosos en caso no exista otra alternativa de tratamiento adecuada para el paciente hasta que el medicamento esté disponible comercialmente. Estos procedimientos deberán estar descritos en el consentimiento informado de manera que puedan ser considerados durante su revisión.
- 17) Contar con póliza de seguro para los sujetos en investigación o en su defecto, comprometerse a cubrir los costos del cuidado de la salud y gastos relacionados con ello, cuando el sujeto en investigación sufra un daño en su salud como consecuencia de su participación en el ensayo clínico, mediante declaración notarial establecida en el anexo VI de la presente normativa.

DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL. Se denomina investigador Principal al profesional responsable de la realización del ensayo clínico en un centro de investigación y lidera el equipo de investigación. Para ser investigador principal se requiere:

1. Ser profesional de la salud, calificado para evaluar la respuesta al medicamento sujeto de estudio.
2. Poseer experiencia en investigación y en el área clínica del ensayo clínico propuesto.
3. Ser persona de reconocidos criterios de ética e integridad profesional.
4. Capacidad para adoptar las BPC en el ensayo clínico y la presente norma.

Obligaciones del Investigador Principal. Son obligaciones del investigador principal las siguientes:

1. Conocer toda la información disponible sobre el medicamento en investigación y el protocolo del ensayo clínico.
2. Asegurar que el personal y los equipos sean los idóneos y estén capacitados sobre el ensayo clínico y los procedimientos.
3. Obtener la autorización de la Institución de Investigación donde se ejecutará el ensayo clínico.
4. Obtener la aprobación del Ensayo Clínico por el CEI autorizado.
5. Asegurar que se informe adecuadamente a los pacientes para que el reclutamiento se lleve a cabo según el protocolo de investigación.
6. Cumplir con las pautas establecidas en el protocolo y facilitar el monitoreo de la ARN y los CEI.

7. Asegurar que el producto en investigación se utilice, dispense y se recolecte el sobrante según lo establecido en el protocolo de investigación aprobado.
8. Facilitar las visitas de supervisión, que el personal designado por el CONIS y la ARN, realicen al inicio, durante y después de la ejecución de un ensayo clínico.
9. Garantizar la seguridad de los sujetos en investigación y de las decisiones que influyan en su tratamiento.
10. Garantizar que todas las personas que participan en la ejecución del ensayo clínico respeten la confidencialidad de los sujetos en investigación y de la información obtenida en la realización del ensayo clínico.
11. Presentar informes de avances y final al CONIS y a la ARN.
12. Vigilar la seguridad del producto en investigación, según lo establecido en el capítulo XII de la presente norma.

DEI MONITOR. Se denomina Monitor al profesional de las ciencias de la salud, capacitado y con amplia competencia en ensayos clínicos, elegido por el Patrocinador u Organización de Investigación por Contrato, que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. El monitor sirve de vínculo entre el patrocinador y el Investigador Principal ante, durante y al finalizar el ensayo clínico.

Obligaciones del Monitor antes del Ensayo Clínico. Antes de iniciarse el ensayo clínico el monitor está obligado a:

1. Asegurar que el equipo de investigación se encuentre informado sobre el contenido del protocolo y las obligaciones que deriven del mismo.
2. Conocer los procedimientos para el manejo del producto en investigación, además de las circunstancias en que pueden abrirse los códigos de tratamiento del paciente.

Obligaciones del Monitor durante el Ensayo Clínico. Durante el ensayo clínico el monitor está obligado a:

1. Estar en contacto permanente con el investigador y realizar visitas regulares al centro de investigación.
2. Comprobar que todos los pacientes hayan otorgado su consentimiento informado por escrito, antes de iniciar cualquier procedimiento del ensayo.
3. Verificar los documentos en los que se han recolectado los datos del ensayo clínico, para identificar los posibles errores, así como para comprobar que no se haya omitido alguna información.
4. Realizar comprobaciones aleatorias de los datos registrables en comparación con los datos originales, según el plan de monitoreo del estudio.
5. Comprobar que el producto en investigación sea manejado según el protocolo de investigación.

6. Documentar y registrar las comunicaciones relevantes y las visitas del monitor que se mantenga con el investigador.
7. Asegurar que el investigador tenga al día la documentación relacionada al ensayo clínico.

Obligaciones del Monitor al finalizar el Ensayo Clínico. Al finalizar el ensayo clínico el monitor está obligado a:

1. Recuperar la medicación y el material de uso clínico sobrante o no usado durante el estudio; los sobres con los códigos de tratamiento y toda la documentación pertinente.
2. Verificar que toda la información referida al ensayo clínico sea archivada correctamente por el investigador.

DE LOS CENTROS DE INVESTIGACION. Se denomina Centro de investigación a la Institución del sector público o privado que realiza un ensayo clínico y que cumple con los requisitos establecidos en la presente Normativa. Para su funcionamiento debe estar autorizado por el CONIS.

CAPÍTULO VII. REQUISITOS PARA AUTORIZACIÓN, RENOVACIÓN, ENMIENDAS Y FINALIZACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO.

DE LA AUTORIZACION DE ENSAYOS CLINICO. Por aspectos regulatorios solamente se podrá iniciar la ejecución de un ensayo clínico cuando esté autorizado por el CONIS, el cual debe contar previamente con las aprobaciones del CEI, Comité de Investigación Científico y la ARN.

Requisitos para la Autorización de ensayos clínicos. El Patrocinador o el investigador, para solicitar la autorización de un ensayo clínico al CONIS, debe presentar los siguientes documentos:

1. Formulario de solicitud de autorización de estudio y/o proyecto de investigación, firmado por el patrocinador o investigador, presentado ante el CONIS según Anexo I
2. Copia del Registro como Centro de Investigación autorizado por el CONIS para realizar ensayos clínicos
3. Presentar la autorización de la Institución donde se ejecutará el ensayo clínico.
4. Protocolo de Investigación según Anexo VII y del consentimiento informado versión en español y en idioma original, según el anexo IV.

5. Carta de aprobación del CEI registrado en el CONIS, cuando este sea sometido a un CEI independiente.
6. Folleto del Investigador actualizado, según anexo IX.
7. Presupuesto detallado del Ensayo Clínico según el formato del anexo VIII.
8. Copia de la póliza del seguro vigente adquirido por el Patrocinador, como se señala en el capítulo VI respaldando la declaración notarial.
9. Listado de productos en investigación y otros suministros necesarios para el desarrollo del ensayo clínico según anexo X.
10. Los Currículum Vitae de las siguientes personas:
 - Investigador (a) Principal.
 - Coinvestigador (es)
 - Coordinador (es) del ensayo clínico.
11. Comprobante de pago de derecho de trámite. Tratándose de ensayos clínicos multicéntricos, el derecho de pago se realizará por cada uno de ellos.

REQUISITOS QUE DEBEN CUMPLIR LOS ENSAYOS CLINICOS, SEGÚN FASE DE ESTUDIOS.

Requisitos para ensayos clínicos fase I:

1. Informe fundamentado del Comité de Ética correspondiente, que aprobó el estudio luego de haber revisado los antecedentes.
2. Consentimiento informado.
3. Protocolo que incluya criterios básicos que definan individuo sano o, en caso de excepción, que especifique situación de uso compasivo.
4. Protocolo de investigación detallado.
5. Estudio previo de toxicidad en animales incluyendo carcinogenicidad y teratogenicidad.
6. Folleto del Investigador, que incluya toda la información disponible sobre el producto a evaluar, según anexo IX.
7. Existencia de un establecimiento que cumpla requisitos básicos de infraestructura y personal adecuados para realizar estudios de Fase I.

Requisitos para ensayos clínicos fase II (IIA Y IIB).

Además de los incisos arriba mencionados, se debe cumplir con lo siguiente:

1. Incluir en el protocolo de investigación, el análisis estadístico a utilizar y evaluación estadística del tamaño de muestra mínima para que los resultados sean concluyentes.
2. Resultados de ensayos clínicos fase I.
3. Existencia de un establecimiento que cumpla requisitos básicos de infraestructura y personal adecuados.

Requisitos para ensayos clínicos fase III (IIIA Y IIIB)

1. Informe fundamentado del Comité de Ética correspondiente, que aprobó el estudio luego de haber revisado los antecedentes.
2. Consentimiento informado.
3. Protocolo que incluya criterios básicos que definan individuo sano o, en caso de excepción, que especifique situación de uso compasivo.
4. Protocolo de investigación detallado
5. Estudio previo de toxicidad en animales incluyendo carcinogenicidad y teratogenicidad.
6. Folleto del Investigador, que incluya toda la información disponible sobre el producto a evaluar, según anexo IX.
7. Incluir en el protocolo de investigación, el análisis estadístico a utilizar y evaluación estadística del tamaño de muestra mínima para que los resultados sean concluyentes.
8. Resultados de ensayos clínicos fase I.
9. Existencia de un establecimiento que cumpla requisitos básicos de infraestructura y personal adecuado.

DE LA RENOVACIÓN DEL ENSAYO CLINICO. La Renovación del ensayo clínico es un procedimiento que debe ser solicitado por el investigador principal al CONIS para obtener la autorización de renovación del ensayo clínico. La solicitud de renovación debe acompañar los siguientes documentos:

1. Formulario de solicitud de Renovación, enmiendas, finalización del estudio o proyecto de investigación, correspondencia dirigida al CONIS. Anexo II
2. Informe de avances del ensayo clínico.
3. Aprobación de la solicitud de renovación por el Comité de Ética en Investigación, autorizado por el CONIS que revisó y aprobó el protocolo.
4. Comprobante de pago de aranceles por derecho de trámite de renovación de ensayo clínico.

DE LAS ENMIENDAS AL ENSAYO CLINICO. La autorización de enmiendas al protocolo de ensayo clínico es un procedimiento que debe ser solicitado por el investigador principal al CONIS.

Las enmiendas requerirán autorización solo cuando sean éstas de carácter mayor o menor para lo cual el Patrocinador, Investigador principal, Organización de Investigación por Contrato u Organización de Manejo de Sitio, debe presentar los siguientes documentos:

1. Solicitud de autorización de enmiendas realizadas al protocolo de ensayo clínico dirigida al CONIS.
2. Justificación y detalle las enmiendas realizadas al protocolo de ensayo clínico.
3. Carta de Aprobación de la Enmienda y del Consentimiento Informado por el CEI, Autorizado por el CONIS, que revisó y aprobó las enmiendas realizadas al protocolo.
4. Comprobante de pago de aranceles por derecho de trámite de aprobación de enmiendas.

Las enmiendas una vez aprobadas por el CONIS, puede ser integradas por Patrocinador, Investigador principal, Organización de Investigación por Contrato u Organización de Manejo de Sitio, mediante adendas al protocolo del ensayo clínico.

Las Enmiendas no serán autorizadas por el CONIS, cuando estas modifiquen sustancialmente los objetivos del estudio o los productos de investigación. En estos casos el Patrocinador, Investigador principal, Organización de Investigación por Contrato u Organización de Manejo de Sitio, deben tramitar la autorización de un nuevo ensayo clínico

Tipos de enmienda

1. Enmienda “de carácter mayor”. Es cualquier descripción escrita de cambios, o una aclaración formal de un protocolo de estudio que pueda tener un impacto significativo en: a) la seguridad o integridad de los sujetos, b) el valor científico, la conducción o manejo del estudio o c) la calidad o perfil de seguridad del producto o productos de investigación usados en el estudio. Todas las enmiendas de carácter mayor del protocolo deben ser aprobadas por el CONIS.
2. Enmienda “de carácter menor”. Incluye las correcciones menores o aclaraciones que no tienen impacto significativo en la forma que el estudio tiene que ser conducido y no altera los parámetros de seguridad del protocolo original (ejemplos: el cambio del monitor del estudio, detalles de contacto, coordinador, personal técnico de logística, etc.). Todas las enmiendas de carácter menor del protocolo deben ser notificadas al CONIS, pero no requieren respuesta de parte de este último, para su implementación.

3. Las enmiendas del protocolo de carácter mayor y de carácter menor, serán integradas a un protocolo de estudio actualizado. Estas enmiendas pueden incluirse en una adenda.
4. La No autorización de Enmiendas al Protocolo de Investigación. El CONIS no autorizará enmiendas al protocolo de investigación cuando estas modifiquen sustancialmente los objetivos del estudio o los productos de investigación. En estos casos se debe tramitar la autorización de un nuevo ensayo clínico.

DE EL USO COMPASIVO DE MEDICAMENTOS El CONIS puede autorizar el uso compasivo del medicamento bajo las condiciones del ensayo clínico original, para lo cual a dicha solicitud se deberán cumplir los siguientes requisitos.

Solicitud, dirigida al CONIS.

1. Informe clínico y justificación correspondiente del médico especialista responsable del tratamiento, en el que consten al menos las terapias anteriores utilizadas, los motivos por los que no se utilizan las alternativas terapéuticas, si existen.
2. Carta de Autorización del director o gerente de la Institución donde se realice la investigación.
3. Consentimiento informado del paciente, en el caso que esté incapacitado para ello o se trate de menor de edad, será el representante legal quien lo otorgue.
4. Bibliografía o reseña bibliográfica del producto, que indique en qué fase de investigación clínica se encuentra y en la indicación para la que se solicita, grado de utilización, datos de eficacia que se observen en el mismo o datos preliminares de eficacia y seguridad, e incluso estudios comparativos si existen.
5. El CONIS autorizará el uso compasivo del medicamento, según la documentación presentada.

DE LA FINALIZACION DE ENSAYOS CLINICOS Luego de finalizado el ensayo clínico de Investigación la Institución responsable deberá notificar por escrito al CONIS y al sitio de investigación. adjuntando informe final.

CAPITULO VIII. DEL EXPEDIENTE DEL ENSAYO CLÍNICO

La documentación del ensayo clínico. El patrocinador como propietario de los datos del ensayo es responsable del archivo de la documentación que debe conservarse de conformidad a sus regulaciones internas. Estos documentos incluirán:

1. El protocolo del ensayo clínico, con las condiciones en las que se efectúe.
2. Listado de productos de investigación en el ensayo clínico.
3. Procedimientos operativos estandarizados del ensayo clínico en los sitios/centro.
4. Los informes avances y final del ensayo clínico.
5. Folleto del investigador.
6. Cuaderno de recolecta de datos de cada sujeto.
7. Certificado de auditoría, cuando proceda.
8. Consentimiento informado de los participantes.

Acceso a la Información relacionada al Ensayo Clínico.

Solo tendrán acceso a toda la información relacionada a Ensayos Clínicos, el personal autorizado del CONIS, así como a la seguridad del producto en investigación e informes finales internacionales. El personal está en la obligación de mantener la confidencialidad de la información a la que accede.

Almacenamiento y conservación de los Documentos de los Ensayos Clínicos.

El CONIS los archivará en el sistema de información establecido y conservará físicamente durante cinco (5) años luego del cierre del estudio en el país. En caso surjan controversias sobre la seguridad del producto en investigación se conservarán durante un período similar adicional. Al finalizar este período los documentos serán incinerados y se conservará el acta de destrucción.

Destino Final de los Materiales Impresos Sobrantes: Los materiales impresos sobrantes de la ejecución del ensayo clínico, deben ser destruidos al término del ensayo con conocimiento del CONIS.

Base de datos de ensayos clínicos:

Contenido de la Base de Datos: La base de datos de ensayos clínicos incluye: título del estudio, fase de estudio, patrocinador e investigadores, producto en investigación, indicación clínica, informe final nacional, fecha de inicio y término, entre otros.

Responsabilidad de la Base de Datos: El CONIS es responsable de la base de datos de los ensayos clínicos que se lleven a cabo en el territorio nacional, y su actualización.

CAPITULO IX. AVANCES E INFORME FINAL DEL ENSAYO CLÍNICO

Los Informes de Avance: El informe de avance de cada uno de los sitios/centros de Investigación que ejecutan el ensayo clínico será remitido semestralmente por el Investigador, Patrocinador, Organización de Investigación por Contrato u Organización de Manejo de Sitio al CONIS, según se establece en el Anexo V.

Una vez terminada la realización del ensayo el investigador, patrocinador o la Organización de Manejo de sitio enviará un informe de acuerdo al Anexo V.

Cuando el ensayo se suspenda, el patrocinador deberá asegurarse que se elaboren los informes correspondientes a efectos de ser comunicados al CONIS, de acuerdo a los requerimientos establecidos.

En caso de terminación anticipada, el patrocinador debe remitir al CONIS y a los Comités Éticos de Investigación, un informe que incluya los datos obtenidos, número de pacientes tamizados, enrolados, retirados que completaron el estudio, los que tuvieron falla clínica y eventos adversos ocurridos en el último período, así como los motivos de la terminación anticipada, y en su caso las medidas adoptadas en relación con los sujetos participantes en el ensayo.

Los Informes Finales:

Presentación del informe final: Finalizado el ensayo clínico, el Patrocinador, la Organización de Investigación por Contrato o la Organización de Manejo de Sitio, remitirá el informe final inmediato de cada uno de los sitios o centros de investigación al CONIS, en un plazo máximo de noventa (90) días calendario y el informe final en un plazo máximo de sesenta (60) días calendario, según lo establecido en el Anexo V.

Conservación del informe final: El patrocinador conservará el informe por un mínimo de 5 (cinco) años después de obtener la autorización de comercialización del producto en el país. En caso que el producto no sea registrado en Nicaragua, el informe final se conservará por 5 (cinco) años después del registro en el país de origen.

Del informe final: Se informará todo cambio que se produzca sobre el dueño de la documentación del informe final. Todos los datos y documentos se pondrán a disposición de las autoridades competentes en salud si éstas así lo solicitan. En todo caso, se asegurará la confidencialidad de los datos y documentos contenidos en el archivo.

CAPITULO X. DE LA PUBLICACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO

Publicación en revistas científicas.

Los resultados o conclusiones de los ensayos clínicos previa autorización del CONIS, podrán ser publicados en revistas científicas nacionales e internacionales, antes de ser divulgados al público no sanitario.

El patrocinador está obligado a divulgar los resultados de los ensayos clínicos, previa autorización del CONIS, tanto positivos como negativos, no se realizarán modificaciones al contenido científico, el patrocinador no tiene derecho a suprimir información.

Cuando se hagan públicos los estudios y trabajos de investigación sobre medicamentos dirigidos a la comunidad científica, se hará constar la fuente de financiamiento. Se mantendrá en todo momento el anonimato de los sujetos participantes en el ensayo.

Queda terminantemente prohibida la publicidad del medicamento investigado, hasta tanto no quede debidamente registrado, tal como se establece en la Normativa 044 “Norma de Procedimientos para Regular Material Promocional y Publicitario de Productos Farmacéuticos” que regula la publicidad de medicamentos.

Publicación de Resultados de los Ensayos Clínicos Autorizados y Realizados: Luego de publicado el Ensayo Clínico, en caso de ser aceptado por una revista científica, el patrocinador remitirá una copia de dicha publicación al CONIS y al sitio o centro de Investigación. El CONIS en coordinación con el patrocinador, si estima conveniente podrá poner a disposición de los ciudadanos a través de su portal de Internet, un resumen y los resultados de cada uno de los ensayos clínicos autorizados y realizados.

Obligaciones éticas de las publicaciones:

Los autores tienen la obligación ética con respecto a la publicación de los resultados de su investigación.

CAPITULO XI. DE LOS PRODUCTOS EN INVESTIGACIÓN

A solicitud del CONIS, la Autoridad Reguladora Nacional evaluará el perfil de seguridad del producto a utilizarse en el ensayo clínico, en base al Folleto del Investigador según anexo IX, el Resumen del Protocolo, la Bibliografía y otro tipo de información disponible que sea requerida, emitiendo una opinión vinculante a través de un Informe Técnico en el plazo máximo de 45 (cuarenta y cinco) días hábiles.

Condiciones para la autorización de los productos en investigación. Solo se podrá solicitar la autorización de ensayos clínicos cuando los productos en investigación a utilizarse cumplan cualquiera de las siguientes condiciones:

1. Presenten autorización para investigación en seres humanos por Autoridades Reguladoras de Medicamentos internacionales reconocidas.
2. Cuando los medicamentos sean de fabricación nacional y cuenten con investigación preclínicas, deben ajustarse con las Políticas y Prioridades en Investigación determinadas por el Ministerio de Salud.
3. Cuando se requiera establecer equivalencia terapéutica de productos farmacéuticos.
4. Sean considerados prioritarios para la salud pública del país o se encuentren dentro de las Políticas de Investigación determinadas por el Ministerio de Salud; y además cuenten con resultados de estudios de Fase I y II en el país de origen, realizados con calidad y comprobada su seguridad.

Suministro y Manejo de Productos en Investigación. El patrocinador debe:

1. Suministrar los productos en investigación al investigador/institución hasta que el ensayo clínico tenga la autorización del CONIS.
2. Ser el responsable de proveer en forma gratuita a los investigadores/ instituciones los productos en Investigación durante el desarrollo del ensayo clínico.
3. Garantizar a los sujetos los productos una vez finalizada su participación en el estudio en aquellos casos cuando la interrupción del tratamiento ponga en peligro su seguridad.
4. Cuando no exista otra opción de medicamento en el país y que este sea indispensable para la continuidad del tratamiento, utilizando protocolo de uso compasivo.
5. Incluir en los procedimientos escritos, las instrucciones que el investigador/institución debe seguir para el manejo y almacenamiento de los productos en investigación y su documentación.

6. Señalar la recepción adecuada y segura, el manejo, almacenamiento, entrega y recolección de los productos no utilizados, así como la devolución de los mismos, a los patrocinadores y/o su disposición alternativa y de acuerdo con los requerimientos que el CONIS establezca.
7. Establecer para cada estudio, la modalidad de monitoreo de los productos o los insumos de la investigación que se requiera a los efectos del cumplimiento del protocolo.
8. Mantener un sistema para la destrucción de los productos sobrantes de investigación y de la documentación.

Manejo y Control del Producto en investigación.

Responsabilidad del investigador.

El investigador debe:

1. Asignar algunos o todos sus deberes a un farmacéutico que esté bajo su supervisión, para el manejo y control del producto en investigación.
2. Mantener los registros de entrega del producto al centro del estudio, el inventario en el centro, el uso en cada sujeto y la devolución al patrocinador o disposición alterna del medicamento sin utilizar. Los registros deben incluir fecha de entrega, cantidades, números de lote/serie, fechas de caducidad (si aplicara) y los números de código único asignados al producto en investigación y a los sujetos del estudio.
3. Conservar los registros que documenten adecuadamente el producto proporcionado a los sujetos, las dosis especificadas por el protocolo y se debe tomar en cuenta todo el producto en investigación que recibieron del patrocinador.
4. Almacenar los productos en investigación de acuerdo a lo especificado por el patrocinador.

Responsabilidad del Patrocinador.

El Patrocinador debe:

1. Asegurarse que estén disponibles los datos de seguridad y eficacia de ensayos preclínicos y ensayos clínicos, para sustentar la administración de éste en seres humanos, vías de administración, dosis, período de tiempo y población, del ensayo que se va a investigar.
2. Actualizar el archivo del Investigador tan pronto como surja información nueva significativa.

3. Proveer todos los aspectos puntuales de desarrollo, control y procedimientos para aquellas investigaciones que incluyan productos no definidos y no regidos por las BPM (manufactura, empaquetado, etiquetado y codificación de productos y procedimientos en investigación).
4. Asegurarse que los productos en investigación (incluyendo comparadores activos y placebo, si se utilizaran) estén identificados apropiadamente de acuerdo a su etapa de desarrollo, sean fabricados de acuerdo con los procedimientos de BPM aplicables según el tipo de producto y codificados y etiquetados de tal forma que se proteja el estudio a ciegas, si éste fuera el caso, de acuerdo a las normas aplicables.
5. Determinar, para los productos en investigación, las temperaturas, condiciones (por ejemplo, protegido de la luz) y tiempos de almacenamiento adecuados, líquidos reconstituyentes y procedimientos y equipo para infusión si lo hubiera. El patrocinador debe informar a todas las partes involucradas (por ejemplo, monitores, investigadores, farmacéuticos, gerentes de almacén etc.) de estos procedimientos.
6. Mantener en ensayos clínicos ciegos, el sistema de codificación para los productos en investigación que incluya un mecanismo que permita una rápida identificación de los mismos en caso de una emergencia médica, pero sin pérdida de la condición de "ciego" del resto de los sujetos.
7. Comunicar toda modificación referente al uso de los productos en investigación al investigador y al CONIS.
8. Presentar en el caso de un medicamento en investigación procedente de un tercer país o un fabricante distinto al patrocinador Certificado de BPM del país de origen, debidamente legalizado.

Disposición final de los productos farmacéuticos y afines sobrantes.

Los productos farmacéuticos y afines sobrantes, utilizados como complemento en un ensayo clínico solo podrán ser reexportados, destruidos, o donados, debiendo informarlo al CONIS. Solo se podrá donar estos productos a instituciones públicas de salud siempre y cuando cumplan con lo establecido en la Norma De Regulación Para Las Donaciones De Insumos Médicos, No Médicos Y Brigadas Médicas Extranjeras, vigente.

Calidad de los Productos para investigación clínica. El patrocinador responsable de los productos en investigación de un ensayo clínico garantizará la fabricación y adecuada calidad según las normas de BPM. En caso que las muestras sean productos de importación avalará la calidad de las mismas, debiendo para ello adoptar las comprobaciones y controles adecuados.

Fabricación en el país de los Productos en Investigación. La fabricación en el país de productos en investigación será autorizada por el CONIS y se sujetará a las BPM y demás normas que dicte el Ministerio de Salud.

Importación de productos para ensayos clínicos.

La autorización para la importación de los productos a utilizar en ensayos clínicos se ajustará a lo establecido por la Autoridad Reguladora Nacional. El patrocinador deberá llevar un registro de los productos importados.

Si el producto de investigación es un producto biológico, la autorización para su importación requiere, además de lo consignado en el inciso anterior, incluir en el expediente los siguientes documentos debidamente apostillados o consularizados (pases de ley):

1. Fotocopia del protocolo resumido de producción del lote.
2. Fotocopia del certificado de calidad del lote.
3. Fotocopia de liberación del lote extendido por la autoridad sanitaria del país de origen.

El importador garantizará que el medicamento ha sido elaborado por un fabricante debidamente autorizado en el país de origen y que cumple normas de correcta fabricación, cumpliendo los pases de ley establecidos.

Autorización para la importación de otros productos farmacéuticos para fines exclusivos de investigación. El Patrocinador deberá presentar al CONIS, el listado de los productos farmacéuticos según anexo X y afines complementarios que requieren ser importados al momento de la presentación de la solicitud de aprobación del ensayo clínico, incluso medicamentos o vacunas control que estén disponibles comercialmente en otros países, aun cuando sean producidas por un laboratorio diferente al del patrocinador.

Almacenamiento del producto en investigación. Las distribuidoras o almacenes de medicamentos y suministros deben cumplir con las Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución establecidos.

Distribución y dispensación del producto en investigación. La distribución y dispensación de los productos se realizará por la persona designada por el investigador.

Rotulado de los productos en investigación. Los medicamentos para un ensayo clínico deberán estar envasados y acondicionados convenientemente. Su etiquetado o rotulación permitirá, en cualquier

momento, su perfecta identificación. El rotulado mediato de los productos en investigación deberá estar impreso con tinta indeleble y en idioma español indicando:

1. En la etiqueta (empaquete primario) de los medicamentos constarán los siguientes datos:
2. Código del protocolo.
3. Número de unidades y forma farmacéutica.
4. Vía de administración.
5. Nombre y dirección de la entidad farmacéutica elaboradora.
6. Número de lote.
7. Fecha de caducidad.
8. Condiciones especiales de almacenamiento y conservación, si las hubiera.
9. Las inscripciones «Muestra para investigación clínica» y «Prohibida su venta»

El rotulado inmediato de los productos en investigación, además del listado anterior, deberá contener como información: nombre del producto, concentración del principio activo. En los ensayos de carácter doble ciego, el número de lote y el nombre del fabricante no se incluirán en la etiqueta, sino en el documento que contenga la identificación del tratamiento. Cuando difieran las fechas de vencimiento de los productos en comparación, o cuando sus condiciones de almacenamiento sean particulares y diferentes, debe figurar en las etiquetas de ambos la indicación más restrictiva de cualquiera de los dos productos.

En el caso que el envase primario, por su tamaño, no permita incluir toda la información, ésta deberá ser incluida en el envase secundario.

El patrocinador conservará en el archivo principal del ensayo los protocolos de fabricación y control de los lotes de productos fabricados para el ensayo clínico.

Re-etiquetado de los productos en investigación. No se permite el re-etiquetado de los productos en investigación de acuerdo a la regulación del país. Esto aplica a los productos en investigación no así a los comparadores o terapia concomitante que sea provista por el patrocinador y comprada localmente, los cuales solo se permite etiquetarlos con la inscripción “Uso Exclusivo en el Ensayo Clínico...”

CAPITULO XII. VIGILANCIA DE LA SEGURIDAD DE LOS PRODUCTOS EN INVESTIGACIÓN

De las obligaciones de los investigadores en el registro y comunicación de eventos adversos.

El investigador debe llevar un registro de cada uno de los eventos adversos que se presenten durante la ejecución del ensayo clínico, tal como la establece el Programa Nacional de Farmacovigilancia en la Norma 063 *“Norma de Farmacovigilancia y Guía para la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a medicamentos”*, salvo cuando se trate eventos adversos señalados en el protocolo o en el folleto del investigador que no requieran ser comunicados.

Por su implicancia en los ensayos clínicos, los eventos adversos el investigador está en la obligación de:

1. Comunicar al patrocinador todo evento adverso que se presenten y aquellos resultados de laboratorio anómalos calificados en el protocolo como determinantes para las evaluaciones de seguridad, conforme a los requisitos de comunicación y dentro de los períodos especificados en el protocolo.
2. Comunicar por escrito o por correo electrónico todos los eventos adversos graves, al patrocinador, al CEI, al CONIS y a la ARN, en un plazo no mayor de veinticuatro (24) horas a partir del momento en que tenga conocimiento de dichos eventos, salvo que, para determinados eventos adversos graves, el protocolo disponga que no se requiere una comunicación inmediata.
3. Elaborar por cada evento adverso grave un informe de seguimiento que permita evaluar si el evento tiene repercusiones en la relación beneficio-riesgo del ensayo clínico. En todas las comunicaciones, tanto iniciales como en las de seguimiento se debe identificar a los sujetos del ensayo clínico únicamente mediante el código de identificación del sujeto en el ensayo clínico, específico para cada uno de ellos.
4. Proporcionar al patrocinador, al CEI, al CONIS y a la ARN, toda la información complementaria que le soliciten, en caso que se haya comunicado el fallecimiento de un sujeto participante en un ensayo clínico.

De las directrices para la notificación de casos de sospecha de reacción adversa. El patrocinador debe notificar al investigador, al CEI, al CONIS y a la ARN toda sospecha de Reacciones Adversas graves que estén asociadas a los medicamentos en investigación de las que haya tenido conocimiento, tanto si ocurre en el país como en otros países o si ha ocurrido en el ensayo clínico autorizado o en otros ensayos clínicos, siempre que dichos medicamentos no se encuentren comercializados en el país.

Para los productos comercializados, incluyendo el medicamento utilizado como control o los medicamentos utilizados como concomitantes, la notificación se realizará según la Normativa correspondiente del Programa Nacional de Farmacovigilancia anteriormente descrita.

El plazo máximo de la notificación de las reacciones adversa no graves es de treinta (30) días calendario, a partir del momento en que el patrocinador haya tenido conocimiento de la sospecha. Sin embargo, en aquellos casos, cuando la sospecha de reacción adversa es grave y está en peligro la vida del sujeto o le ocasionó la muerte, el patrocinador debe informar al CONIS y a la ARN en el plazo máximo de siete (7) días calendario, a partir del momento en que el patrocinador tenga conocimiento del caso. Se exceptúan de este sistema de notificación las sospechas de reacciones adversas atribuibles a placebo.

Las notificaciones de sospechas de reacciones adversas que ocurran fuera del territorio Nacional se realizarán utilizando el formato correspondiente establecido en la norma de farmacovigilancia de la ARN, y tendrán que ser comunicadas en idioma español. Los reportes de Reacciones Adversas graves deberán ser enviadas por parte del patrocinador a todos los sitios participantes a partir de la iniciación del sitio o centro de Investigación, para conocimiento del mismo y su apropiado procesamiento.

El patrocinador notificará cualquier otra información sobre reacciones adversas serias e inesperadas, asociadas al medicamento de investigación cuando así lo soliciten los CEI implicados en el momento del dictamen favorable del ensayo clínico y, en cualquier caso, si la información supone un cambio importante en el perfil de seguridad del producto investigado. Los Comités de Ética en Investigación implicados podrán establecer que esta información adicional le sea suministrada periódicamente de forma resumida.

Del informe periódico de seguridad: Los patrocinadores de ensayos clínicos con toda la información disponible del medicamento en investigación, debe preparar un informe periódico en el que se evalúe la seguridad del medicamento y deben presentarlo anualmente al CONIS, ARN y a los CEI.

Los patrocinadores de ensayos clínicos en los que los medicamentos en investigación, excluidos los placebos, estén autorizados y según el protocolo del ensayo clínico, se utilicen de conformidad con los términos de la autorización de comercialización, podrán presentar un informe simplificado de la seguridad de dichos medicamentos.

CAPÍTULO XIII. ASPECTOS ECONÓMICOS

Aspectos económicos del ensayo clínico.

El financiamiento de un ensayo clínico estará a cargo del patrocinador

Los aspectos económicos relacionados con el ensayo clínico quedarán reflejados en un contrato entre el patrocinador o su representante legal y con los representantes legales de los sitios o centros donde se vaya a realizar el ensayo. Los cuales podrán ser requeridos por las autoridades reguladoras cuando así lo consideren.

El Modelo de contrato único será elaborado de conformidad con los principios generales de coordinación con la administración y deberá contar, con carácter previo a su utilización, con la aprobación de las partes involucradas.

En el contrato se incluirá. El presupuesto inicial del ensayo, que especificará los costos directos: aportación para Investigar Principal (IP) y colaboradores, Servicio Farmacia por control medicación y Pruebas complementarias a la práctica clínica habitual que aplicará el centro, así como los costos indirectos extraordinarios, considerando como tales aquellos gastos ajenos a los que hubiera existido, si el sujeto no hubiera participado en el ensayo. Además, incluirá:

1. Compromisos de las partes.
2. Propiedad intelectual del Promotor.
3. Causas de suspensión del ensayo
4. Análisis y exploraciones complementarias añadidas.
5. Cambios en la duración de la atención a los pacientes
6. Reembolso por gastos a los pacientes.
7. Compra de aparatos y compensación para los sujetos del ensayo e investigadores.
8. Los términos y plazos de los pagos.
9. Cualquier otra responsabilidad subsidiaria que contraigan las partes, de acuerdo con las condiciones establecidas en cada sitio o centro.
10. No podrá requerirse por los centros importes adicionales a los previstos en la memoria económica presentada al CONIS.
11. Se exigirá el pago del arancel para la evaluación de un ensayo clínico sobre la base del principio de recuperación de los costos.
12. El patrocinador deberá abonarlo a la cuenta bancaria.
13. Los ensayos clínicos que se correspondan con la definición de “investigación clínica sin ánimo comercial” para fines de salud pública, se beneficiarán de las exenciones del arancel.

CAPITULO XIV. SUPERVISIÓN Y AUDITORIA

A efectos de velar por la calidad e integridad de los datos u otros elementos relacionados con un ensayo clínico y proteger los derechos y el bienestar de los sujetos de investigación. El CONIS a través de sus instancias competentes supervisará la realización de los ensayos clínicos que se realizan en el país.

La supervisión se efectúa a través de supervisión ordinarias y extraordinarias y con personal calificado multidisciplinario.

Las supervisiones serán realizadas en base a las fichas de supervisión aprobadas por el Ministerio de Salud según Anexo XI. Las supervisiones podrán realizarse al inicio, durante la ejecución y al finalizar el ensayo clínico en el respectivo centro de investigación, en el lugar de fabricación del producto en investigación, y/o en las instalaciones del Patrocinador, de la Organización de Investigación por Contrato, del Comité Institucional de Ética en investigación y del investigador Principal.

Auditorías Externas de la autoridad reguladora. El CONIS a través de sus instancias competentes, conformará un equipo multidisciplinario y dispondrá la realización de auditorías.

Facultades de las supervisiones. Los supervisores están facultados para:

1. Revisar la documentación del ensayo clínico para comprobar el cumplimiento del protocolo y sus enmiendas.
2. Revisar el consentimiento informado de los sujetos de investigación para comprobar que la seguridad, bienestar y los derechos de los pacientes se encuentran protegidos.
3. Revisar el registro de datos reportados y analizados de acuerdo al protocolo, para constatar la calidad e integridad de los datos.
4. Solicitar copia de la documentación objeto de la investigación.
5. Tomar muestras del producto en investigación.

Confidencialidad. Los supervisores y auditores externos están obligados, bajo responsabilidad, a mantener la confidencialidad sobre la información a la que acceden con ocasión de la supervisión o de la auditoría.

Programación de Supervisiones Ordinarias. Las Supervisiones ordinarias se programarán en función de los siguientes criterios:

Por protocolo de investigación:

1. Población vulnerable
2. Fase de investigación
3. Investigación con riesgo mayor al mínimo
4. Impacto del estudio en la salud pública
5. Criterios de seguridad del producto en investigación.

Por centro de investigación:

1. Alto reclutamiento
2. Antecedentes del investigador
3. Elevado número de ensayos clínicos
4. Información relevante recibida en los reportes de seguridad y/o en los informes de avance a criterio del CONIS.

Supervisiones Extraordinarias. Las supervisiones extraordinarias se practican en cualquier tiempo con la finalidad de prever o corregir cualquier circunstancia que ponga en peligro la salud del sujeto en investigación y ante una denuncia.

Notificación para la Realización de las supervisiones. Para la realización de Supervisiones ordinarias se deberá notificar previamente y por escrito al establecimiento o servicio objeto de la supervisión, la fecha y hora en la que ésta se realizará. La notificación se efectuará con una anticipación no menor de dos (02) ni mayor de cinco (05) días útiles. Las supervisiones extraordinarias se ejecutarán sin el requisito de previa notificación.

Para fines de la ejecución de supervisión y auditorías. El CONIS conformará un equipo de especialistas de sus dependencias (CEI, CIC, ARN) para verificar el cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas de Manufactura, Buenas Prácticas de Almacenamiento, Buenas Prácticas Clínicas y otras normas conexas, durante la ejecución de los Ensayos clínicos.

AUDITORIA. Cuando el patrocinador realice auditorías como parte de la implementación del aseguramiento de la calidad, debe evaluar la conducción del estudio y verificar el cumplimiento del protocolo, los POEs, las BPC, BPL, BPM. Esta función es independiente del monitoreo o control de calidad de rutina. Debe incluir:

1. Selección y Aptitudes de los Auditores. El patrocinador debe designar personas Certificadas para realizar auditorías que sean independientes de los ensayos clínicos, libres de sesgo y conflicto de intereses. Los auditores sean calificados en base a su capacitación, experiencias para

conducir auditorías apropiadamente y que se basan sólo en la evidencia para los hallazgos y conclusiones.

2. Procedimientos de Auditoría. El patrocinador debe asegurarse que la auditoría de ensayos clínicos/sistemas de recolección de datos, se realice en conformidad con los POEs determinados por él para la realización de auditorías, según la importancia del estudio clínico, el número de sujetos, el tipo, la complejidad, el nivel de riesgo para los sujetos y cualquier otro problema identificado.
3. Documentos y Registros: Las observaciones y hallazgos de los auditores deben ser documentados.
4. Informes de auditoría: Deben ser entregados al CONIS cuando haya evidencia de un incumplimiento serio de las BPC, determinar una acción de contención o acción inmediata o el curso de procedimientos legales.
5. Certificado de auditoría: Cuando lo requieran las normas aplicables o el CONIS, el patrocinador debe proporcionar el certificado.
6. Auditorías Externas de la autoridad reguladora. El CONIS dispondrá la realización de auditorías externas cuando existan evidencias razonables de incumplimiento del protocolo de investigación y de las normas de BPC que pongan en peligro la salud o la vida del sujeto en investigación.

CAPITULO XV. DE LAS INFRACCIONES Y LAS MEDIDAS DE SEGURIDAD

Autoridad Competente. En aplicación de las normas que garantizan la seguridad del sujeto de investigación establecidas por esta normativa y demás normas obligatorias que de él emanen, la ARN, aplicará medidas de seguridad dirigidas al Patrocinador, Organización de Investigación por Contrato, Institución de Investigación o investigador Principal.

Infracciones. Constituyen infracciones a las disposiciones contenidas en el presente Normativa:

1. Impedir la actuación de las supervisiones de la autoridad reguladora debidamente acreditados.
2. Realizar ensayos clínicos sin la previa autorización.
3. Efectuar modificaciones a las condiciones de autorización del ensayo clínico o enmiendas al protocolo de investigación sin haber sido previamente autorizados. No constituye infracción una desviación del protocolo en un sujeto en investigación requerida para eliminar un riesgo inmediato o un cambio aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación aplicable a un sujeto en investigación que no constituya una enmienda al protocolo.

4. Incumplimiento por parte de los responsables de la vigilancia de la seguridad del producto en investigación de la obligación de comunicar CEI/ARN los eventos adversos del producto en investigación.
5. Comunicar al CEI/ARN los efectos adversos detectados vencido el plazo establecido en esta normativa. Incumplimiento por parte de las personas y entidades que participan en el ensayo clínico del deber de garantizar la confidencialidad del sujeto en investigación.
6. Hacer promoción o publicidad del producto en fase de investigación.
7. Incumplimiento de las medidas de seguridad establecidas en esta norma.
8. Realizar ensayo clínico sin ajustarse al contenido del protocolo en base al cual se otorgó la autorización.
9. Realizar ensayo clínico sin contar con el consentimiento informado del sujeto en investigación o de la persona legalmente indicada para otorgarlo.
10. Incumplimiento del deber de informar a la persona sobre el ensayo clínico en el que participa como sujeto de investigación.
11. Adulterar o falsificar la información requerida por esta normativa o los datos relacionados con el ensayo.

Medidas de Seguridad. Antes, durante o después de ejecutado el ensayo clínico, la ARN, según la gravedad del caso, aplicará una o más de las siguientes medidas de seguridad y que constituyen un acto de administración:

1. Intensificación del monitoreo.
2. Suspensión de la incorporación de pacientes.
3. Restricciones al investigador en el ensayo.
4. Notificar al CONIS para la suspensión del Ensayo clínico
5. Suspender la utilización del producto en investigación con la posterior toma de muestra.
6. Decomiso del producto en investigación.
7. Cierre temporal o definitivo de la Institución donde se realiza la investigación.

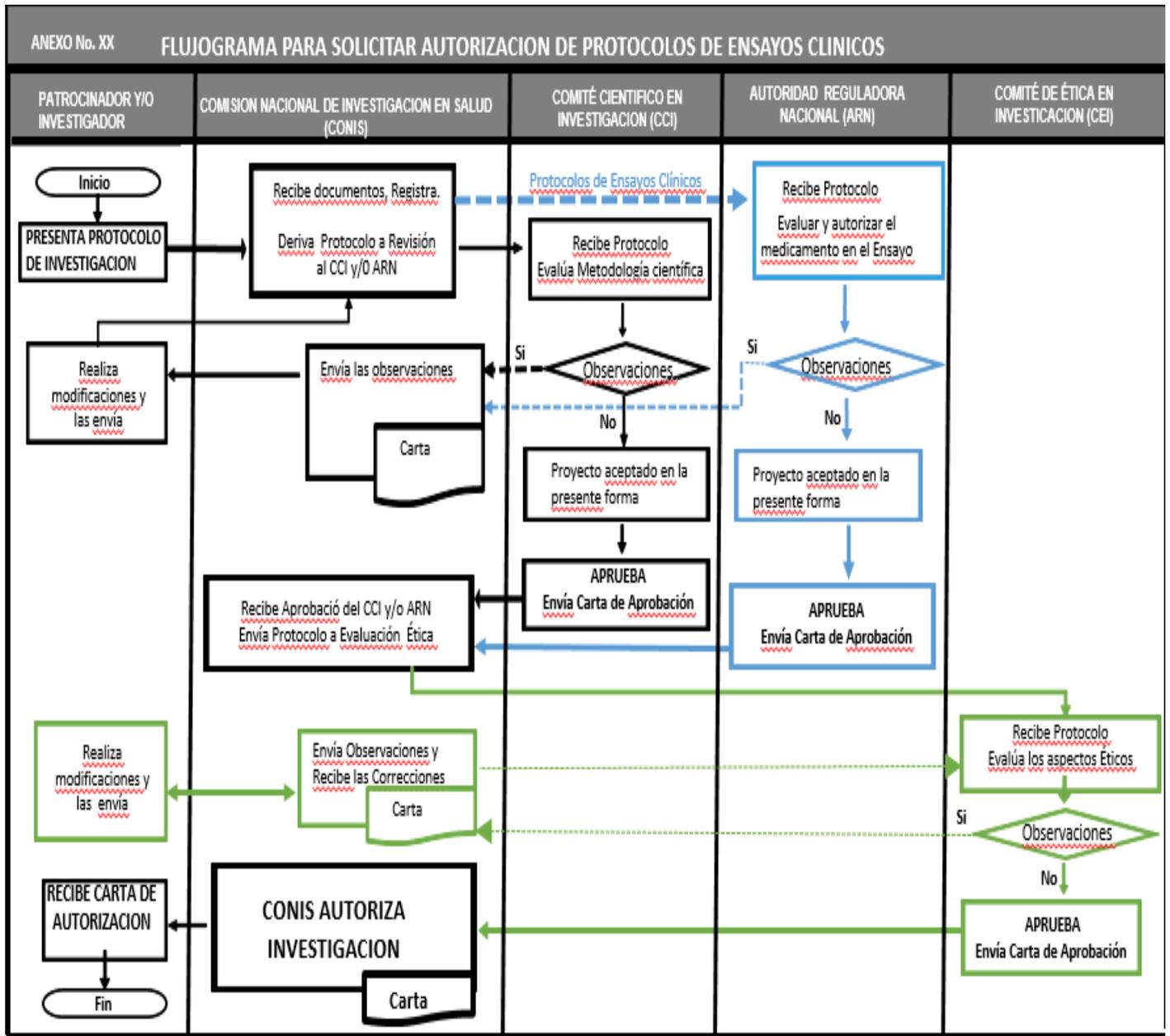
BIBLIOGRAFIA

1. Belmont Report, Department of Health, Education and Welfare US (feb 1976) 33. Comité de Ética Asistencial de la Comunidad Autónoma del País Vasco, Servicio Vasco de Salud (1992-1996)
2. Código Internacional de Ética Médica. III Asamblea General de la Asociación Médica Mundial (Londres, 1949). Enmendado por la 22ª Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983).
3. Convención sobre Derechos Humanos y Biomedicina, Consejo de Europa, (Oviedo 1997).
4. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y recomendaciones revisada por la 22ª Asamblea Mundial (Tokio, 1965), por la 35ª Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983), por la 41ª Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, 1989), por la 59ª Asamblea General, Seúl, 2007; por la 64ª Asamblea General, Fortaleza-Brasil, octubre 2013.
5. Disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. Directiva 2001/20/ce del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001
6. Fernando García Alonso: Valoración de los ensayos clínicos por los Comités Éticos. Pub. Centro Nacional de Farmacobiología del Instituto de Salud Carlos III, Madrid, pp 111-1992.
7. Guías operacionales para Comités de Ética que evalúan investigación biomédica. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, 2000. tdr/prd/ethics/2000.1
8. Normas Éticas Internacionales para las Investigaciones Biomédicas con Sujetos Humanos. Publ. Cientif. N° 563 de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), Washington D.C., 1996.
9. Norma Técnica No. 57. Regulación de la ejecución de ensayos clínicos que utilizan productos farmacéuticos en seres humanos. Instituto de Salud Pública, Ministerio de Salud, Chile 2001
10. Norma Para Estudios Clínicos, Informe técnico No.1180/2004 Legal 180/04, Ministerio de Salud, Bolivia 2004

11. Normativa para la regulación de ensayos clínicos en humanos. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Acuerdo Ministerial No.82 del Guatemala, 25 Marzo del 2019.
12. Ley general de investigación en seres humanos. (Ley reguladora de investigación biomédica). Costa Rica, 2010
13. Lineamientos para la Buena Práctica Clínica (BPC). Conferencia Internacional de Armonización (CIARM-ICH) sobre Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para uso en Humanos. Guía Tripartita Armonizada de la Conferencia Internacional de Armonización, 1996.
14. Pautas Éticas Internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. Elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2017.
15. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. Boletín Oficial del Estado, 24 de diciembre de 2015.
16. Reglamento de ensayos clínicos. Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud. Lima, Perú. 2010. 132 p.
17. Normativa #063, Norma de Farmacovigilancia y Guía para la Notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a medicamentos. Ministerio de Salud, Nicaragua 2017.
18. Guía de la Conferencia Internacional de Armonización para el Manejo de Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Estándares de un Reporte Inmediato.
19. Normativa 044 “Norma de Procedimientos para Regular Material Promocional y Publicitario de Productos Farmacéuticos” Ministerio de Salud, Nicaragua 2010.

ANEXOS

FLUJOGRAMA



ANEXO I



REPUBLICA DE NICARAGUA MINISTERIO DE SALUD COMITÉ NACIONAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE ESTUDIO Y/O PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Nota: Ud. tiene que llenar este formato y presentar documentación completa para solicitar toda revisión al CONIS

Sección I: TIPO DE ESTUDIO

Ensayo Clínico No Clínico Epidemiológico

Sección II: INFORMACIÓN SOBRE EL PROTOCOLO DE ESTUDIO Y/O PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Título:

Código # (Se asignará inmediatamente): _____

Período previsto para su ejecución: Iniciar en ___/___/___ y Finaliza en ___/___/___

Está estipulado el estudio de sujetos humanos en su investigación: Si No, cuantas personas: ___

Lugar (es) donde se realizará el estudio (especificar): _____

Sección III: REFERENCIAS SOBRE EL INVESTIGADOR PRINCIPALES (ES):

Nombre y apellidos del (los) Investigador (es) principales	Responsabilidad en la investigación	Institución y/o Empresa	E-mail	Teléfonos
1.				
2.				
3.				

Nota: Debe incluir al menos un investigador nacional.

Sección IV: INSTITUCIÓN O EMPRESA PATROCINADORA DE LA INVESTIGACIÓN

Nombre o Razón Social: _____

Representante legal: _____

Teléfonos _____ Email _____

¿Hay otras instituciones colaborando en esta investigación? Si No, Si la respuesta es Sí, cual (es): _____

Sección V: CONSIDERACIONES ESPECIALES

1. Tiene intención de utilizar materiales radioactivos en su investigación? Si No, Si la respuesta es Sí, explique cuál (es) será su uso y en qué momento: _____

2. En su estudio y/o proyecto de investigación involucrará a población (es) vulnerables (niños, embarazadas, ancianos y personas con discapacidad física o mental): Si No, Si la respuesta es Sí, a que grupo: _____

3. Está estipulado el uso de medicamentos en el diseño y objeto del estudio: Si No, Si la respuesta es Sí, explique el porqué, en que momento, cómo y dónde será su aplicación: _____

4. Durante el curso de la investigación está incluido el uso de sangre o derivados, otros fluidos biológicos, tejidos o células de origen humano: Si No, Si la respuesta es Sí, explique en qué momento, cómo y dónde será su aplicación: _____

5. El personal que estará a cargo de reclutar o enrolar a sujetos humanos para esta investigación, recibirá alguna remuneración económica por cada sujeto: Si No, Si la respuesta es Sí, identifique a esta persona, y explique el porqué está estipulado el pago: _____

6. El participante en la investigación, recibirá alguna remuneración económica: Sí No
Si la respuesta es Sí, explique el porqué está estipulado el pago:

7. La investigación dispone de un seguro sobre la atención en salud para atender reacciones adversas o daños de los sujetos incluidos en la investigación, Sí No, Si la respuesta es Sí, explique: ____

Sección VI: COMPROMISOS Y OBLIGACIONES DEL INVESTIGADOR

- Yo, certifico que toda la información plasmada en este protocolo es correcto y verdadera.
- Yo, estoy claro y reconozco toda mi responsabilidad en la dirección de esta investigación y en todo momento aseguraré que prevalezca el respeto y la protección de los derechos de los sujetos humanos involucrado en este estudio o proyecto.
- Si, por alguna razón durante el curso de la investigación por problemas ajenos a nuestra voluntad fuese necesario realizar algún cambio en el protocolo de investigación (por ejemplo: Aumente el riesgo de los sujetos humanos, presencia de conflictos de tipo financiero, modificación del protocolo en cuanto a tipo de materiales a utilizarse y /o otras consideraciones), yo me comprometo a notificar inmediatamente al CONIS en plazo no mayor de cinco días hábiles para su revisión y aprobación, antes de proseguir con el estudio.
- Yo, me comprometo a notificar al CONIS los eventos adversos graves en el transcurso de la investigación, en un plazo no menos de 24 horas o no mayor de 7 días hábiles. Puede informarse por correo electrónico o teléfono.
- Yo, me comprometo a notificar al CONIS los eventos adversos no graves en el transcurso de la investigación, en un plazo no mayor de 30 días hábiles. Puede informarse por correo electrónico o teléfono.

Firma del Investigador Principal: _____ Fecha: _____

Por favor anote la documentación que adjunta a su solicitud de revisión al CONIS:
--

- Protocolo de la investigación o proyecto.
- Documento de Consentimiento Informado.
- Documentos de Asentimiento Informado.
- Fichas de Colección de Datos (Cuestionarios, formularios clínicos).
- Folleto del investigador principal para ensayos clínicos.
- Resultados de investigaciones previas.
- Materiales para reclutamiento/anuncio u otra forma de reclutar.
- Aprobación de otro comité externo (Especifique): _____
- Otros (especifique) _____

Firma y sello del que recibe la documentación _____ Fecha: _____

ANEXO II



REPUBLICA DE NICARAGUA
MINISTERIO DE SALUD
COMITÉ NACIONAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

SOLICITUD DE RENOVACIÓN, ENMIENDAS, FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO O PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Sección I: INFORMACIÓN GENERAL

Título: _____

Código #: _____

Investigador (es) principales y cargo institucional: _____

Sección II: TIPO DE APLICACIÓN SOLICITADA: (Marque con una X)

Renovación Notificación de Cambio Finalización del Estudio

Sección III: ESTADO ACTUAL DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

1. Número y descripción de sujetos humanos estudiados durante el proyecto: _____

2. Número y descripción de sujetos humanos estudiados en el último período: _____

3. Número y descripción de sujetos humanos propuestos a estudiarse para este año: _____

4. Fecha propuesta de finalización del proyecto: _____

5. Se presentó alguna situación que involucre a los sujetos humanos incluidos en el estudio durante la toma de muestra, reclutamiento, llenado del consentimiento o asentimiento informado e instrumento de recopilación de datos: Sí No. **Si la respuesta es sí, explique:**

6. Se presentaron quejas de sujetos humanos en forma verbal o escrita, durante la ejecución del proyecto de investigación, Sí No. **Si la respuesta es sí, explique:** _____

Sección IV: REVISIÓN (ES) SOLICITADA:

1. Cambio realizados en protocolo original sujetos a revisión por la CONIS **(Marque con una X)**
 - a. Adiciones nuevas o ajustes al protocolo original para el próximo año: Sí No
 - b. Adiciones nuevas o ajuste al documento de consentimiento o asentimiento en el próximo año:
 Sí No
 - c. Adiciones nuevas o ajuste a los instrumentos de colección de datos en el próximo año:
 Sí No

2. Por favor, explique brevemente las nuevas adiciones o ajustes solicitados a revisión **(Se recomienda resaltarlos con color en el documento original):** _____

Firma Investigador Principal _____ Fecha: _____

ANEXO III



**REPUBLICA DE NICARAGUA
MINISTERIO DE SALUD.
COMITÉ NACIONAL DE INVESTIGACIÓN EN
SALUD**

REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS O PROBLEMAS NO ANTICIPADOS			
<p>Como es indicado en las guías de Protección a Sujetos Humanos sujetos a Investigación y a las cartas de Aprobación, todos los problemas con la seguridad del participante, debe reportarse prontamente a la Oficina de la CONIS. Reportes de eventos adversos en sujetos, o por cualquier estudio de FDA, se reportará dentro de 24 horas hábiles.</p>			
Investigador (es) Principal (es):		Teléfono, E-mail:	
Otro (s) Informante acerca de este evento:		Teléfono E-mail:	
No código CONIS:	Título del Estudio:		
Fecha del Incidente: día / mes /año Hora:	Fecha de su descubrimiento por Personal Investigador: día / mes /año Hora: Fecha de este Reporte: día / mes /año Hora:		
Edad del Sujeto:	Genero del Sujeto:	Iniciales del sujeto o ID #:	
<p>Detalles/Descripción del problema; tratamiento (si existe) otras acciones tomadas, eventos ocurridos. (Anexar información adicional si es necesario:</p>			
Evento Adverso relacionado por (Seleccione uno):	Directamente relacionado a la Investigación <input type="checkbox"/> Indirectamente relacionado a la investigación <input type="checkbox"/> No relacionado a la Investigación <input type="checkbox"/> Causas desconocidas <input type="checkbox"/>		
La investigación (No necesariamente el evento) involucra el uso de:	Medicamento <input type="checkbox"/> Dispositivo Médico <input type="checkbox"/> NO aplica		
¿Dónde es conducido este estudio? Centro de Investigación:	Hospital <input type="checkbox"/> Centro de Salud <input type="checkbox"/> Clínica <input type="checkbox"/> Privada <input type="checkbox"/> En ninguna de estas Unidades de Salud <input type="checkbox"/>		
¿Estaba el Medicamento o dispositivo médico empleado como un beneficio directamente al sujeto?		<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
¿Este tipo de evento adverso/inesperado se ha presentado antes?		<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No

¿Este tipo de eventos adverso es probable que pueda ocurrir otra vez?	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
¿El/Los eventos adversos se describe adecuadamente en el protocolo y en el consentimiento informado?	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No *
* Si la respuesta es No , es necesario hacer cambios en el protocolo o en el consentimiento informado.	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No

* Si la respuesta es **Sí**, La modificación realizada al protocolo o consentimiento informado debe acompañar este informe.

¿A quién se ha notificados este evento adverso?:

II. INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN

Nombre del producto de investigación.	Vía, dosis y frecuencia de administración.	Nº Lote	Fecha de Inicio	Fecha de Finalización (Indicar si continua)

Medidas tomadas con el producto en Investigación. <input type="checkbox"/> Se aumentó la dosis <input type="checkbox"/> Se disminuyó la dosis <input type="checkbox"/> Se interrumpió temporalmente <input type="checkbox"/> Se discontinuó definitivamente <input type="checkbox"/> ninguna	Medidas tomadas con el sujeto de Investigación <input type="checkbox"/> Se dio terapia de soporte* <input type="checkbox"/> Se dio terapia medicamentosa* <input type="checkbox"/> no se tomó la acción alguna *Especificar medidas en hoja adicional
---	---

Al suspender el producto en investigación en el Evento Adverso. <input type="checkbox"/> Mejora <input type="checkbox"/> no mejora <input type="checkbox"/> no se suspende y no mejora <input type="checkbox"/> no se suspende y mejora <input type="checkbox"/> no hay información <input type="checkbox"/> El evento fue fatal <input type="checkbox"/> No se suspende, pero mejora por tolerancia <input type="checkbox"/> No se suspende, pero mejora por tratamiento <input type="checkbox"/> (...) No Aplica	Al reducir la dosis del producto de investigación el evento adverso <input type="checkbox"/> Mejora <input type="checkbox"/> no mejora <input type="checkbox"/> no se reduce y no mejora <input type="checkbox"/> no se reduce y mejora <input type="checkbox"/> no hay información <input type="checkbox"/> El evento fue fatal <input type="checkbox"/> No se reduce, pero mejora por tolerancia <input type="checkbox"/> No se reduce, pero mejora por tratamiento <input type="checkbox"/> No Aplica	Al administrar de nuevo el medicamento el evento adverso <input type="checkbox"/> Aparece nuevamente <input type="checkbox"/> no aparece <input type="checkbox"/> no se administra nuevamente <input type="checkbox"/> El evento fue fatal <input type="checkbox"/> Hubo evento similar <input type="checkbox"/> no hay información <input type="checkbox"/> no Aplica
---	---	---

INFORMACIÓN SOBRE MEDICACIÓN CONCOMITANTE

Nombre Comercial o Genérico	Vía, Dosis y Frecuencia de administración	Fecha de

COMENTARIOS (En caso que el EAS sea causado por una medicación concomitante):

HISTORIA CLÍNICA

Hacer un resumen de la historia médica del paciente (Indicar si existen condiciones médicas coexistentes que estarían relacionadas con el EAS)

V. EXÁMENES DE LABORATORIO / OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Nombre del examen u otra prueba diagnostica	Fecha

COMENTARIOS (Comentar los resultados de los exámenes de laboratorio u otras pruebas diagnósticas realizadas):

(*) no aplica en pruebas diagnósticas

RELACIÓN DEL EVENTO ADVERSO SERIO CON EL PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN

- No evaluable
- Improbable
- Condicional
- Posible
- Definida

FUENTES DE

INFORMACION

CENTRO DE INVESTIGACIÓN	
INVESTIGADOR PRINCIPAL	
PATROCINADOR	
REPRESENTANTE DEL PATROCINADOR	
FIRMA Y SELLO	
FECHA DE NOTIFICACIÓN AL CONIS	

Nota: Los eventos adversos serios, ocurridos en protocolos que involucran transferencia de genes, deben ser reportado inmediatamente por escrito a Ministerios de Salud, NIH, FDA y Oficina para Protección de sujetos humanos en Investigación (si es aplicable).

Firma de Investigador (es):

Fecha: día / mes /año

Hora:

Para uso de CONIS:

Revisor:

Fecha: día / mes /año, Hora:

Evaluación y Acciones a tomar:

Necesidad de Notificación en caso de:

ANEXO IV

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ENSAYO CLÍNICO

- 1) Título del Ensayo Clínico:
- 2) Consentimiento Informado # versión/Fecha
- 3) Introducción/ Resumen
 - a) Invitación a participar
 - b) Patrocinadores, Instituciones, Investigadores Responsables.
 - c) Describa las medidas que serán tomadas para evitar la coacción de los participantes al momento del reclutamiento y/o al momento de obtener el consentimiento.
- 4) Justificación y Objetivos de la Investigación.
- 5) Metodología empleada.
 - a) Cantidad aproximada de sujetos en investigación en el país, y total en el caso de estudios multicéntricos.
 - b) Duración esperada de la participación del sujeto de investigación en el ensayo.
 - c) Procedimiento de reclutamiento y aleatorización
 - d) Cegamiento.
- 6) Tratamientos que pueden ser administrados en el estudio.
 - a) Producto en investigación (si está aprobado o no por la FDA, EMEA, o en el país) comparador activo y hacer referencia al placebo si procede (explicación del uso de placebo).
 - b) Periodos o fases de tratamiento.
- 7) Procedimientos y su Propósito
 - a) Entrevistas
 - b) Dietas
 - c) Test cualitativos o cuestionarios
 - d) Muestras para el laboratorio: Describir el tipo y cantidad aproximada en términos que pueda entender el sujeto en investigación. Especificar el destino de muestras remanentes (ej. Si serán destruidas y cuánto tiempo después de finalizado el estudio). Si se planea hacer estudios posteriores con el remanente de las muestras habrá que explicarlas en el Consentimiento informado.
 - e) Muestras complementarias en caso de mujeres con capacidad reproductiva. Recomendar y proporcionar gratuitamente el uso de métodos anticonceptivos eficaces. Si por motivos personales o religiosos no acepta el uso de estos métodos no debe ser incluida en el ensayo clínico.
 - f) Visitas de seguimiento y procedimientos a realizar en cada visita.
 - g) Se les informara los resultados de sus pruebas (exámenes) a los sujetos de investigación. Especifique la forma como se realizará (¿quién lo hará? En qué momento se le proporcionara, se le explicara el resultado?). Si su respuesta es negativa, especifique las razones.
 - h) Pruebas complementarias como farmacogenética, farmacocinética y otras que necesiten almacenamiento y que no forman parte del estudio general, deberán ser parte de un consentimiento especial.
- 8) Incomodidades y Riesgos derivados del estudio
 - a) Indicar con claridad todo tipo de riesgo o molestia predecible, para el sujeto, resultante de su

participación en la investigación.

- b) Reacciones adversas a la medicación: Describir las reacciones esperadas según el folleto de investigador y la posibilidad de otros eventos inesperados.
- c) Posibilidad de no alivio o empeoramiento de los síntomas de la patología en estudio.
- d) Riesgos en la extracción de sangre u otro procedimiento invasivo.
- e) Debe detallarse las acciones que correspondan al seguimiento que se hará en la mujer en edad fértil, en caso que quede embarazada en el estudio, así como si continuara o no en el mismo.

9) Beneficios derivados del estudio

- a) Personales y a la sociedad.
- b) Explicitar la situación al terminar el estudio clínico, si el producto en investigación resulta exitoso para los sujetos en investigación. ¿Se continuará brindando hasta que esté en el mercado o sistema de salud pública?

10) Alternativas de tratamiento o diagnóstico.

- a) Especificar si existen alternativas terapéuticas o de prevención (vacunas) disponibles en el país. Si la persona decide no participar o si luego decide retirarse del estudio, sabe que hay un producto similar en el país.

11) Costos y Pagos a realizarse para el estudio.

- a) Todos los materiales (termómetros, diarios, reglas para medir reacciones adversas, etc.), productos en investigación y muestras biológicas para su utilización en ensayos clínicos serán proporcionadas y financiadas gratuitamente al sujeto en investigación.
- b) Compensación económica por gastos adicionales (transporte, alojamiento, comunicación y alimentación), en caso existieran, los cuales serán cubiertos por el presupuesto de la investigación, deberán ser consignados explícitamente en el consentimiento informado.

12) Privacidad y Confidencialidad.

- a) Describa las medidas que serán tomadas para proteger la confidencialidad de la información (¿Cómo será almacenados y protegidos los documentos y resultados?, ¿Dónde se almacenara la información?, por cuánto tiempo?, ¿quiénes tendrán acceso a esta información?).

13) Participación voluntaria y Retiro del Estudio.

- a) Carácter voluntario de su participación, así como posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento, sin que ello acarree una sanción o la pérdida de sus beneficios que por su permanencia tendría derecho a recibir.
- b) Todos los hallazgos nuevos que se descubran durante el transcurso del estudio, que pudieran afectar su deseo de seguir participando, deberán ser comunicados al sujeto en investigación.

14) Compensación económica y tratamiento en caso de daño o lesión por su participación en el ensayo.

- a) Póliza de seguro: Mencionar cobertura y periodo de vigencia.
- b) Indemnización: El sujeto, su familia o los familiares que tenga a su cargo serán indemnizados en caso de discapacidad o muerte resultante durante el ensayo clínico.
- c) El patrocinador del estudio se hará cargo de los costos totales de un tratamiento médico cuando el sujeto en investigación sufre alguna lesión o algún evento adverso inesperado como consecuencia de la administración de la medicación del estudio o de cualquiera de los procedimientos necesarios en virtud del protocolo. Solidariamente podrá brindar el apoyo necesario en caso no esté relacionado a la medicación de estudio.

15) Posibilidades de detener la participación en el estudio del sujeto en investigación.

16) Contactos para responder cualquier duda o pregunta en caso de emergencia.

- a) Investigador Principal (es): Dirección, correo electrónico y teléfonos.
- b) Presidente del CEI: dirección, correo electrónico y teléfono.

17) Proporcionar información sobre el manejo de los resultados al finalizar el ensayo clínico.

Título del ensayo: _____

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 en las siguientes situaciones:

- a) Cuando quiera
- b) Sin tener que dar explicaciones
- c) Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el ensayo

Fecha y Hora.....

Firma del participante:.....

Nombre del participante:.....

En el caso de una persona iletrada, puede poner su huella digital en el consentimiento informado en presencia de un testigo.

Firma del familiar responsable o testigo (según el caso).

Le explicado este proyecto al participante y he contestado todas sus preguntas. Creo que el comprende la información descrita en este documento y accede a participar en forma voluntaria.

Fecha y Hora (la misma fecha cuando firma el participante).....

Firma del investigador/a.....

Nombre del Investigador/a.....

Indicaciones y Responsabilidades para el Investigador al momento de obtener el Consentimiento Informado.

La obtención del consentimiento informado para la participación de sujetos humanos en investigación biomédica es el aspecto más importante y crítico a la vez, en el reclutamiento de voluntarios, y se debe tener presente que constituye un proceso interactivo y dinámico que no termina con la firma del consentimiento informado si no que se prolonga durante todo el estudio.

Al elaborar el consentimiento informado, el investigador debe usar un lenguaje claro y sencillo, de preferencia con expresiones idiomáticas comúnmente usada en nuestro país para mencionar enfermedades o situaciones especiales, que aclaren o faciliten el entendimiento del estudio.

Obtener el consentimiento informado del candidato voluntario que participará en la investigación o, en caso de que la persona carezca de capacidad de dar su consentimiento informado, el consentimiento podrá obtenerse por poder de un representante debidamente autorizado.

Proporcionar al candidato voluntario, toda la información relevante respecto al estudio que se va a realizar para dar su consentimiento debidamente informado.

Ofrecer al candidato voluntario, ampliar oportunidades de hacer preguntas con respecto a sus dudas y temores, y estar dispuesto a contestarlas.

Asegurarse que el posible voluntario comprenda esta información. Los investigadores pueden solicitar a los participantes que discutan la información que han recibido, se pueden hacer las siguientes preguntas: ¿Me puedes decir cuál es el propósito de nuestro estudio? ¿Cuáles son los riesgos del estudio?

Darle el tiempo suficiente para discutir su participación si él lo desea, con familiares o médico de cabecera y poder tomar su propia decisión.

Excluir toda posibilidad de persuasión encubierta injustificada, influencia indebida o intimidación.

El presunto voluntario o su representante autorizado deben firmar el documento que acredite su consentimiento y debe entregársele una copia del mismo.

Renovar el consentimiento informado de cada participante si las condiciones o procedimientos de la investigación sufren modificaciones importantes.

Para el proceso de consentimiento informado se debe tener en cuenta las diferencias significativas que existen cuando el diseño del estudio incluye individuos de alto riesgo. Asimismo, se debe tener especial atención para cubrir las necesidades de poblaciones vulnerables como los niños, los enfermos en estado crítico, los mentalmente incapacitados o las comunidades nativas, revisar las pautas éticas de CIOMS para investigación biomédica.

ANEXO V

INFORME DE AVANCE O FINAL DEL SITIO O CENTRO DE INVESTIGACIÓN

El sitio o centro de investigación: _____

Dirección: _____

Representado por: _____

Con No. de DPI: _____

Remite el Informe:

de Avance Final

del Ensayo Clínico, siguiente:

Título del Ensayo Clínico: _____

Protocolo No: _____

Fase de estudio: I II III IV

Nombre producto de investigación: _____

Número y fecha de autorización: _____

Duración total estimada del estudio: _____

Datos del Investigador Principal:

Nombres y Apellidos: _____ No. de DPI _____

Dirección: _____

Departamento: _____ Municipio: _____

Teléfono/fax: _____ email: _____

DATOS FINALES

En relación a los sujetos de investigación:

No. Pacientes tamizados

No. Pacientes enrolados

No. Pacientes retirados

No. Pacientes que completaron estudio

No. Pacientes con falla clínica

Resumen de los Eventos Adversos Serios que se presentaron:

Código de identificación del paciente

Evento Adverso Serio

Fecha de ocurrencia

Fecha de notificación

Desenlace del evento

Relación con Productos en Investigación

Firma del Investigador

Principal Sello

Nicaragua, ____ de _____ del _____

ANEXO VI
DECLARACIÓN NOTARIAL

CONDICIONES DE SITIOS DE INVESTIGACIÓN

La Empresa/institución: _____
representada por: _____ y el
investigador Principal (es): ----- Declara bajo juramento y en honor a la verdad que cuenta
con un fondo financiero que será destinado a cubrir los costos ocasionados en caso de daño o
resarcimiento que ocurran en el sujeto en investigación como consecuencia propia del ensayo clínico,
así como, el financiamiento para garantizar las condiciones de infraestructura, equipamiento, insumos
y recursos humanos en el sitio/centro de investigación para el desarrollo del Ensayo Clínico titulado:
_____ cuenta con los siguientes:

AMBIENTES	SÍ	NO	OBSERVACIONES
Área de Hospitalización			
Área de Consultorios			
Área de Enfermería			
Sala de Espera			
Servicios Higiénicos para el Equipo de investigación			
Servicios Higiénicos para los Sujetos de Estudio			
Área de Administración			
Área de Archivo			
Área de Almacenamiento del Producto en investigación			
Área de Dispensación del Producto en investigación			
Área de toma de Muestras			
Área de Almacenamiento y/o Procesamiento de Muestras			
Acceso a Área para Urgencias Médicas (equipada apropiadamente)			

Como constancia de lo expresado en la presente declaración firmamos a continuación, en la ciudad de Managua, Nicaragua a los..... días del mes de.....de año.....

Firma del investigador Principal
(es)

Firma del Representante

Nombres y Apellidos

Nombres y Apellidos

Ante Mi: _____
Notario Público

ANEXO VII
PROTOCOLO DE INVESTIGACION

- 1) Título
- 2) Responsables del Ensayo Clínico
 - a) Investigador Principal y Co-investigadores.
 - b) Nombres y apellidos, cargos en los centros de investigación, teléfono y correo electrónico.
 - c) Compromiso firmado de los investigadores que participan en el ensayo.
- 3) Resumen del Protocolo
 - a) Patrocinador u OIC: Razón social, teléfono y correo electrónico.
 - b) Título de la Investigación
 - c) Producto de investigación Si aplica
 - d) Fase del Ensayo Clínico
 - e) Centros de Investigación: Nacionales e Internacionales
 - f) Duración estimada del Ensayo Clínico en meses.
 - g) Objetivos
 - h) Hipótesis del estudio
 - i) Justificación del uso del producto en investigación clínica.
 - j) Diseño del estudio
 - k) Tamaño muestral: especificar concentración, dosis y vías de administración.
 - l) Análisis y Evaluación de resultados.
 - m) Referencias bibliográficas.
- 4) Planteamiento del problema
 - a) Descripción detallada de los antecedentes de investigación del producto en evaluación relevante a la seguridad y eficacia en el tratamiento de la patología propuesta a investigar. Se debe consignar toda la información relevante y específica que se dispone (incluir tanto referencias bibliográficas como datos no publicados).
- 5) Justificación: Especificar su relevancia como estudio de impacto en la Salud Pública del país.
- 6) Objetivos: Sobre la base de la justificación desarrollada, definir los objetivos, diferenciándolos cuando proceda el general, de los específicos.
- 7) Hipótesis: Si en el planteamiento del problema es factible su proposición.
- 8) Fase del Ensayo clínico y Diseño metodológico
 - a) Fase de estudio: Descripción detallada del proceso de aleatorización, tipo de control (placebo u otros) y diseño (cruzado, paralelo, etc).
 - b) Técnicas de cegamiento, medidas que se adoptaran para el mantenimiento del carácter ciego del estudio, situaciones en que puede romperse y forma de proceder en estos casos.
 - c) Periodos de pre inclusión o lavado; tiempo de espera o depuración del medicamento.
- 9) Selección de los sujetos de investigación
 - a) Criterios de inclusión y exclusión. Criterios diagnósticos para las patologías en estudio (según criterios estandarizados a nivel internacional).
 - b) Numero de sujetos previstos a estudiarse en el país. Indicar el método de cálculo para determinar el tamaño de la muestra y los datos empleados para ello (estudios retrospectivos). Especificar el número en cada centro de investigación y la justificación del mismo.
 - c) Criterios de retiro de participantes y análisis previstos de retiros o abandonos.

- d) Tratamiento de las pérdidas pre randomización.
- e) Duración aproximada del periodo de reclutamiento en función del número de pacientes disponibles.

10) Descripción del tratamiento.

- a) Descripción de la dosis, vía y forma de administración y duración del tratamiento de ensayo.
- b) Criterios para modificación pautas de dosificación en el desarrollo del ensayo.
- c) Tratamientos concomitantes admitidos y prohibidos.
- d) Especificación de medicación de rescate en el caso que proceda.
- e) Normas especiales del manejo de los medicamentos en estudio.
- f) En el caso de tratamientos no permitidos, especificar el periodo de tiempo mínimo transcurrido, desde su suspensión hasta que el sujeto puede ser incluido en el estudio.
- g) Medidas para valorar el cumplimiento.

11) Desarrollo del ensayo y evaluación de 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 consideran secundarias.
- b) Desarrollo del ensayo en que se indicara el número y tiempo de las visitas durante el mismo, especificando las pruebas o exploraciones que se realizaran para la valoración de la respuesta.
- c) Descripción de tomas de muestras, tipos, volumen y tiempo, de la toma de cada una de ellas.
- d) 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.

12) Eventos adversos

- a) Indicar la información mínima que se deberá especificar para los eventos adversos que ocurran a un sujeto durante el ensayo (descripción, gravedad, duración, secuencia temporal, método de detección, tratamiento administrado, en su caso, causas alternativas o factores predisponentes).
- b) Indicar los criterios de causalidad que se van a utilizar.
- c) Indicar los procedimientos para la notificación de los eventos adversos serios o inesperados.

13) Aspectos Éticos

- a) Consideraciones generales: Aceptación de las normas éticas nacionales e internacionales.
- b) Información que será proporcionada a los sujetos y tipo de consentimiento que será solicitado en el ensayo.
- c) Especificar quienes tendrán acceso a los datos de los voluntarios en aras de garantizar su confidencialidad.
- d) Contenidos del presupuesto del ensayo (compensación para los sujetos del ensayo, investigadores), que deban ser comunicados al Comité de Ética en Investigación correspondiente.
- e) Garantía de la existencia de una póliza de seguro o indemnización suscrita y características de la misma.

14) Consideración en la Responsabilidad del Equipo de Investigación.

- a) Especificar las responsabilidades de todos los participantes en el equipo de trabajo del ensayo, registrando sus firmas.

15) 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 cuales serían los criterios que determinarían la finalización del ensayo.
 - c) Indicar donde se realizará dicho análisis.
 - d) Especificar las condiciones de archivo de datos, su manejo y procesamiento.
- 16) Cronograma de Trabajo
 - 17) Referencia bibliográfica
 - 18) Anexos

ANEXO VIII
PRESUPUESTO DEL ENSAYO CLÍNICO

Managua, _____ de _____ de _____.

Dr.: _____

Comisión Nacional de Investigación en Salud.

Por medio de la presente informo a Uds., que el Ensayo Clínico que lleva por Título:

Será financiado por: _____ y su Presupuesto asciende a:
_____ US \$ convertido en moneda nacional.

Los rubros se distribuyen de la siguiente manera.

PRESUPUESTO	GASTO
Producto de Investigación y afines	
Equipos	
Insumos de laboratorio	
Implementación de Infraestructura del Centro de Investigación	
Material de oficina	
Gastos por sujeto de investigación (Exámenes auxiliares, hospitalización, transporte, etc.)	
Investigador principal, personal	
Póliza de Seguro	

Sin otro particular,

Me suscribo de Ud.

Firma del Representante

Nombre y apellido

ANEXO IX

FOLLETO DEL INVESTIGADOR

Contiene los datos clínicos y no clínicos que son relevantes para la utilización del producto en investigación en el ensayo clínico. Su objetivo es proporcionar a los investigadores y demás implicados en el ensayo, información que permita comprender los aspectos claves del uso previsto del producto en investigación en el ensayo, tales como; las dosis e intervalos y formas de administración y procedimientos para monitorizar la seguridad.

La información debe presentarse en forma concisa, sencilla, objetiva, equilibrada y no promocional, comprensible para los posibles investigadores y que permita realizar una evaluación no sesgada de los riesgos y beneficios y de la pertinencia del ensayo clínico propuesto. Debe tenerse en cuenta, que este documento servirá como referencia para la evaluación del carácter esperado o no de las reacciones adversas graves que pudieran ocurrir durante la realización del ensayo.

El folleto del investigador debe validarse y actualizarse de manera regular por el patrocinador, al menos una vez al año. Las actualizaciones del documento deben mantener el formato resumido requerido para el documento inicial. En ellas debe quedar claro cuál es la información que se ha modificado respecto a la versión previa remitida.

En el caso de productos en investigación que cuenten con registro sanitario en el país y cuando el producto en investigación se utilice en las condiciones de uso autorizadas por la Dirección de Farmacia, el Manual del Investigador podrá reemplazarse por el inserto autorizado.

En el caso de productos en investigación que cuenten con registro sanitario en el país y cuando el producto en investigación se utilice en condiciones distintas a las autorizadas por la ARN, se proporcionará el inserto autorizado, junto con la información científica que justifique la utilización del producto en investigación en las condiciones del ensayo.

La extensión y formato de este documento dependerá de las características del producto en investigación (guía ICH sobre normas de BPC o inserto/o ficha técnica o documento equivalente). Se ajustará en su estructura y contenido a la guía ICH de normas de BPC (Topic E6 step 5 Note of guidance on Good Clinical Practice CPMP/ICH/135/95) que consta de:

PRIMERA PÁGINA:

Deberá contener, Nombre del patrocinador, producto en investigación, número de investigación, nombre químico, genérico (si tuviera), Grupo Terapéutico y su clasificación ATC (si tuviera), número de edición, fecha de publicación, reemplaza el número de edición anterior, fecha.

CONTENIDO

Declaración de confidencialidad (opcional)

ÍNDICE

RESUMEN

Se debe proporcionar un resumen breve resaltando la información relevante física, química farmacéutica, farmacológica, toxicológica, farmacocinética, metabólica y clínica disponible que sea relevante para la etapa de desarrollo clínico del producto de investigación.

INTRODUCCIÓN

Se debe proporcionar un párrafo introductorio breve que incluya el nombre químico (y genérico y nombre comercial cuando esté aprobado) del producto en investigación, todos los ingredientes activos, la clase farmacológica del producto de investigación y su posición esperada dentro de esta clase (por ejemplo, ventajas), el fundamento para realizar una investigación con el producto en investigación y la indicación profiláctica, terapéutica o de diagnóstico por adelantado. Finalmente, el párrafo introductorio deberá proporcionar la propuesta y enfoque general que se seguirá al evaluar el producto en investigación.

PROPIEDADES FÍSICAS, QUÍMICAS, FARMACÉUTICAS Y FORMULACIÓN

Se dará una descripción de la sustancia del producto en investigación (incluyendo la fórmula química y/o estructural), así como un breve resumen de las propiedades físicas, químicas y farmacéuticas relevantes.

Con el objeto de que se tomen las medidas de seguridad apropiadas en el curso del estudio, se deberá proporcionar una descripción de la formulación que se utilizará, incluyendo excipientes y se justificará si fuera clínicamente relevante. También se deberán proporcionar instrucciones para el almacenamiento y manejo de la forma de dosis. Se deberá mencionar cualquier similitud estructural con otros compuestos conocidos.

ESTUDIOS PRECLÍNICOS

Introducción:

Se deberán proporcionar resumidos los resultados de todos los estudios no clínicos relevantes; farmacológicos, toxicológicos, farmacocinéticos y del metabolismo del producto en investigación.

Este resumen deberá mencionar la metodología utilizada, los resultados y una discusión de la relevancia de los hallazgos para los efectos terapéuticos investigados y para los posibles efectos desfavorables inesperados en seres humanos.

La información proporcionada, si se conoce/está disponible, según sea el caso, puede incluir lo siguiente:

- Especies en que se ha probado.
- Número y sexo de los animales en cada grupo.
- Dosis unitaria (por ejemplo, miligramo/kilogramo (mg /kg)).
- Intervalo de dosis.
- Vía de administración.
- Duración de la dosis.
- Información sobre la distribución sistémica.
- Duración del seguimiento después de la exposición.

- Resultados, incluyendo los siguientes aspectos:
- Naturaleza y frecuencia de los efectos farmacológicos o tóxicos.
- Severidad o intensidad de los efectos farmacológicos o tóxicos.
- tiempo para la aparición/ocurrencia de efectos.
- Reversibilidad de los efectos.
- Duración de los efectos.
- Respuesta a la dosis (dosis/respuesta).

Siempre que sea posible, se deberá utilizar un formato tabular/listados, para realzar la claridad de la presentación.

Las siguientes secciones deberán discutir los hallazgos más importantes de los estudios, incluyendo la respuesta a la dosis (dosis/respuesta) de los efectos observados, la relevancia para los seres humanos y cualquier otro aspecto que se estudiará en seres humanos. Si aplicara, deberán ser comparados los hallazgos de la dosis efectiva y no tóxica en la misma especie animal (por ejemplo, se analizará el índice terapéutico). Se deberá mencionar la relevancia de esta información para la dosis humana propuesta. Cuando sea posible, se deberán realizar comparaciones en términos de niveles de sangre/tejido en lugar de mg/kg.

(a) Farmacología no Clínica

Se deberá incluir un resumen de los aspectos farmacológicos del producto en investigación y, cuando sea apropiado, de sus metabolitos significativos estudiados en animales. Dicho resumen deberá incorporar estudios que evalúen la actividad terapéutica potencial (por ejemplo, modelo de eficacia, unión a receptores y especificidad), así como aquellos que evalúan seguridad (por ejemplo, estudios especiales para evaluar acciones farmacológicas diferentes a los efectos terapéuticos deseados).

(b) Farmacocinética y Metabolismo del producto en investigación en animales

Se deberá proporcionar un resumen de la farmacocinética y transformación y disposición biológica del producto de investigación en todas las especies estudiadas. La discusión de los hallazgos deberá mencionar la absorción y la biodisponibilidad local y sistémica del producto en investigación y sus metabolitos y su relación con los hallazgos farmacológicos y toxicológicos en especies animales.

(c) Toxicología

Deberá describirse un resumen de los efectos toxicológicos encontrados en estudios relevantes conducidos en diferentes especies animales con los siguientes títulos cuando sea el caso:

- Dosis Única.
- Dosis múltiple.
- Carcinogenicidad.
- Estudios Especiales (por ejemplo, irritación y sensibilización).
- Toxicidad reproductiva.

- Genotoxicidad (mutagenicidad).

ESTUDIOS CLÍNICOS PREVIOS

Introducción:

Se deberá proporcionar una discusión a fondo de los efectos conocidos del producto en investigación en humanos, incluyendo información sobre farmacocinética, metabolismo, farmacodinamia, respuesta a la dosis (dosis/respuesta), seguridad, eficacia y otras actividades farmacológicas. Cuando sea posible, se deberá proporcionar un resumen de cada estudio clínico determinado. También se deberá proporcionar información referente a los resultados de cualquier uso del producto en investigación diferente a la de los estudios clínicos, como la experiencia durante la comercialización.

(a) Farmacocinética y Metabolismo del Producto en Humanos

Se deberá presentar un resumen de la información sobre la farmacocinética del producto en investigación, incluyendo lo siguiente, si estuviera disponible:

- Farmacocinética (incluyendo metabolismo, según sea el caso, y absorción, unión de proteínas plasmáticas, distribución y eliminación).
- Biodisponibilidad del producto en investigación (absoluta, cuando sea posible y/o relativa) utilizando una forma de dosificación de referencia. Subgrupos de población (por ejemplo, sexo, edad y función orgánica alterada).
- Interacciones (por ejemplo, interacciones entre el producto en investigación y otros medicamentos y efectos de los alimentos).
- Otros datos de farmacocinética (por ejemplo, resultados de estudios de población realizados dentro de estudios clínicos).

(b) Seguridad y Eficacia

Se deberá proporcionar un resumen de información sobre la seguridad, farmacodinamia, eficacia y respuesta a la dosis (dosis/respuesta) del producto en investigación (incluyendo metabolitos, cuando sea el caso) que se haya obtenido en estudios previos en humanos (voluntarios sanos y/o pacientes). Se discutirán las implicaciones de esta información. En estos casos en los que varios estudios clínicos se hayan completado, el utilizar resúmenes de seguridad y eficacia a través de múltiples estudios por indicaciones en subgrupos puede proporcionar una clara presentación de los datos. (Podrían ser de utilidad resúmenes tabulares de reacciones adversas de todas las indicaciones estudiadas). Deberán discutirse diferencias importantes en los patrones/incidencias de reacciones adversas a través de indicaciones o de subgrupos.

El Manual del investigador deberá proporcionar una descripción de los riesgos posibles y las reacciones adversas que se anticipen, en base a experiencias previas con el producto en investigación y con productos relacionados. También se deberá dar una descripción de las precauciones o monitoreo especial que se llevará a cabo como parte del uso del producto en investigación.

EXPERIENCIA POSTERIOR A SU COMERCIALIZACIÓN

El Manual del Investigador deberá identificar los países en donde se ha comercializado o aprobado el producto en investigación.

Cualquier información significativa que surja del uso comercializado deberá resumirse, por ejemplo, formulaciones, dosis, vías de administración y reacciones adversas del producto en investigación). El manual del Investigador también deberá identificar todos los países donde el producto de investigación no recibió aprobación/ registro para ser comercializado o fue retirado del mercado o cuyo registro fue suspendido.

Cuando sea apropiado, se deberán discutir los informes publicados sobre los productos relacionados. Esto podría ayudar al investigador a anticipar reacciones adversas u otros problemas en estudios clínicos.

El objetivo global de esta sección es proporcionar al investigador un claro entendimiento de los posibles riesgos y reacciones adversas, así como de las pruebas, observaciones y precauciones específicas que pudieran necesitarse en un estudio clínico. Este entendimiento deberá basarse en la información física, química, farmacéutica, farmacológica, toxicológica y clínica disponible sobre el producto de investigación. También se le deberán dar lineamientos para el reconocimiento y tratamiento de una posible sobredosis y reacciones adversas basados en la experiencia previa en humanos y en la farmacología del producto de investigación.

RESUMEN DE LA INFORMACIÓN Y GUÍA PARA EL INVESTIGADOR

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referencias de Publicaciones y de informes.

Estas referencias deberán estar al final de cada capítulo.

Marque todas las categorías a las que pertenecen los productos en investigación que se utilizarán en el ensayo:

- Producto en investigación de origen químico
- Producto en investigación de origen biológico
- Hemoderivado vacuna
- terapia génica terapia celular
- Organismo modificado genéticamente
- Radiofármaco
- Alergeno
- Recursos terapéuticos naturales
- Producto homeopático

Estupefaciente, psicotrópicos, precursores de uso médico.

Gas medicinal

Otro

OTROS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y AFINES A UTILIZAR EN EL ENSAYO CLÍNICO COMO COMPLEMENTO

N.º	Nombre	Presentación Unidades	Fabricante	País de origen	Cantidad
1					
2					
3					

OTROS SUMINISTROS A UTILIZAR EN EL ENSAYO CLÍNICO

N.º	Nombre	Presentación Unidades	Fabricante	País de origen	Cantidad
1					
2					
3					
4					

ANEXO XI

FICHA DE SUPERVISIÓN DE ENSAYO CLÍNICO

DATOS GENERALES

Fecha:

Título del Ensayo Clínico:

Sitio/Centro de investigación:

Nombre del investigador principal:

Estuvo presente: SI () NO ()

Justificación: _____

EQUIPO DE INVESTIGACIÓN

Nombre	Especialidad	Función

INFRAESTRUCTURA

AMBIENTES	SI	NO	OBSERVACIONES
Área de hospitalización			
Área de consultorio			
Área de enfermería			
Sala de espera			
Servicios higiénicos para equipo de investigación.			
Servicios higiénicos para equipo de estudio.			
Área de administración			
Área de archivo			
Área de almacenamiento del producto en investigación			
Área de dispensación del producto en investigación.			
Área de toma de muestra			
Área de almacenamiento o procesamiento de muestra			
Área de Emergencia			

DOCUMENTACIÓN ESENCIAL DEL ESTUDIO

PRODUCTO DE INVESTIGACIÓN

DOCUMENTACIÓN ESENCIAL	FECHA	SI	NO	NC	OBSERVACIONES
Protocolo					
Folleto del investigador, todas las versiones (inglés y español)					
Formulario de Consentimiento informado (todas sus versiones)					
Historia Clínica					
Resolución de Autorización del ensayo clínico					
Resolución de extensión de tiempo					
Aprobación de protocolo de investigación por los comités establecidos por el CONIS					
Enmiendas al protocolo de investigación autorizadas por el CONIS					
Compromiso firmado del investigador					
Fichas de consentimiento informado					
Códigos de randomización					
Plan de monitoreo					
Informes de avances al CONIS					
Visitas de Monitoreo <ul style="list-style-type: none"> • Visita inicial • Visitas de cierre • Cantidad de visitas • Informes al investigador 					
Eventos adversos notificados al CONIS					
Eventos adversos notificados a la Autoridad Reguladora					
Eventos adversos notificados al CEI					
Declaraciones firmadas del investigador principal, sub-investigador y coordinador del estudio, sobre pautas éticas y regulaciones aplicables.					
Lista de delegación de funciones actualizada					
Curriculum Vitae y certificado de título profesional y/o especialidad del equipo de investigación.					
Producto:					
Lugar de almacenamiento:					
Responsable:					

Requisitos	Si	No	Observaciones
Etiquetado N° de lote y fecha de expiración			
Almacenamiento y Conservación <ul style="list-style-type: none"> • Control de Temperatura • Control de humedad • Control de exposición a luz 			
Documentación y registro de uso			
Registros de dispensación			
Disposición de los remanentes			

ENROLAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE PARTICIPANTES

N° de pacientes tamizados	
N° de pacientes enrolados	
N° de pacientes que reciben tratamiento	
N° de pacientes solo en seguimiento	
N° pacientes retirados	
N° pacientes excluidos	
N° pacientes que faltan enrolar	
La menor edad de un paciente enrolado	
La mayor edad de un paciente enrolado	

ENROLAMIENTO

SEGUIMIENTO

EVENTOS ADVERSOS

Evento adverso Serio	Evento adverso No serio	Observación

ELIMINACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

Tipo de muestra:	
Personal responsable:	
Toma de muestra:	
Procesamiento de muestra:	

Envío de muestra:	
Laboratorio de Análisis:	
Entrega de resultados:	

ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO

FIRMA DE LOS PARTICIPANTES EN LA SUPERVISIÓN

Investigador Principal

Nombre: _____

Firma: _____

Coinvestigador

Nombre: _____

Firma: _____

Supervisor

Nombre: _____

Firma: _____

LISTADO DE ACRÓNIMOS

ARN: Autoridad Reguladora Nacional.

BPC: Buenas Prácticas Clínicas.

BPL: Buenas Prácticas de Laboratorio.

BPM: Buenas Prácticas de Manufactura.

CC: Control de Calidad.

CEI: Comité de Ética de Investigación.

CIC: Comité de Investigación Científica.

EA: Evento Adverso.

OIC: Organización de Investigación por Contrato.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

POEs: Procedimiento Operativo Estándar.

RAM: Reacción Adversa Medicamentosa.