

INFORME

INVESTIGACION
BIOMEDICA:
NUEVAS PROPUESTAS
REGULATORIAS

Revisión del Reglamento de la ley N° 20.120
Norma Técnica N° 57 y Proposición de Modificaciones



Inscripción Registro de Propiedad Intelectual N° 246.677

Universidad del Desarrollo

*Prohibida la reproducción total o parcial de este libro
por cualquier medio, electrónico o mecánico, incluyendo
las fotocopias, sin el permiso escrito de los editores.*

© 2014. Universidad del Desarrollo

ISBN: 978-956-7961-70-2

Reconocimientos

Director Observatorio de Bioética y Derecho UDD

Abogado Juan Alberto Lecaros Urzúa

Redactores del Informe

Abogado Rodrigo del Canto Huerta

Abogado Juan Alberto Lecaros Urzúa

Comisión Interdisciplinaria de Trabajo

Dr. Gustavo Kaltwasser

Dra. Helen Rosenbluth, ANAMED

Q.F. Nicolás Gutiérrez, ANAMED

M.V. Ricardo González, ANAMED

Abogado Juan Alberto Lecaros Urzúa, OB&D UDD

Abogada Sandra Tapia, OB&D UDD

Dra. Margarita Charlín (Asesora)

Agradecimientos a la Colaboración de los Ayudantes
Alumnos del Observatorio de Bioética y Derecho UDD

Daniela Aguiló, Catalina Fernández, Vittorio Giraudo,

Matias Harmat, Bernardita König

ÍNDICE

| | Página |
|---|--------|
| 1. Exposición de Motivos | 7 |
| 2. Antecedentes de la Comisión | 13 |
| 3. Discusión Sobre las Normas Reglamentarias y Técnicas | 18 |
| 3.1. Modificaciones del Reglamento | 18 |
| 3.2. Propuesta de Nueva Norma Técnica | 26 |
| 4. Resultados de la Comisión | 29 |
| 5. Conclusión | 42 |
| 6. Textos de la Propuesta de Modificación de Reglamento y Nueva Norma Técnica | 43 |
| 6.1. Reglamento Modificado | 43 |
| 6.2. Nueva Norma Técnica | 58 |



OB&D

Observatorio de Bioética y Derecho



La universalización de los principios éticos en investigación científica con seres humanos, a partir de la Declaración de Núremberg de 1947, la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964 (última versión 2013) y las Pautas CIOMS de la OMS de 1993 (última versión 2002), significó un fuerte impulso para la incorporación de las normas éticas internacionales en las distintas legislaciones nacionales. Esto permitió generar normas jurídicas vinculantes para la investigación biomédica y para quienes la desarrollan o promueven: investigadores, patrocinadores, universidades, empresas de biotecnología, industria farmacéutica, agencias reguladoras, entre otros.

Por otra parte, este proceso de normativización jurídica de la investigación biomédica por parte de los Estados nacionales se ha visto fortalecido por el desarrollo de un bioderecho internacional, en especial a partir de las Declaraciones de la UNESCO: la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos (1997), la Declaración Internacional de Datos Genéticos Humanos (2003) y la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos (2005), y del primer documento internacional jurídicamente vinculante en esta materia: la Convención Europea relativa a los Derechos Humanos y la Biomedicina (1997).

En Chile, las autoridades legislativas no han estado ajenas a este proceso de juridificación de la ética de la investigación biomédica. Con la promulgación de la ley N° 20.120 “sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma, y prohíbe la clonación humana”¹, en el año 2006, se instauró por primera vez en nuestro país un marco legal para la investigación biomédica y sus aplicaciones clínicas.

En el año 2011, se publicó el Reglamento de esta ley (Decreto Supremo N° 114, de 2010, de Salud²), modificado en el 2013³, con el objeto de establecer las normas que permitiesen complementar y desarrollar las disposiciones vigentes en esta ley y las pertinentes de la

1 Diario Oficial de 22 de septiembre de 2006.

2 Diario Oficial de 19 de noviembre de 2011.

3 D.S. N° 30, de 2013, de Salud, Diario Oficial de 14 de enero de 2013.

ley N° 20.584 que “regula los derechos y deberes que tienen las personas en relación con acciones vinculadas a su atención en salud”⁴, la cual vino a fijar un nuevo estatuto jurídico para los pacientes en su relación con las instituciones de salud, por ejemplo, en materia de resguardo de la privacidad y confidencialidad, otorgamiento de consentimiento informado para la realización de procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos, entre otras, impactando en los procedimientos y resguardos que deben adoptarse en materia de investigación científica biomédica, lo que provocó el alzamiento de diversas voces críticas⁵.

La ley N° 20.120 está fundada en el principio, comúnmente aceptado por la legislación comparada, de primacía de la protección del interés, el bienestar y la salud de los seres humanos por sobre el interés de la ciencia y la sociedad. Así lo consagra su artículo 2° al disponer que la libertad de investigación científica biomédica en seres humanos tiene como límite “el respeto a los derechos y libertades fundamentales de las personas, reconocidos tanto por la Constitución Política de la República como por los tratados internacionales ratificados por Chile y que se encuentren vigentes”.

La ley no fue estrictamente unívoca para referirse a su ámbito de aplicación objetivo, porque utiliza a veces la expresión “investigación científica en seres humanos” y, en otras, “investigación científica biomédica”. En todo caso, del artículo 10 de la ley se desprende que investigación científica en seres humanos es aquella que implica algún tipo de intervención física o psíquica con seres humanos.

El reglamento salva la equivocidad e imprecisión de la ley, definiendo en su artículo 8° la investigación científica biomédica en los siguientes términos: “Investigación científica

4 Diario Oficial de 24 de abril de 2012.

5 Al poco tiempo de que entrada en vigencia la ley N° 20.584 se generó mucha incertidumbre en los investigadores e instituciones dedicadas a la investigación científica en el ser humano por sus disposiciones que regulan el acceso a la ficha clínica de los pacientes, que vedan el acceso no autorizado a terceros sino es por medio de poder notarial simple, ya que de manera explícita la ley no autoriza su uso con fines de investigación y docencia, razón por la cual, el ex Ministro de Salud acogiendo una presentación de la Comisión Ministerial de Ética de la Investigación en Salud, aclaró, a través de una comunicación dirigida a los Servicios de Salud del país mediante la Circular N° A15/15, de 18 de abril de 2013, que por tratarse de una ley específica sobre una materia, como es la investigación científica, las disposiciones de la ley N° 20.120 tienen preeminencia en estos casos por sobre las de la ley N° 20.584, y por ello, no se requiere que el consentimiento para otorgar acceso a la ficha clínica se otorgue ante Notario, si la autorización está incluida en el Acta de Consentimiento a que se refiere el artículo 11 de la ley N° 20.120 y los artículos 11 a 15 de su Reglamento, lo que no es sino la aplicación de una regla interpretativa común en nuestro ordenamiento jurídico.

biomédica en seres humanos: [es] toda investigación que implique una intervención física o psíquica o interacción con seres humanos, con el objetivo de mejorar la prevención, diagnóstico, tratamiento, manejo y rehabilitación de la salud de las personas o de incrementar el conocimiento biológico del ser humano. La investigación científica biomédica en seres humanos incluye el uso de material humano o de información disponible identificable”.

El ámbito de aplicación subjetivo, según las obligaciones⁶, responsabilidades y sanciones⁷ que la ley y el reglamento establecen, comprende a los patrocinadores o promotores⁸, las organizaciones de investigación por contrato (o CROs)⁹, el investigador responsable¹⁰ y los directores de establecimientos. Asimismo, la ley otorga reconocimiento legal a los Comités Ético Científicos (CECs)¹¹, instancias que cumplen la función principal de revisar los protocolos de investigación con el fin de proteger a las personas que participan en una investigación y cuyo informe favorable es preceptivo para que el Director de un centro o establecimiento pueda autorizar la realización del mismo. A su vez, el reglamento desarrolla las normas relativas a la estructura, organización, funciones y obligaciones de los comités, y la obligatoriedad de que éstos estén acreditados por la autoridad sanitaria para desempeñarse como tales.

El reglamento de la ley N° 20.120 creó, además, la Comisión Ministerial de Ética de la Investigación en Salud (CMEIS)¹² con la misión de asesorar al Ministro de Salud en la resolución de las materias que se le planteen en el campo de la bioética y en el funcionamiento de los Comités Ético Científicos¹³. Una vez constituida la CMEIS, en octubre de 2012, ésta se abocó a la elaboración de los estándares de acreditación de los comités y de las pautas

6 Artículos 9° y 10 de la ley y artículos 9°, 10, 10 bis, 11, 13, 14 y 15 del Reglamento.

7 Artículos 17 al 20 de la ley y Título IV del Reglamento.

8 “Individuo, institución, empresa u organización con domicilio y representante legal en Chile, que toma la iniciativa de realizar y de financiar una investigación biomédica en seres humanos y que asume las responsabilidades derivadas de la investigación establecidas por el ordenamiento jurídico vigente. Se entenderá, asimismo, como patrocinador a aquel individuo, institución, empresa u organización que sin financiar directamente la investigación biomédica de que se trate, ha realizado acciones concretas para conseguir el financiamiento” (Artículo 8° letra b) del Reglamento de la ley N° 20.120).

9 “Persona natural o jurídica, comercial, académica o de otro tipo, contratada como intermediaria por el patrocinador, para realizar una o más de las labores y funciones del patrocinador relacionadas con el ensayo clínico” (Artículo 8° letra b.1) del Reglamento de la ley N° 20.120).

10 “Persona encargada de la conducción de una investigación biomédica en seres humanos en un sitio o establecimiento, y que asume las responsabilidades establecidas en este Reglamento, la ley N° 20.120 y las demás señaladas por el ordenamiento jurídico vigente” (Artículo 8° letra c) del Reglamento de la ley N° 20.120).

11 Artículo 10 de la ley y Párrafo III del Título II del Reglamento.

12 Creada en el artículo 15 del Reglamento.

13 Título III del Reglamento.

de auto-evaluación para el proceso de acreditación de éstos por la autoridad sanitaria. Los primeros fueron emitidas a través de la Norma Técnica N° 151, mediante Resolución Exenta N° 403 del 11 de julio de 2013, y las segundas mediante la Circular N° A15/40 de 10 de septiembre de 2013. A partir de octubre de 2013 comenzó el proceso de acreditación de los comités por la autoridad sanitaria.

Por otra parte, la ley N° 20.120 establece prohibiciones y sanciones en materia de intervención al genoma humano, discriminación genética, confidencialidad de los datos genéticos y clonación humana. La ley protege los datos genéticos con unas pocas reglas relativas a la confidencialidad, el secreto profesional y a la encriptación para su tratamiento y difusión, remitiéndose en lo restante, respecto de la recopilación, almacenamiento, tratamiento y difusión de estos datos, a las disposiciones de la ley N° 19.628 sobre protección de datos personales. Sin duda, resulta necesario que estas materias sean reguladas en el futuro por un reglamento específico debido a la insuficiencia de esta ley para proteger los datos genéticos humanos, y a la inexistencia de una agencia pública encargada de velar activa y reactivamente por el cumplimiento de la ley¹⁴, más allá de la radicación de las eventuales reclamaciones de los ciudadanos en los Juzgados de Policía Local.

Asimismo, resulta necesario regular con más detalle el funcionamiento de los biobancos con fines de diagnóstico e investigación y de los centros que mantienen colecciones de muestras biológicas para usos personales o privados con fines de tratamiento¹⁵, debido a que el reglamento de la ley N° 20.120, en su artículo 6°, solamente establece el deber genérico de quienes conserven muestras o elementos biológicos con fines de investigación, diagnóstico o tratamiento adopten las medidas necesarias para su seguridad y confidencialidad, y que éstas sean suficientes para resguardar su correcto uso, debiendo además destinarlas exclusivamente a los fines para los cuales fueron obtenidos.

14 En este sentido, se da la paradoja que la institución que estaría cumpliendo el rol de protectora de los datos personales en Chile es el Consejo para la Transparencia, que se vincula con las agencias de protección de datos existentes en otros países. Sobre el particular, puede verse mayor información en <http://www.consejotransparencia.cl/cplt-renueva-convenio-con-agencia-espanola-de-proteccion-de-datos/consejo/2014-06-11/174943.html>. Consultada: 12/06/2014.

15 Sobre el particular, el Observatorio de Bioética y Derecho de la Universidad del Desarrollo se encuentra trabajando desde principios de 2014 en la elaboración de una propuesta regulatoria sobre utilización de muestras biológicas humanas con fines de investigación y diagnósticos, y creación de biobancos, mediante la convocatoria de expertos en el área, revisión de literatura bioética y jurídica, y derecho comparado. El fruto de dicho trabajo, será presentado en un Seminario de Debate Público el 05 de diciembre de 2014 y estructurado en un Informe que se publicará a comienzos de 2015.

En virtud de este nuevo marco jurídico de la investigación científica biomédica con seres humanos que hemos descrito, resulta imprescindible actualizar la Norma Técnica N° 57, “Regulación de la ejecución de ensayos clínicos que utilizan productos farmacéuticos en seres humanos”, dictada mediante Resolución Exenta N° 952 de 4 de junio de 2001, del Ministerio de Salud. En efecto, es necesario ajustar las directrices técnicas de la investigación biomédica a las nuevas normas jurídicas legales y reglamentarias sobre la materia, comprendiendo no sólo los ensayos clínicos con productos farmacéuticos, sino también los ensayos clínicos con dispositivos médicos, ensayos de procedimientos quirúrgicos y, en general, toda investigación biomédica con seres humanos, incluyendo aquella que hace uso de muestras biológicas y de datos genéticos humanos.

Además, con la entrada en vigencia de la ley N° 20.584 sobre derechos y deberes de los pacientes en el 2012, que trató indebidamente cuestiones relativas a la participación de las personas en la investigación biomédica, se ha generado un serio conflicto de leyes que urge solucionar con un reforma legal. En esta ley se estableció, en el artículo 28, la prohibición absoluta de investigar en personas con discapacidad psíquica e intelectual que no pueden manifestar su voluntad, pese a que su ámbito de aplicación son las personas en la atención sanitaria y no la investigación científica biomédica. De este modo se abre un conflicto entre esta ley y la ley N° 20.120, pues esta última no dispone ninguna prohibición de investigar con algún colectivo de personas en especial y autoriza, en sentido amplio, a investigar con personas incapaces siempre y cuando cuenten con la debida representación. Aún más, la contradicción se agudiza porque la misma ley de derechos y deberes de los pacientes remite a la ley de investigación científica en un párrafo especial, disponiendo que toda persona tendrá derecho a elegir su incorporación en cualquier tipo de investigación científica biomédica, en los términos de la ley N° 20.120.

Otra de las dificultades que la ley N° 20.584 introdujo en el ámbito de la investigación, tiene que ver con el régimen jurídico de acceso a la ficha clínica, que –a diferencia de lo que sucede en derecho comparado¹⁶– no contempló expresamente su uso para fines docentes o de investigación. Si bien la solución definitiva es introducir una modificación legal que incorpore estos fines, existe un margen de apreciación de la ley para permitir

16 Por ejemplo en España, con la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, y la Ley 14/1986, General de Sanidad, que lo autorizan, en la medida que puedan anonimizarse los datos; y si ello no es posible, con la autorización expresa del titular.

mediante la autorización de los Comités Ético Científicos, en los casos en que no es posible la anonimización de los datos de salud, el uso de la ficha para estudios retrospectivos, si existe un interés general en la investigación, no hay constancia de oposición expresa del titular de los datos contenidos en la ficha, y el consentimiento informado del titular resulta impracticable.



El Observatorio de Bioética y Derecho (OB&D) de la Universidad del Desarrollo junto con la Agencia Nacional del Medicamento (ANAMED) del Instituto de Salud Pública (ISP), formaron una comisión de trabajo interdisciplinaria con el objetivo de hacer una propuesta de modificación a la actual norma reglamentaria (Decreto Supremo N° 114, de 2011, de Salud) y de una nueva norma técnica (en reemplazo de la Norma Técnica N° 57 del Ministerio de Salud, de 2001) sobre investigación biomédica en general y ensayos clínicos con productos farmacéuticos en especial. Esta comisión sesionó desde el mes de agosto hasta fines de octubre de 2013.

La Comisión fue presidida por el Dr. Gustavo Kaltwasser¹⁷, y estuvo asimismo integrada por la Q.F. Helen Rosenbluth¹⁸, el Q.F. Nicolás Gutiérrez¹⁹, el M.V. Ricardo González²⁰, y los abogados Juan Alberto Lecaros²¹ y Sandra Tapia²², y, en sus últimas etapas, contó con la asesoría de la Dra. Margarita Charlin²³. Convocó a los actores más relevantes en la investigación biomédica en nuestro país para que entregaran sus puntos de vista y propuestas de mejora de nuestra actual normativa, la cual ha sido duramente criticada por sus deficiencias. Participaron investigadores de prestigio²⁴, funcionarios de CONICYT²⁵, representantes de las Organizaciones de Investigación por Contrato y la industria farmacéutica²⁶, el presidente de un Comité Ético Científico²⁷, un abogado especialista en seguros por riesgos y daños en

17 Dr. Gustavo Kaltwasser, revisor ético-científico de investigaciones biomédicas de Western Institutional Review Board, Olympia, USA y Miembro Externo del Comité Ético Científico de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

18 Q.F. Helen Rosenbluth, Jefa del Subdepartamento de Registro de la ANAMED.

19 Q.F. Nicolás Gutiérrez, Jefe subrogante, Sección Estudios Clínicos de la ANAMED.

20 Médico Veterinario Ricardo González, Sección Ensayos Clínicos de la ANAMED.

21 Sr. Juan Alberto Lecaros, Director del Observatorio de Bioética y Derecho de la Universidad del Desarrollo.

22 Sra. Sandra Tapia, miembro del Comité Ético Científico del Hospital de Carabineros y del Comité Ético Científico del Hospital de la Fuerza Aérea de Chile.

23 Dra. Margarita Charlin, consultora independiente de la industria farmacéutica.

24 Dr. Miguel O’Ryan, investigador del Instituto de Ciencias Biomédicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y Dra. Andrea Schilling, investigadora de Clínica Alemana de Santiago.

25 Participaron los representantes de algunos programas de CONICYT: Dra. Ximena Luengo (Directora Programa FONIS), Sra. Sabrita Chandía (Ejecutiva de proyectos de FONIS) y Sra. Silvia Núñez (Jefa de control y seguimiento de FONDECYT).

26 Dr. Harold Mix, Presidente de ACROCHI, Sra. Mafalda Giménez de CRO Quintiles, y Dra. Emma Venezian, industria farmacéutica Sanofi.

27 Dr. Patricio Michaud, Presidente del Comité Ético Científico del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente y miembro del Comité de Ética de Fondecyt-Conicyt.

ensayos clínicos²⁸ y expertos en ética de la investigación²⁹.

La metodología de trabajo de la Comisión consistió en la realización de 5 sesiones de discusión ampliada, de 4 horas cada una, de periodicidad mensual, en las oficinas de la ANAMED, en las que se debatió sobre los siguientes temas:

- i) Proceso de consentimiento informado en ensayos clínicos.
- ii) Protección de los sujetos vulnerables que participan en ensayos clínicos: menores, adultos mayores, sujetos institucionalizados, u otros grupos vulnerables.
- iii) Protección de la intimidad y la confidencialidad de los sujetos que participan en una investigación.
- iv) Ensayos clínicos con uso de placebo: problemas éticos y jurídicos.
- v) Pautas éticas internacionales de referencia sobre ética de la investigación.
- vi) Responsabilidades de los investigadores: el investigador responsable y el investigador principal.
- vii) Los deberes y responsabilidades de los patrocinadores y las organizaciones de investigación por contrato (CROs).
- viii) Responsabilidades por riesgo y daños en ensayos clínicos: los seguros.
- ix) Derecho a compensación de los sujetos que participan en una investigación.
- x) Las evaluaciones de protocolos de ensayos clínicos por los Comités Ético Científicos: acreditación, procedimientos, enmiendas de protocolos, registro y conflicto de intereses.

28 Sra. María Angélica Sotomayor, abogada especialista en seguros por riesgos y daños en ensayos clínicos y miembro del Comité de Ética de Fondecyt-Conicyt.

29 Dr. Juan Pablo Beca, Director del Centro de Bioética de la Facultad de Medicina CAS UDD y Dr. Miguel Kottow, académico de la Escuela de Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

- xi) Autorizaciones para realizar un ensayo clínico en el establecimiento de investigación: responsabilidades del Director del establecimiento.
- xii) La auditoría independiente, el monitoreo y los documento de los ensayos clínicos y su archivo.
- xiii) Uso compasivo de medicamentos.

Los resultados de la propuesta de esta Comisión para modificar y complementar el actual reglamento y desarrollar una nueva norma técnica, se presentaron en un Seminario realizado el día 15 de noviembre de 2013 en el Aula Magna de la Facultad de Medicina Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, con gran asistencia de público. La ponencia inaugural fue dictada por la Dra. Marie-Charlotte Bouésseau, del Departamento de Ética, Equidad y Comercio de la Organización Mundial de la Salud, quien ha contribuido estrechamente con nuestro país en la institucionalización de la ética de la investigación.

El Seminario se estructuró en cuatro paneles con los siguientes temas:

- 1) Estándares internacionales y nacionales de acreditación de los Comités Ético Científicos.
- 2) Desafíos regulatorios de la actual normativa vigente en Chile sobre investigación científica biomédica.
- 3) Ética de la investigación: cuestionamientos bioéticos a los estándares de la investigación biomédica en Chile.
- 4) Deberes y responsabilidades de los investigadores, de las organizaciones de investigación por contrato, de la industria farmacéutica y de las agencias de gobierno.

El Seminario fue inaugurado por la Vicedecana de la Facultad de Derecho de la Universidad del Desarrollo y miembro integrante del Observatorio de Bioética y Derecho, Sra. Cecily Halpern.

En el 1er panel intervino la experta de la OMS, Dra. Marie-Charlotte Bouésseau, con una ponencia sobre los estándares internacionales de regulación de los Comités Ético Científicos, que fueron propuestos por la OMS en el 2011 en las “Pautas y orientación operativa para la revisión ética de la investigación en salud con seres humanos”, con la finalidad de establecer criterios de armonización a nivel mundial de la revisión ética de la investigación biomédica con seres humanos y coordinar la institucionalidad en esta área. A continuación, la Vicepresidenta de la Comisión Ministerial de Ética de la Investigación en Salud (CMEIS) del Ministerio de Salud, Dra. Gladys Bórquez, presentó las normas técnicas de acreditación de los Comités Ético Científicos que esta Comisión elaboró en el curso del año 2012 (Norma Técnica N° 151/2013 del MINSAL) y el proceso de acreditación que realiza la autoridad sanitaria siguiendo esta normativa.

El 2° panel estuvo integrado por dos miembros de la Comisión de Trabajo Interdisciplinaria OB&D-ANAMED, el Dr. Gustavo Kaltwasser y el profesor Juan Alberto Lecaros, Director del Observatorio. El Dr. Kaltwasser se refirió a los desafíos regulatorios de la investigación biomédica en Chile, señalando que es necesario avanzar en el mejoramiento de la legislación y los reglamentos vigentes, en la estandarización de la evaluación de los protocolos de investigación y en la educación ciudadana sobre la importancia de la investigación biomédica. El Director del Observatorio expuso sobre los resultados de la Comisión de Trabajo OB&D-ANAMED que consistió en una modificación a varios artículos del actual reglamento de la ley de investigación (Decreto N° 114, de 2010 de Salud) y la propuesta de una nueva norma técnica, ajustada al nuevo marco jurídico en la materia, en reemplazo a la Norma Técnica N° 57 del 2001.

En el 3er panel se abordaron los cuestionamientos, desde el punto de vista de la bioética, a la práctica de la investigación biomédica en Chile. El miembro integrante del Observatorio, Dr. Juan Pablo Beca, presentó los problemas que enfrenta la investigación biomédica con seres humanos en nuestro país, destacando el tema de los beneficios que quedan para las instituciones y el país anfitrión de las investigaciones patrocinadas por la industria farmacéutica internacional, las asimetrías entre los países respecto de las exigencias para investigar, el problema de las revisiones de protocolos multicéntricos y la falta de seguimiento eficaz de los protocolos por parte de los comités ético científicos. Luego el Dr. Miguel Kottow, de la Universidad de Chile, volvió a plantear dudas sobre la regla de revisión de estudios multicéntricos que contempla el Decreto N° 114 y criticó la

ausencia de una Comisión Nacional de Bioética que, si bien fue instituida por ley, aún no se había constituido. El Presidente del Comité Ético Científico del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente, Dr. Patricio Michaud, hizo un análisis de las dificultades que los CECs enfrentan con el marco normativo jurídico actual, poniendo énfasis en la composición de los comités, la revisión de estudios multicéntricos y la sobrecarga de trabajo de los comités de entidades públicas por las revisiones de estudios académicos.

El último panel estuvo dedicado a los deberes de los distintos agentes que intervienen en la investigación biomédica: investigadores, CROs y agencias de gobierno (ANAMED). La investigadora de Clínica Alemana, Dra. Andrea Schilling, analizó las responsabilidades técnicas, éticas y legales de los investigadores, en relación con la institución, los patrocinadores, el ISP, los CECs, y los sujetos de investigación. El Presidente de ACROCHI, Dr. Harold Mix, expuso sobre las responsabilidades de las CROs y la industria farmacéutica en el marco de las normas de buenas prácticas clínicas de la organización de la industria (Normas ICH). La agencia de gobierno estuvo representada por una integrante de la Comisión de Trabajo Interdisciplinaria OB&D-ANAMED, Dra. Helen Rosenbluth, quien expuso sobre el trabajo de la comisión respecto de la actualización de la Norma Técnica N° 57. Cerró el panel, la abogada integrante de esta Comisión, Sandra Tapia, quien desarrolló la legislación comparada (EE.UU, Unión Europea, Brasil y Colombia) en materia de investigación biomédica y en este contexto propuso cuáles eran los desafíos de mejoramiento de nuestro marco jurídico.

3.1. MODIFICACIONES DEL REGLAMENTO DE LA LEY N° 20.120 (DECRETO N° 114):

La Comisión de Trabajo estimó pertinente introducir mejoras a la regulación en una serie de aspectos claves para toda investigación con seres humanos, con especial énfasis en materias vinculadas a la seguridad de los sujetos de investigación, las responsabilidades del o los investigadores y sus patrocinadores o financistas, y a las normas de funcionamiento de los Comités Ético Científicos, por su especial relevancia para la protección de los intereses de las personas³⁰.

3.1.1.- Al Artículo 7°:

La Comisión propuso que se incorporara la exigencia de que los Comités Ético Científicos llamados a pronunciarse sobre el uso de medicamentos con o sin registro, con fines de investigación científica y ensayos clínicos, se encuentren acreditados, en los términos del artículo 16 del propio Reglamento, por cuanto por esa vía debe promoverse la acreditación de estas entidades colegiadas.

Igualmente, se estimó procedente que, tanto por respeto con los administrados, como por expreso mandato de la ley N° 19.880 sobre procedimientos administrativos, en el evento que el Director del ISP decida no autorizar el uso de medicamentos con o sin registro en protocolos de investigación científica, deba hacerlo fundadamente y en atención a criterios técnicos. Ello contribuirá a que los investigadores puedan solucionar los reparos de la autoridad con el objeto de poder perfeccionar los protocolos y sean susceptibles de una nueva solicitud de revisión.

30 En el proceso de edición final de este documento, los redactores recibieron algunos comentarios a esta propuesta de modificación del Reglamento D.S. N° 114, de 2010, de Salud, a artículos no revisados ni discutidos por la Comisión. Respecto del artículo 5°, se comentó la imprecisión de la definición de terapia génica y se propuso la siguiente como alternativa: "Artículo 5°.- Se considera terapia génica en células somáticas, el proceso por el cual se inserta material genético en una célula somática para que ésta produzca una proteína (endógena o no endógena) o la suprima, y su práctica estará autorizada sólo con fines de tratamiento y prevención de las enfermedades".

3.1.2.- Al Artículo 8°:

La Comisión propuso nuevas definiciones de las instituciones y agentes que intervienen en la investigación biomédica, con el objeto de adecuar la nomenclatura reglamentaria a la comúnmente aceptada a nivel internacional y establecer distinciones claras en materia de responsabilidad.

Se agregó a la definición de “patrocinador o promotor” (artículo 8° letra b) el que específicamente estén obligados a asumir las responsabilidades que establece el Reglamento, la ley N° 20.120, y no sólo las señaladas por el ordenamiento jurídico, añadiéndose que este agente se compromete a cumplir las normas de buena práctica clínica.

Se incorpora a las definiciones del artículo 8° nuevos agentes, como el de “patrocinador financista no proponente”, a solicitud expresa de CONICYT, que financia proyectos de investigación, pero no propone ni realiza investigación biomédica, por lo que sus responsabilidades quedan limitadas a su condición de financista.

Otra de las definiciones que se agregaron fue la de “patrocinador-investigador” para aquellos casos en que el investigador y el patrocinador coinciden en una misma persona, debiendo asumir las responsabilidades que la ley y el reglamento establecen tanto para el patrocinador como para el investigador.

Se eliminó la definición de “investigador principal” (artículo 8° letra d) que se establecía para representar a los investigadores responsables ante el Comité Ético Científico en el caso de los estudios multicéntricos, incorporando esta función en la definición anterior de investigador responsable (artículo 8° letra c).

Para mantener la nomenclatura internacional, se prefirió utilizar el concepto de “investigador principal” en vez de “investigador responsable” como lo hace el actual reglamento. Al concepto de “investigador principal” se añadió el requisito de que esta persona cuente con formación en metodología y ética de la investigación, y experiencia acreditada en su área de investigación, la cual debe ser evaluada por un comité ético científico. Además, se definió qué se entiende por “investigador idóneo”.

Por otra parte, se agregó la definición de “Registro nacional de investigadores” y “Registro nacional de comités ético científicos”. La Comisión propuso la creación de dos registros de carácter nacional a cargo del Ministerio de Salud: uno sobre investigadores y otro sobre Comités Ético Científicos acreditados, lo que permitirá, por una parte, llevar un mayor control sobre las personas que realizan investigación científica en seres humanos, y por otra facilitar el acceso de los investigadores a los Comités acreditados.

Por último, se incorporó la definición de “Evento Adverso Serio” y de “Norma de Buenas Prácticas Clínicas”.

3.1.3.- Al Artículo 10:

El grupo de trabajo propuso el cambio de la redacción de la regla de revisión única de los protocolos de investigación multicéntricos por un solo Comité Ético Científico, reemplazando el verbo rector de la disposición que obligaba a consultar a cada uno de los Comités locales, haciéndola facultativa.

Lo anterior, claramente dependerá de la naturaleza de la investigación, y el mayor o menor riesgo que suponga para los sujetos de investigación y para los establecimientos de salud en los que se vaya a desarrollar.

3.1.4.- Al Artículo 10 bis:

Se propone disminuir el plazo para el pronunciamiento de los Directores de los establecimientos en que se realice investigación científica, de 20 a 10 días hábiles, con el objeto de agilizar los procedimientos cuando los protocolos de investigación ya han sido aprobados por el Comité Ético Científico pertinente y por el Director del ISP, en el caso que el protocolo contemple el uso de medicamentos con o sin registro sanitario en Chile.

La Comisión de Trabajo estimó asimismo necesario explicitar y establecer nuevas responsabilidades del investigador ante eventos adversos serios, definiendo por una parte el plazo para la comunicación del evento, que en el Reglamento actualmente vigente estipula que debe hacerse “con prontitud”, reemplazándolo por un plazo cierto y razonable de 48 horas desde que haya tomado conocimiento de él.

Por último, se responsabiliza al investigador de la gestión y resolución de los eventos adversos, con el fin de evitar que impliquen un gasto pecuniario para el sujeto participante, debiendo comunicárselo, en el mismo plazo anterior, al patrocinador para hacer efectivos los seguros contratados.

3.1.5.- Al Artículo 11:

Se propone introducir una nueva regla de autorización para aquellas investigaciones que contemplen la participación de menores de edad como sujetos de estudio, en relación tanto al otorgamiento del consentimiento, que de acuerdo a las reglas generales sobre representación debe ser otorgada por sus padres o por su representante legal (artículo 43 del Código Civil), cuanto respecto de su derecho a ser oído, consagrado en la Convención sobre los Derechos del Niño, y que en la norma propuesta se traduce en que el menor, en función de su edad y madurez, pueda dar su asentimiento en una investigación.

3.1.6.- Al Artículo 12:

El Reglamento define, en el artículo 12 en comento, qué se entiende por consentimiento informado, sin explicitar la persona encargada de entregar la información relevante sobre los aspectos esenciales de la investigación, su finalidad, beneficios y riesgos potenciales, por lo que la Comisión de Trabajo estimó necesario incorporar una precisión respecto de quienes pueden proveer la información necesaria para que los pacientes otorguen su consentimiento a participar de la investigación, sea cualquier persona idónea del equipo de investigación designada por el investigador principal.

Lo anterior, es sin perjuicio de la subsistencia de la exigencia contenida en el inciso segundo del artículo 11, respecto de que el acta en la que conste la aquiescencia del sujeto de estudio deba ser firmada por él y por el investigador principal (y por el Director del establecimiento).

3.1.7.- Al Artículo 15:

En relación con este artículo, que regula las circunstancias y mecanismos en virtud de los cuales una persona que accede a participar en una investigación científica renuncie temporalmente al régimen general de garantías explícitas establecido en la ley N° 19.966 a que tenga derecho por la patología que cursa, la Comisión de Trabajo propone la incorporación de un nuevo inciso final, que explicita y establezca claramente la prohibición que la investigación implique algún gasto económico para el sujeto o su institución de salud previsional.

La razón de ello se encuentra en la necesidad de que los protocolos de investigación contemplen en su memoria técnico-económica todos aquellos costos, directos e indirectos, que deban ser financiados por el patrocinador, y que no se establezcan subsidios indirectos por instituciones o personas a quienes no les corresponde ese rol.

3.1.8.- Al Artículo 16:

Con el objeto de promover e incentivar la acreditación de los Comités Ético Científicos, la Comisión propuso la introducción de una regla explícita en el sentido de que ningún Comité pueda desempeñar las funciones que les atribuye la ley y el reglamento, si no han obtenido la acreditación de la Autoridad Sanitaria.

3.1.9.- Al Artículo 17:

En esta norma, la Comisión propuso una serie de cambios tendentes a mejorar la calidad y fundamentación de las decisiones que adopten los Comités Ético Científicos al momento

de conocer y pronunciarse sobre los protocolos de investigación que les sean presentados.

Así, por una parte, se propone ampliar el número de integrantes de los Comités Ético Científicos de 5 a 8 integrantes, en concordancia con lo que contempla la Norma Técnica N° 57 de 2001 y la Norma Técnica N° 151 de 2013, y por otra, incorporar en su integración a personas independientes de la institución o establecimiento al que pertenece el Comité y a expertos en metodología de la investigación científica, que contribuyan a una mejor evaluación de los protocolos de investigación que les sean sometidos a su conocimiento y pronunciamiento.

Además, se exige que el experto en ética de la investigación biomédica cuente con formación acreditada en dicha disciplina y que el profesional del derecho cuente con título de abogado.

3.1.10.- A los Artículos 18 y 18 bis:

En estas normas, la Comisión propone la introducción de una serie de precisiones operativas, tendentes al perfeccionamiento de las funciones que deben desempeñar los Comités Ético Científicos.

Se propone disminuir el plazo para la emisión del informe respecto de un protocolo de investigación sometido a su conocimiento, de 45 días a 20 días hábiles, ampliable por una sola vez y por motivos fundados por 10 días hábiles más, con el objeto de agilizar los procedimientos y no entorpecer la actividad de investigación.

Respecto de las funciones de seguimiento de los protocolos por parte de los Comités, la Comisión propone el reemplazar el verbo rector “observar” por el de “hacer seguimiento”, lo que se ajusta más al lenguaje comúnmente aceptado en el derecho comparado y las pautas éticas internacionales.

Por otra parte, se propone un cambio en las reglas de declaración de conflictos de intereses de los investigadores ante el Comité Ético Científico y de los propios miembros de éste, atribuyéndole el deber de velar por el cumplimiento de estas obligaciones.

3.1.11.- Al Artículo 24:

La Comisión, reconociendo que la función asistencial es el núcleo principal de la actividad de todo prestador institucional público de salud, consagrada por la normativa pertinente³¹, así como las obligaciones en materia presupuestaria y de probidad pública a la que se encuentran sometidos sus Directores, propone la incorporación de una regla explícita tendente a señalar el deber del Director del establecimiento, donde se realiza una investigación, que vele por que ésta no afecte indebidamente su función asistencial, o su financiamiento y el uso de sus recursos materiales y humanos, por el hecho –precisamente– de ser financiados con fondos públicos.

3.1.12.- Al Artículo 25:

Si bien originalmente se establecían en este artículo una serie de deberes que incumben a los patrocinadores de una investigación científica en seres humanos, la Comisión estimó procedente ampliarlos, con el objeto de promover, por una parte, el aseguramiento de la calidad de las investigaciones (condiciones de infraestructura, recursos humanos y materiales acordes a la investigación y la ejecución de la investigación conforme a las normas generales de la buenas prácticas clínicas, según lo dispuesto en la norma técnica), y por otra, de garantizar el cumplimiento de los acuerdos suscritos con el Director del establecimiento con el fin de resguardar el principio de indemnidad que debe amparar a los sujetos de investigación, ante la ocurrencia de eventos adversos previstos o imprevistos, que les causen daño.

31 Véanse, entre otras disposiciones, los artículos 43 y 49 del D.S. N° 140, de 2004, de Salud, que aprobó el Reglamento Orgánico de los Servicios de Salud.

Asimismo, y atendida la introducción de la figura del “patrocinador financista no proponente”, se recomienda acotar su nivel de responsabilidad, limitándola a la derivada de su condición de financiador del proyecto.

3.1.13.- Al Artículo 26:

Finalmente, se propone un cambio a la regla de responsabilidades del investigador principal, aumentando las exigencias, con el objeto de armonizarlas con las contenidas en otras disposiciones del reglamento, tanto durante el curso de la investigación, cuanto una vez que ésta ha finalizado.

Adicionalmente, la Comisión estimó que –dada la trascendencia de su rol en la conducción y preparación del protocolo de investigación– debía imponérsele la exigencia de cumplir con las normas de buenas prácticas clínicas³² durante la investigación, comunicar los eventos adversos a quienes corresponda, de conformidad a lo dispuesto en el artículo 10 bis del reglamento, y velar por la integridad de los datos recogidos y de su respectivo análisis y conclusión.

32 “Normas de buenas prácticas clínicas: normas para el diseño, dirección, realización, monitorización, auditoría, registro, análisis e informe de la investigación que garantizan que los datos y los resultados obtenidos son fiables y precisos, y que se han protegido los derechos, la integridad y la confidencialidad de los sujetos de investigación”. (Artículo 8º letra j) de la Propuesta de modificación del Reglamento).

3.2. PROPUESTA DE NUEVA NORMA TÉCNICA EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA:

Cuando la Comisión comenzó a revisar la Norma Técnica N° 57, “Regulación de la ejecución de ensayos clínicos que utilizan productos farmacéuticos en seres humanos”, emitida mediante la Resolución Exenta N° 952 de 4 de junio de 2001, del Ministerio de Salud, estimó que si bien a la época de su publicación fue un significativo aporte a la normalización y estandarización de la investigación científica, su ámbito regulatorio fue superado ampliamente, tanto respecto de su objeto, cuanto respecto de su vigencia.

Lo que motivó a la Comisión a desarrollar esta regulación técnica fue precisamente el avance de la legislación a nivel internacional y nacional, y las propuestas regulatorias propiciadas desde la ANAMED del ISP.

En esa perspectiva, la propuesta acompañada a este Informe tiene por finalidad el reemplazo de la Norma Técnica N° 57, teniendo presente que su objetivo es hacerla aplicable a toda investigación científica biomédica con seres humanos y no sólo a los ensayos clínicos con productos farmacéuticos.

Coincidente con lo anterior, en el Capítulo I, al explicitarse el ámbito de aplicación y alcance de la Norma Técnica propuesta, se señala que ella es aplicable a toda investigación que implique una intervención física o psíquica o interacción con seres humanos, con el objetivo de mejorar la prevención, diagnóstico, tratamiento, manejo y rehabilitación de la salud de las personas o de incrementar el conocimiento biológico del ser humano. La investigación científica biomédica en seres humanos incluye el uso de material biológico o de datos personales.

A continuación, se formulan una serie de definiciones claves, que resultarán muy útiles para aclarar los conceptos y materias tratados, con el objeto de disminuir la incertidumbre y homogenizar la labor interpretativa de los actores involucrados, armonizándolos tanto con la literatura científica como con la normativa atinente sobre la materia.

En el Capítulo II, referido a los principios éticos generales que deben sustentar toda investigación científica, la Comisión estimó procedente contemplar no sólo los principios

éticos fundamentales de autonomía, beneficencia y no-maleficencia y de justicia, ya recogidos por la Norma Técnica N° 57, sino que incorporar aquellos otros derivados de la legislación y la literatura bioética más reciente: principio del consentimiento informado y derecho a la información, protección de datos personales y garantía de confidencialidad, límites de los análisis genéticos, trazabilidad y seguridad, principio de no discriminación, principio de aprobación previa de los protocolos por los Comités Ético Científicos, principio de precaución (calidad, control y seguimiento, prevención de riesgos), compensación por daños y aseguramiento, y conflicto de intereses.

En el Capítulo III, se incorporó todo un nuevo marco relativo a las responsabilidades de los principales agentes involucrados en la investigación científica básica y/o aplicada, a saber, investigadores, patrocinadores, organizaciones de investigación por contrato y monitores. La Comisión desarrolló la regulación pertinente contenida tanto en la ley N° 20.120 como en el Reglamento, que por su naturaleza, tiene un rol más generalista. Ello, por cuanto en la Norma Técnica N° 57 se aludía sólo a los requisitos que debían cumplir estos actores para desarrollar una investigación, lo que claramente excluía del análisis al sujeto de investigación y al deber de resguardarlo, sin perjuicio que se desarrollaron *in extenso* en el Capítulo IV de la propuesta de norma técnica.

Así, por ejemplo, en lo relativo al cumplimiento del protocolo de investigación aprobado por el Comité Ético Científico acreditado que lo conoció, se establece que el investigador no deberá implementar ningún cambio o enmienda al protocolo sin previo acuerdo del patrocinador y una revisión previa y opinión favorable del Comité que lo autorizó, “excepto cuando sea necesario para eliminar peligros inmediatos para los sujetos del estudio”.

En el Capítulo IV, se estructuraron orgánicamente las disposiciones sobre protección de los sujetos participantes en una investigación biomédica, que en la regulación de la Norma Técnica N° 57 se encontraba diseminada, con el objeto de destacarla.

En el Capítulo V, relativo a los estudios clínicos farmacológicos, que como ha de recordarse era lo sustantivo de la Norma Técnica N° 57, se desarrollaron las responsabilidades y funciones del Instituto de Salud Pública, en materias tales como la autorización de importación, fabricación y uso de medicamentos; modificación de las condiciones de autorización de los

estudios clínicos; reporte de informes periódicos y final al ISP; verificación del cumplimiento de normas de buena práctica clínica; verificación de cumplimiento de buenas prácticas de manufactura; verificación del adecuado manejo del medicamento de investigación; notificación de eventos adversos serios relacionados e inesperados al ISP; cancelación de autorización de fabricación o importación y uso de medicamento en investigación/ retiro medicamento; estudios de bioequivalencia; autorización de uso compasivo de medicamentos; continuación del tratamiento tras la finalización del ensayo.

Finalmente, se incorporaron Anexos tendentes a facilitar la homogenización de los documentos que sustentan los manuales del investigador, los protocolos y su contenido mínimo, documentos esenciales y su archivo.



Como se señaló previamente, el trabajo de la Comisión se orientó a dos objetivos, elaborar propuestas de modificación del Decreto Supremo N° 114, de 2011 de Salud, Reglamento de la ley N° 20.120, y a actualizar la Norma Técnica N° 57, con el objeto que sea reemplazada por una nueva norma técnica que dé cuenta de los cambios normativos que han tenido lugar en nuestro país desde su dictación, a comienzos de la década pasada, no sólo con la dictación de la propia ley N° 20.120 y su reglamento, sino que también con la dictación de la ley N° 20.584 y su normativa complementaria, en particular los reglamentos sobre protección de los derechos de las personas con enfermedades mentales (D.S. N° 23, de 2012, de Salud); sobre entrega de información y expresión de consentimiento informado en las atenciones de salud (D.S. N° 31, de 2012, de Salud); sobre fichas clínicas (D.S. N° 41, de 2012, de Salud); y sobre Comités Ético Asistenciales (D.S. N° 62, de 2012, de Salud).

1. Modificaciones al Reglamento de la ley N° 20.120 (Decreto Supremo N°114, de 2011 de Salud).

Cuadro comparativo del actual reglamento y de la propuesta de modificación al reglamento

| Reglamento ley N° 20.120 (texto vigente) | Propuesta de modificación al Reglamento |
|--|--|
| <p>Artículo 7°.- Corresponderá al Ministerio de Salud y a las Secretarías Regionales Ministeriales de Salud, en el ámbito de sus respectivas competencias, velar por el cumplimiento de las disposiciones contenidas en la ley N° 20.120 y en este reglamento.</p> <p>Corresponde al Instituto de Salud Pública autorizar el uso de medicamentos con o sin registro sanitario, con fines de investigación científica y ensayos clínicos previo informe favorable del Comité Ético Científico responsable.</p> | <p>Artículo 7°.- Corresponderá al Ministerio de Salud y a las Secretarías Regionales Ministeriales de Salud, en el ámbito de sus respectivas competencias, velar por el cumplimiento de las disposiciones contenidas en la ley N° 20.120 y en este reglamento.</p> <p>Corresponde al Instituto de Salud Pública autorizar el uso de medicamentos con o sin registro sanitario, con fines de investigación científica y ensayos clínicos previo informe favorable del Comité Ético Científico acreditado que corresponda. En caso de no autorizarse, la resolución del Director del Instituto de Salud Pública deberá ser debidamente fundada.</p> |

Artículo 8°.- Para los efectos del presente Reglamento se entenderá por:

a) Investigación científica biomédica en seres humanos: toda investigación que implique una intervención física o psíquica o interacción con seres humanos, con el objetivo de mejorar la prevención, diagnóstico, tratamiento, manejo y rehabilitación de la salud de las personas o de incrementar el conocimiento biológico del ser humano. La investigación científica biomédica en seres humanos incluye el uso de material humano o de información disponible identificable;

b) Patrocinador o promotor: individuo, institución, empresa u organización con domicilio y representante legal en Chile, que toma la iniciativa de realizar y de financiar una investigación biomédica en seres humanos y que asume las responsabilidades derivadas de la investigación establecidas por el ordenamiento jurídico vigente. Se entenderá, asimismo, como patrocinador a aquel individuo, institución, empresa u organización que sin financiar directamente la investigación biomédica de que se trate, ha realizado acciones concretas para conseguir el financiamiento;

b.1) Organización de Investigación por Contrato (OIC; CRO): Persona natural o jurídica, comercial, académica o de otro tipo, contratada como intermediaria por el patrocinador, para realizar una o más de las labores y funciones del patrocinador relacionadas con el ensayo clínico.

c) Investigador responsable: persona encargada de la conducción de una investigación biomédica en seres humanos en un sitio o establecimiento, y que asume las responsabilidades establecidas en este Reglamento, la ley N° 20.120 y las demás señaladas por el ordenamiento jurídico vigente;

d) Investigador principal: investigador escogido entre todos los investigadores responsables de un estudio multicéntrico para representar a éstos ante el Comité Ético Científico responsable;

Artículo 8°.- Para los efectos del presente Reglamento se entenderá por:

a) Investigación científica biomédica en seres humanos: toda investigación que implique una intervención física o psíquica o interacción con seres humanos, con el objetivo de mejorar la prevención, diagnóstico, tratamiento, manejo y rehabilitación de la salud de las personas o de incrementar el conocimiento biológico del ser humano. La investigación científica biomédica en seres humanos incluye el uso de material biológico humano o de información disponible identificable;

b) Patrocinador o promotor: individuo, institución, empresa u organización con domicilio y representante legal en Chile, que toma la iniciativa de proponer, realizar y/o de financiar una investigación biomédica en seres humanos y que asume las responsabilidades derivadas de la investigación establecidas en este Reglamento, la ley N° 20.120 y las demás señaladas por el ordenamiento jurídico vigente y se compromete además a cumplir las normas de buena práctica clínica. Se entenderá, asimismo, como patrocinador a aquel individuo, institución, empresa u organización que sin financiar directamente la investigación biomédica de que se trate, ha realizado acciones concretas para conseguir el financiamiento;

b.1) Organización de Investigación por Contrato (OIC; CRO): Persona natural o jurídica, comercial, académica o de otro tipo, contratada como intermediaria por el patrocinador, para realizar una o más de las labores y funciones del patrocinador relacionadas con el ensayo clínico;³³

b.2) Patrocinador financista no proponente: institución u organización que financia pero no propone ni realiza una investigación biomédica en seres humanos y que asume exclusivamente las responsabilidades derivadas de su condición de financista;

33 Letra incorporada, como aparece en el texto, por el N° 3, letra B) del Dto. 30/12, del Ministerio de Salud, publicado en el Diario Oficial de 14.01.13.

e) Establecimiento o sitio de investigación: lugar físico o espacio geográfico donde el investigador prevé contactar a los potenciales participantes y/o donde se lleva a cabo la o las intervenciones que incluye.

f) Director del establecimiento: persona que tiene a su cargo la administración superior, dirección, organización y el control del establecimiento donde se desarrolle la investigación;

g) Investigación o estudio multicéntrico: investigación biomédica conducida de acuerdo a un mismo protocolo que involucra dos o más establecimientos o sitios de investigación.

b.3) Patrocinador-investigador: persona que propone y realiza una investigación biomédica en seres humanos, ya sea solo o con otros investigadores, y que asume las responsabilidades establecidas en este Reglamento, la ley N° 20.120 y las demás señaladas por el ordenamiento jurídico en su calidad tanto de promotor como de investigador.

c) Investigador principal: persona encargada de la conducción de una investigación biomédica en seres humanos en un sitio o establecimiento, con formación en metodología y ética de la investigación y experiencia acreditada en su área de investigación, las cuales debe ser evaluada por un comité ético científico, y que asume las responsabilidades establecidas en este Reglamento, la ley N° 20.120 y las demás disposiciones señaladas por el ordenamiento jurídico vigente. En el caso de estudios multicéntricos, habrá un investigador principal que represente a todos los investigadores ante el Comité Ético Científico revisor del estudio. Se entiende por investigador idóneo aquél que cuenta con acreditación profesional, acreditación de experiencia en el área temática de investigación y acreditación de pertenencia en alguna institución que respalde la investigación. La idoneidad deberá ser evaluada por el comité ético científico.

d) Establecimiento o sitio de investigación: lugar físico o espacio geográfico donde el investigador prevé contactar a los potenciales participantes y/o donde se lleva a cabo la o las intervenciones que incluye ³⁴.

e) Director del establecimiento: persona que tiene a su cargo la administración superior, dirección, organización y el control del establecimiento donde se desarrolle la investigación;

f) Investigación o estudio multicéntrico: investigación biomédica conducida de acuerdo a un mismo protocolo que involucra dos o más establecimientos o sitios de investigación ³⁵.

34 Letra reemplazada, como aparece en el texto, por el N° 3, letra C) del Dto. 30/12, del Ministerio de Salud, publicado en el Diario Oficial de 14.01.13.

35 Letra reemplazada, como aparece en el texto, por el N° 3, letra D) del Dto. 30/12, del Ministerio de Salud, publicado en el Diario Oficial de 14.01.13.

g) Registro nacional de investigadores: Repositorio de carácter informático, disponible en la página web del Ministerio de Salud, que contiene información respecto a los profesionales que han realizado investigación biomédica en el país.

h) Registro nacional de comités ético científicos: Repositorio de carácter informático, disponible en la página web del Ministerio de Salud, que contiene información respecto a los comités de Ética acreditados por el MINSAL.

i) Evento adverso serio: cualquier acontecimiento que produzca la muerte del sujeto de investigación, amenace la vida, haga necesaria la hospitalización del sujeto o la prolongación de ésta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, dé lugar a una anomalía o malformación congénita, o sea médicamente importante.

j) Normas de buenas prácticas clínicas: normas para el diseño, dirección, realización, monitorización, auditoría, registro, análisis e informe de la investigación que garantizan que los datos y los resultados obtenidos son fiables y precisos, y que se han protegido los derechos, la integridad y la confidencialidad de los sujetos de investigación.

Artículo 10.- Toda investigación científica en seres humanos a realizarse en el país sólo podrá llevarse a cabo si cuenta con una revisión e informe favorable de un Comité Ético Científico acreditado por la Autoridad Sanitaria e independiente del equipo de investigación.

En los casos de los estudios multicéntricos, la revisión científica y ética se realizará por un solo comité acreditado, debiendo ser complementada por una evaluación local relacionada con los investigadores e instituciones que participan en ese nivel para verificar la factibilidad del estudio en sus comunidades, incluyendo la infraestructura, el nivel de capacitación y las consideraciones éticas locales significativas.

Artículo 10.- Toda investigación científica en seres humanos a realizarse en el país sólo podrá llevarse a cabo si cuenta con una revisión e informe favorable de un Comité Ético Científico acreditado por la Autoridad Sanitaria e independiente del equipo de investigación.

En los casos de los estudios multicéntricos, la revisión científica y ética se realizará por un solo comité acreditado, pudiendo ser complementada por una revisión del comité de cada lugar donde se realiza el estudio.

Artículo 10 bis: Toda investigación científica a realizarse en seres humanos deberá contar con la autorización expresa del o de los directores de los establecimientos dentro de los cuales se efectúe, la que será evacuada dentro del plazo de 20 días hábiles contados desde la evaluación conforme del Comité Ético Científico pertinente y del Instituto de Salud Pública en el caso del artículo 7°, inciso segundo; la negativa de esta autorización deberá ser fundada.

Dicha autorización se hará efectiva una vez acordados los términos en que se desarrollará la investigación por parte del patrocinador y su intermediario en su caso, y de los investigadores, responsable o principal que participen, según sea pertinente.

Todo evento adverso de carácter serio que se presente en el curso de la investigación, deberá ser informado con prontitud por el investigador responsable al Director del establecimiento donde se lleva a cabo la investigación y al Comité según corresponda.

Artículo 10 bis: Toda investigación científica a realizarse en seres humanos deberá contar con la autorización expresa del o de los directores de los establecimientos dentro de los cuales se efectúe, la que será evacuada dentro del plazo de 10 días hábiles contados desde la evaluación conforme del Comité Ético Científico pertinente y del Instituto de Salud Pública en el caso del artículo 7°, inciso segundo.

Dicha autorización se hará efectiva una vez acordados los términos en que se desarrollará la investigación por parte del patrocinador y su intermediario en su caso, y del investigador principal que participe, según sea pertinente.

Todo evento adverso de carácter serio que se presente en el curso de la investigación, deberá ser informado dentro de un plazo máximo de 48 horas desde que haya tomado conocimiento de él, por el investigador responsable al Director del establecimiento donde se lleva a cabo la investigación y al Comité según corresponda, en la forma que establece la norma técnica.³⁶ El investigador deberá gestionar y resolver todo evento adverso del sujeto participante, causado por la investigación, sin que implique para éste y el prestador de salud donde es atendido un desembolso pecuniario, comunicándose, asimismo, en el mismo plazo, al patrocinador, para la aplicación de los seguros contratados.

Artículo 11.- Toda investigación científica realizada con seres humanos deberá contar con el consentimiento previo, expreso, libre, informado, personal y por escrito. En el caso de menores deberá velarse porque su participación en el estudio no vulnere sus derechos esenciales ni constituya un riesgo para su salud e integridad física y psíquica. La negativa del menor a participar o continuar en la investigación deberá ser respetada.

Artículo 11.- Toda investigación científica realizada con seres humanos deberá contar con el consentimiento previo, expreso, libre, informado, personal y por escrito. En el caso de menores deberá velarse porque su participación en el estudio no vulnere sus derechos esenciales ni constituya un riesgo para su salud e integridad física y psíquica. Debe obtenerse el asentimiento del menor, en función de su edad y madurez, sin perjuicio de que

36 Artículo sustituido, como aparece en el texto, por el N° 4 del Dto. 30/12 del Ministerio de Salud, publicado en el Diario Oficial de 14.01.13.

el consentimiento deberá constar en un acta firmada por la persona que ha de consentir en la investigación, por el investigador responsable o principal, en su caso, y por el director del centro o establecimiento donde ella se llevará a cabo, quien, además, actuará como ministro de fe.

El director del centro o establecimiento podrá delegar la facultad de suscripción del acta donde conste el consentimiento informado y su actuación como ministro de fe.

el consentimiento siempre debe ser otorgado por sus padres o su representante legal. La negativa del menor a participar o continuar en la investigación deberá ser respetada.

El consentimiento deberá constar en un acta firmada por la persona que ha de consentir en la investigación, por el investigador principal, y por el director del centro o establecimiento donde ella se llevará a cabo, quien, además, actuará como ministro de fe.

El director del centro o establecimiento podrá delegar la facultad de suscripción del acta donde conste el consentimiento informado y su actuación como ministro de fe.

Artículo 12.- Se entiende por consentimiento informado la aquiescencia alcanzada a través de un proceso de comunicación y formalizada a través de un acta escrita, otorgada por la persona en quien se realizará la investigación o por su representante legal, en la cual se hace mención explícita al conocimiento que ésta tiene acerca de los aspectos esenciales de la investigación, en especial su finalidad, los beneficios y riesgos potenciales y los procedimientos o tratamientos alternativos.

En relación a la investigación científica con sujetos con discapacidad psíquica o intelectual, se deberá tener en cuenta lo señalado en la ley N° 20.584 y su reglamentación pertinente, en cuanto corresponda.

Artículo 12.- Se entiende por consentimiento informado la aquiescencia alcanzada a través de un proceso de comunicación y formalizada a través de un acta escrita, otorgada por la persona en quien se realizará la investigación o por su representante legal, en la cual se hace mención explícita al conocimiento que ésta tiene acerca de los aspectos esenciales de la investigación, en especial su finalidad, los beneficios y riesgos potenciales y los procedimientos o tratamientos alternativos. El proceso de consentimiento informado puede ser llevado a cabo por una persona idónea del equipo de investigación designada por el investigador principal.

En relación con la investigación científica con sujetos con discapacidad psíquica o intelectual, se deberá tener en cuenta lo señalado en la ley N° 20.584 y su reglamentación pertinente, en cuanto corresponda.

Artículo 15.- En el evento que la investigación científica biomédica que se pretenda efectuar suponga algún tratamiento o procedimiento que resulte incompatible con alguno de los procedimientos o tratamientos de alguna patología GES a que se encuentre acogida la persona que participe en la investigación y que, eventualmente, suponga la necesidad de renunciar a dichos

Artículo 15.- En el evento que la investigación científica biomédica que se pretenda efectuar suponga algún tratamiento o procedimiento que resulte incompatible con alguno de los procedimientos o tratamientos de alguna patología GES a que se encuentre acogida la persona que participe en la investigación y que, eventualmente, suponga la necesidad de renunciar a dichos

procedimientos o tratamientos a que tiene derecho; esta circunstancia deberá ser informada en los términos de los artículos precedentes, quedando formalizada la renuncia temporal de éstos, en el evento de generarse, en el acta de consentimiento informado, en forma expresa.

Sin perjuicio de lo anterior, y en resguardo del régimen general de garantías en salud previsto por la ley N° 19.966, la persona sometida a una investigación científica biomédica podrá reincorporarse a dicho régimen, al término de ella o mediando renuncia expresa a su participación.

procedimientos o tratamientos a que tiene derecho; esta circunstancia deberá ser informada en los términos de los artículos precedentes, quedando formalizada la renuncia temporal de éstos, en el evento de generarse, en el acta de consentimiento informado, en forma expresa.

Sin perjuicio de lo anterior, y en resguardo del régimen general de garantías en salud previsto por la ley N° 19.966, la persona sometida a una investigación científica biomédica podrá reincorporarse a dicho régimen, al término de ella o mediando renuncia expresa a su participación.

En ningún caso, la investigación científica biomédica podrá significar para el sujeto de investigación algún gasto económico personal o de su institución de salud previsional.

Artículo 16.- Los Comités Ético Científicos, en adelante los Comités, son entidades colegiadas, constituidas en instituciones públicas o privadas en conformidad a las normas establecidas en este Reglamento, que tienen por responsabilidad esencial el proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de investigación.

Los Comités deberán ser acreditados por la Autoridad Sanitaria.

Corresponde a la autoridad superior de la entidad en la que se constituyen velar por el acceso de sus integrantes a información científica y técnica de las materias relacionadas con ética e investigación biomédica y asegurar el apoyo de recursos necesarios para su debido funcionamiento, en términos de infraestructura e instalaciones que faciliten su trabajo, garanticen la confidencialidad de las materias tratadas así como de proporcionar el personal de apoyo administrativo y logístico que ello conlleva.

Artículo 16.- Los Comités Ético Científicos, en adelante los Comités, son entidades colegiadas, constituidas en instituciones públicas o privadas en conformidad a las normas establecidas en este Reglamento, que tienen por responsabilidad esencial el proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de investigación.

Los Comités deberán ser acreditados por la Autoridad Sanitaria. Ningún Comité que no esté acreditado podrá desempeñar las atribuciones que la ley N° 20.120 y este Reglamento les concede.

Corresponde a la autoridad superior de la entidad en la que se constituyen velar por el acceso de sus integrantes a información científica y técnica de las materias relacionadas con ética e investigación biomédica y asegurar el apoyo de recursos necesarios para su debido funcionamiento, en términos de infraestructura e instalaciones que faciliten su trabajo, garanticen la confidencialidad de las materias tratadas así como de proporcionar el personal de apoyo administrativo y logístico que ello conlleva.

procedimientos o tratamientos a que tiene derecho; esta circunstancia deberá ser informada en los términos de los artículos precedentes, quedando formalizada la renuncia temporal de éstos, en el evento de generarse, en el acta de consentimiento informado, en forma expresa.

Sin perjuicio de lo anterior, y en resguardo del régimen general de garantías en salud previsto por la ley N° 19.966, la persona sometida a una investigación científica biomédica podrá reincorporarse a dicho régimen, al término de ella o mediando renuncia expresa a su participación.

procedimientos o tratamientos a que tiene derecho; esta circunstancia deberá ser informada en los términos de los artículos precedentes, quedando formalizada la renuncia temporal de éstos, en el evento de generarse, en el acta de consentimiento informado, en forma expresa.

Sin perjuicio de lo anterior, y en resguardo del régimen general de garantías en salud previsto por la ley N° 19.966, la persona sometida a una investigación científica biomédica podrá reincorporarse a dicho régimen, al término de ella o mediando renuncia expresa a su participación.

En ningún caso, la investigación científica biomédica podrá significar para el sujeto de investigación algún gasto económico personal o de su institución de salud previsional.

Artículo 16.- Los Comités Ético Científicos, en adelante los Comités, son entidades colegiadas, constituidas en instituciones públicas o privadas en conformidad a las normas establecidas en este Reglamento, que tienen por responsabilidad esencial el proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de investigación.

Los Comités deberán ser acreditados por la Autoridad Sanitaria.

Corresponde a la autoridad superior de la entidad en la que se constituyen velar por el acceso de sus integrantes a información científica y técnica de las materias relacionadas con ética e investigación biomédica y asegurar el apoyo de recursos necesarios para su debido funcionamiento, en términos de infraestructura e instalaciones que faciliten su trabajo, garanticen la confidencialidad de las materias tratadas así como de proporcionar el personal de apoyo administrativo y logístico que ello conlleve.

Artículo 16.- Los Comités Ético Científicos, en adelante los Comités, son entidades colegiadas, constituidas en instituciones públicas o privadas en conformidad a las normas establecidas en este Reglamento, que tienen por responsabilidad esencial el proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de investigación.

Los Comités deberán ser acreditados por la Autoridad Sanitaria. Ningún Comité que no esté acreditado podrá desempeñar las atribuciones que la ley N° 20.120 y este Reglamento les concede.

Corresponde a la autoridad superior de la entidad en la que se constituyen velar por el acceso de sus integrantes a información científica y técnica de las materias relacionadas con ética e investigación biomédica y asegurar el apoyo de recursos necesarios para su debido funcionamiento, en términos de infraestructura e instalaciones que faciliten su trabajo, garanticen la confidencialidad de las materias tratadas así como de proporcionar el personal de apoyo administrativo y logístico que ello conlleve.

Artículo 17.- La constitución de los Comités Ético Científicos se realizará mediante resolución o acto formal emanado del Director Técnico o el representante legal en su caso, de la entidad en que se constituyan; copia de este acto deberá remitirse a la Secretaría Ejecutiva de la Comisión Nacional de Bioética.

Deberá estar integrado por un número mínimo de cinco miembros, considerándose a lo menos los siguientes estamentos:

- a) Una persona que, sin ser profesional de salud, tenga interés en el área de la investigación científica o bioética y no se encuentre vinculada con las entidades que realizan este tipo de investigaciones, de manera que represente los intereses de los particulares frente a este tipo de actividades;
- b) Un experto en ética de la investigación biomédica, con formación en dicha disciplina, y
- c) Una persona con el grado académico de Licenciado en Derecho.

Sus integrantes deberán contar con calificación y experiencia suficiente para revisar y evaluar los protocolos de la investigación de que se trate, sin perjuicio de sus atribuciones para consultar la opinión de expertos y solicitar informes técnicos y/o científicos respecto de aquellas materias específicas en las que verse el proyecto sometido a su consideración.

Funcionarán con arreglo al estatuto que internamente se apruebe, en el cual se incorporarán disposiciones sobre funcionamiento y procedimientos internos, horarios, quórum y tipos de sesiones y de acuerdos levantamiento de actas, mecanismos de inhabilitación y demás que faciliten su quehacer operativo.

Artículo 17.- La constitución de los Comités Ético Científicos se realizará mediante resolución o acto formal emanado del Director Técnico o el representante legal en su caso, de la entidad en que se constituyan; copia de este acto deberá remitirse a la Secretaría Ejecutiva de la Comisión Nacional de Bioética.

Deberá estar integrado por un número mínimo de ocho miembros, considerándose a lo menos los siguientes estamentos:

- a) Una persona que, sin ser profesional de salud, tenga interés en el área de la investigación científica o bioética y no se encuentre vinculada con las entidades que realizan este tipo de investigaciones, de manera que represente los intereses de la comunidad frente a este tipo de actividades;
- b) Un experto en ética de la investigación biomédica, con formación acreditada en dicha disciplina;
- c) Una persona con el título profesional de abogado;
- d) Una persona independiente de la institución o establecimiento que alberga al comité; y
- e) Un experto en metodología de la investigación científica.

Sus integrantes deberán contar con calificación acreditada y experiencia suficiente para revisar y evaluar los protocolos de la investigación de que se trate, sin perjuicio de sus atribuciones para consultar la opinión de expertos y solicitar informes técnicos y/o científicos respecto de aquellas materias específicas en las que verse el proyecto sometido a su consideración.

Funcionarán con arreglo al estatuto que internamente se apruebe, en el cual se incorporarán disposiciones sobre funcionamiento y procedimientos internos, horarios, quórum y tipos de sesiones y de acuerdos, levantamiento de actas, mecanismos de inhabilitación y demás que faciliten su quehacer operativo.

Artículo 18.- Serán atribuciones de los Comités Ético Científicos acreditados:

1) Evaluar los protocolos o proyectos de investigaciones científicas biomédicas que sean sometidas a su consideración.

2) Informar la investigación presentada a su evaluación, dentro del plazo de 45 días siguientes a su presentación, plazo que podrá prorrogarse por razones fundadas por una sola vez, por 20 días. Dicho informe contendrá la determinación fundada, favorable o desfavorable, a menos que se soliciten modificaciones previas como condición de su futura aprobación, según corresponda.

En el caso de que el informe sea favorable, su mérito será suficiente para que el estudio se pueda llevar a cabo en cualquier establecimiento, siempre y cuando cuente con la autorización del Director de éste, quien podrá denegar su realización en sus dependencias.

En el caso de que la resolución del Comité sea desfavorable a la realización de la investigación o estudio, éste no podrá llevarse a cabo, a menos que sea reformulado para dar satisfacción a las objeciones planteadas.

3) Observar el desarrollo de los protocolos en curso, con el fin de recomendar las modificaciones que pudieren ser necesarias para la protección de las personas que participan en la investigación.

Artículo 18 bis.- El Comité deberá solicitar a cada uno de sus miembros una declaración de los intereses que pudieren afectar su participación con el fin de evitar conflictos de interés. En caso que algún miembro declare un conflicto de interés respecto al protocolo que será evaluado, deberá retirarse de su revisión.

Asimismo, al momento que un investigador o grupo

Artículo 18.- Serán funciones de los Comités Ético Científicos acreditados:

1) Evaluar los protocolos de investigaciones científicas biomédicas que sean sometidas a su consideración.

2) Informar la investigación presentada a su evaluación, dentro del plazo de 20 días hábiles siguientes a su presentación, plazo que podrá prorrogarse por razones fundadas por una sola vez, hasta por 10 días hábiles. Dicho informe contendrá la resolución fundada, favorable o desfavorable, a menos que se soliciten modificaciones previas como condición de su futura aprobación, según corresponda.

En el caso de que el informe sea favorable, su mérito será suficiente para que el estudio se pueda llevar a cabo en cualquier establecimiento, siempre y cuando cuente con la autorización del Director de éste, quien podrá denegar su realización en sus dependencias.

En el caso de que la resolución del Comité sea desfavorable a la realización de la investigación o estudio, éste no podrá llevarse a cabo, a menos que sea reformulado para dar satisfacción a las objeciones planteadas.

3) Hacer el seguimiento del desarrollo de los protocolos en curso, con el fin de recomendar las modificaciones que pudieren ser necesarias para la protección de las personas que son sujetos de la investigación, o, eventualmente, la suspensión de la misma.

Artículo 18 bis.- El Comité deberá solicitar a cada uno de sus miembros una declaración de los intereses que pudieren afectar su participación con el fin de evitar conflictos de interés. En caso que algún miembro declare conflictos de interés respecto al protocolo que será evaluado, deberá retirarse de su revisión.

Asimismo, al momento que un investigador o grupo

de investigadores presente a revisión a un Comité un proyecto de investigación deberá revelar ante el mismo, potenciales o aparentes conflictos de intereses.

de investigadores presente a revisión a un Comité un proyecto de investigación deberá revelar ante el mismo, potenciales o aparentes conflictos de intereses, y el comité velará por el cumplimiento de esta obligación.

Artículo 24.- El Director del establecimiento es el responsable de dar cumplimiento a los acuerdos que suscriba con el investigador y el patrocinador o su intermediario.

Artículo 24.- El Director del establecimiento es el responsable de dar cumplimiento a los acuerdos que suscriba con el investigador y el patrocinador o su intermediario. El Director de un establecimiento público de salud debe garantizar que la investigación no afecte indebidamente el funcionamiento asistencial del mismo, su financiamiento y el uso de sus recursos materiales y humanos.

Artículo 25.- Corresponderá al patrocinador, por sí o a través de su intermediario escoger investigadores idóneos con experiencia y calificación profesional acordes con el nivel de complejidad de la investigación y adoptar los resguardos que figuren en el protocolo de la investigación. En dicho protocolo deberán constar expresamente los resguardos necesarios para precaver mediante los seguros y garantías que procedan, los eventos adversos que pudieren preverse o que sin ser previsibles causen daño a la persona.

Artículo 25.- Corresponderá al patrocinador, por sí o a través de su intermediario, escoger investigadores idóneos con experiencia y calificación profesional acordes con el nivel de complejidad de la investigación y adoptar los resguardos que figuren en el protocolo de la investigación. Asimismo, le corresponderá al patrocinador asegurar que el establecimiento donde se realizará la investigación cumpla con las condiciones de infraestructura, recursos humanos y materiales acordes a la investigación y asegurar la correcta ejecución de la investigación conforme a las normas generales de buenas prácticas clínicas, según lo establecido en la norma técnica. En dicho protocolo deberán constar expresamente los resguardos necesarios para precaver mediante los seguros y garantías que procedan, los eventos adversos que pudieren preverse o que sin ser previsibles causen daño a la persona.

El patrocinador debe garantizar, en los acuerdos que suscriba con el Director del establecimiento a partir de un protocolo aprobado por un comité, el cumplimiento de los compromisos que asume con los sujetos al finalizar la investigación, lo que deberá contar con la aprobación del comité revisor.

El patrocinador financista no proponente sólo asume las responsabilidades derivadas de su condición de financiador del proyecto.

Artículo 26.- Al investigador responsable le corresponderá garantizar la seguridad y el bienestar de los participantes durante el transcurso de la investigación, así como de la justificación científica y ética del proyecto, de la integridad de los datos recogidos y de su respectivo análisis y conclusión. Si además el investigador tiene el carácter de investigador principal en una investigación multicéntrica deberá realizar las gestiones para mantener la coordinación y vigilancia de las actuaciones que se realicen en los diferentes establecimientos involucrados en la investigación.

Artículo 26.- Al investigador principal le corresponderá:

- a) garantizar la seguridad y el bienestar de los participantes durante el transcurso de la investigación y al finalizar ésta;
- b) la justificación científica y ética del proyecto;
- c) cumplir las normas de buenas prácticas clínicas durante la investigación;
- d) comunicar los eventos adversos a quienes corresponda de acuerdo al artículo 10 bis de este reglamento;
- e) velar por integridad de los datos recogidos y de su respectivo análisis y conclusión.
- f) Si además el investigador tiene el carácter de investigador principal en una investigación multicéntrica deberá realizar las gestiones para mantener la coordinación y vigilancia de las actuaciones que se realicen en los diferentes establecimientos involucrados en la investigación.

2. Actualización de la Norma Técnica N° 57 “Regulación de la ejecución de ensayos clínicos que utilizan productos farmacéuticos en seres humanos”, aprobada por Resolución Exenta N° 952 de 4 de junio de 2001.

La nueva propuesta de Norma Técnica se compone de los siguientes capítulos:

- i) **Preámbulo:** justificación de la actualización, ámbito de aplicación de la norma y glosario de términos.
- ii) **De los principios generales:** principio de consentimiento informado y derecho a la información, protección de datos personales y garantía de confidencialidad, límites de los análisis genéticos, trazabilidad y seguridad, principio de no discriminación, principio de aprobación previa de los protocolos por los Comités Ético Científicos, principio de precaución (calidad, control y seguimiento, prevención de riesgos), compensación por daños y aseguramiento, conflicto de intereses.
- iii) **De la responsabilidad de los investigadores, patrocinadores y CROs:** requisitos y responsabilidades del investigador principal, responsabilidades del patrocinador, monitoreo, incumplimiento del protocolo, responsabilidades de las CROs.
- iv) **De la protección de los sujetos participantes en una investigación biomédica:** proceso de consentimiento informado (menores de edad, población vulnerable, adultos vulnerables), Comités Ético Científicos (funciones, atribuciones y responsabilidades).
- v) **De los estudios clínicos farmacológicos:** responsabilidades del Instituto de Salud Pública (ISP); autorización de importación, fabricación y uso de medicamentos; modificación de las condiciones de autorización de los estudios clínicos; reporte de informes periódicos y final al ISP; verificación del cumplimiento de normas de buena práctica clínica; verificación de cumplimiento de buenas prácticas de manufactura; verificación del adecuado manejo del medicamento de investigación; notificación de eventos adversos serios relacionados e inesperados al ISP; cancelación de autorización de fabricación o importación y uso de medicamento en investigación/retiro medicamento; estudios de bioequivalencia; autorización de uso compasivo de medicamentos; continuación del tratamiento tras la finalización del ensayo.
- vi) **Anexos:** Anexo N° 1: i) manual del investigador y su contenido mínimo, ii) protocolo y su contenido mínimo, iii) documentos de consentimiento informado, iv) documentos esenciales y su archivo.

En razón de la evolución del marco jurídico nacional e internacional aplicable a la investigación científica biomédica con seres humanos, en la última década, resulta evidente la necesidad de enfrentar los nuevos escenarios con una profunda actualización regulatoria, tanto de la Norma Técnica N° 57, sobre ensayos clínicos con productos farmacéuticos en seres humanos, como de la ley N° 20.120 y su normativa complementaria.

En efecto, es necesario ajustar las directrices técnicas de la investigación biomédica a las nuevas normas jurídicas legales y reglamentarias atinentes, comprendiendo no sólo los ensayos clínicos con productos farmacéuticos, sino también los ensayos clínicos con dispositivos médicos, ensayos de procedimientos quirúrgicos y, en general, toda investigación biomédica con seres humanos, incluyendo aquella que hace uso de muestras biológicas y de datos genéticos humanos, además de solucionar los conflictos de leyes sobre estas materias, luego de la entrada en vigencia de la ley N° 20.584.

A la luz del análisis crítico antes señalado, es que el Observatorio de Bioética y Derecho de la Universidad del Desarrollo tomó contacto con la Agencia Nacional del Medicamento (ANAMED) del Instituto de Salud Pública para formar la Comisión Interdisciplinaria que presenta a las autoridades de gobierno y a la comunidad científica en general la propuesta contenida en este Informe.

Evidentemente, quedan aún algunas materias por mejorar o regular, pero esperamos que nuestro trabajo sea bien recibido por la autoridad regulatoria, reconociéndolo y sancionándolo oportunamente, por cuanto estimamos contribuirá a fomentar el avance de la ciencia aplicada y la innovación, con un marco jurídico claro y pertinente.

6.1. REGLAMENTO CON LAS MODIFICACIONES PROPUESTAS:

MINISTERIO DE SALUD
SUBSECRETARIA DE SALUD PÚBLICA

**APRUEBA REGLAMENTO DE LA LEY N° 20.120, SOBRE LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN EL
SER HUMANO, SU GENOMA, Y PROHÍBE LA
CLONACIÓN HUMANA**

N° 114.-

Publicado en el Diario Oficial de XX.XX.XX

Santiago, XX de XX de XX.-

Visto: Lo dispuesto en la ley N° 20.120, Sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma, y prohíbe la clonación humana, publicada en el Diario Oficial de 22 de septiembre de 2006; en el decreto con fuerza de ley N° 1, de 2005 del Ministerio de Salud, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del decreto ley N° 2.763, de 1979 y de las leyes N° 18.933 y N° 18.469; en el decreto N° 136, de 2004 Reglamento Orgánico del Ministerio de Salud; en la resolución N° 1.600 de 2008, de la Contraloría General de la República.

Considerando:

1°. Que, la investigación científica biomédica es una actividad indispensable para el progreso de las ciencias de la salud y, por ende, para el bienestar de la sociedad.

2°. Que, no obstante lo anterior, la libertad para llevar a cabo actividades de investigación científica biomédica con seres humanos tiene como límite el respeto de los derechos humanos y libertades esenciales que emanan de la naturaleza humana, reconocidos tanto por la Constitución Política de la República, como por los tratados internacionales vigentes ratificados por Chile.

3°. Que, en este contexto, la ley N° 20.120, tiene por finalidad proteger la vida de los seres humanos, desde el momento de la concepción, su integridad física y psíquica, así como su diversidad e identidad genética, en relación con la investigación científica biomédica y sus aplicaciones clínicas.

4º. Que, en el artículo 21 de la mencionada ley, se otorga un mandato legal al Ministerio de Salud para establecer, mediante reglamento, las normas que complementen o desarrollen los contenidos de dicha ley, y

Teniendo presente: Las facultades que me conceden los artículos 32 N° 6 y 35 de la Constitución Política de la República, dicto el siguiente

Decreto:

1º. Apruébase el siguiente Reglamento de la ley N° 20.120 sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma, y prohíbe la clonación humana:

TÍTULO I

Principios y disposiciones generales

Artículo 1º.- El presente Reglamento tiene como objeto establecer las normas que permitan complementar y desarrollar las disposiciones vigentes en la ley N° 20.120 y las pertinentes de la ley N° 20.584, en materia de investigación científica biomédica en el ser humano y sus aplicaciones clínicas, dentro del marco de la protección a la vida, integridad física y psíquica del individuo y su diversidad e identidad genética³⁷.

Artículo 2º.- La libertad para llevar a cabo actividades de investigación científica biomédica en seres humanos tiene como límite el respeto a los derechos y libertades esenciales que emanan de la naturaleza humana, reconocidos tanto por la Constitución Política de la República como por los tratados internacionales ratificados por Chile y que se encuentren vigentes.

Artículo 3º.- Se prohíbe toda práctica eugenésica, entendida como la aplicación de las leyes biológicas de la herencia al perfeccionamiento de la especie humana.

Lo anterior no obsta a la consejería genética u orientación entregada por un profesional de la salud a individuos con riesgo aumentado de tener descendencia con trastorno genético específico, incluyendo entrega de información respecto de la probabilidad de tener descendencia con la enfermedad de que se trate.

³⁷ Artículo sustituido, como aparece en el texto, por el N° 1 del Dto. 30/12, del Ministerio de Salud, publicado en el Diario Oficial de 14.01.13.

Artículo 4º.- Se prohíbe la clonación en seres humanos cualquiera sea el fin perseguido y la técnica empleada.

Se entiende por clonación de seres humanos la generación asexuada de un organismo o conjunto de células genéticamente idénticas a su ancestro.

Artículo 5º.- Se considera terapia génica en células somáticas, el proceso por el cual se inserta material genético en una célula somática para que ésta produzca una proteína normal y su práctica estará autorizada sólo con fines de tratamiento y prevención de las enfermedades.

Artículo 6º.- El cultivo de tejidos y órganos sólo procederá con fines diagnósticos, terapéuticos o de investigación científica, por parte de laboratorios clínicos o de salud pública autorizados en conformidad con el artículo 129 y el Título III del Libro Primero del Código Sanitario según corresponda; en ningún caso podrán destruirse embriones humanos para obtener las células troncales que den origen a dichos tejidos y órganos.

Quienes conserven muestras o elementos biológicos con fines de investigación, diagnóstico o tratamiento adoptarán las medidas necesarias para su seguridad y confidencialidad que sean suficientes para resguardar su correcto uso, debiendo destinarlos exclusivamente a los fines para los cuales fueron obtenidos ³⁸.

Artículo 7º.- Corresponderá al Ministerio de Salud y a las Secretarías Regionales Ministeriales de Salud, en el ámbito de sus respectivas competencias, velar por el cumplimiento de las disposiciones contenidas en la ley N° 20.120 y en este reglamento.

Corresponde al Instituto de Salud Pública autorizar el uso de medicamentos con o sin registro sanitario, con fines de investigación científica y ensayos clínicos previo informe favorable del Comité Ético Científico acreditado que corresponda. En caso de no autorizarse, la resolución del Director del Instituto de Salud Pública deberá ser debidamente fundada.

Artículo 8º.- Para los efectos del presente Reglamento se entenderá por:

- a) Investigación científica biomédica en seres humanos: toda investigación que implique una intervención física o psíquica o interacción con seres humanos, con el objetivo de mejorar la

³⁸ Inciso modificado, como aparece en el texto, por el N° 2 del Dto. 30/12, del Ministerio de Salud, publicado en el Diario Oficial de 14.01.13.

prevención, diagnóstico, tratamiento, manejo y rehabilitación de la salud de las personas o de incrementar el conocimiento biológico del ser humano. La investigación científica biomédica en seres humanos incluye el uso de material biológico humano o de información disponible identificable;³⁹

- b) Patrocinador o promotor: individuo, institución, empresa u organización con domicilio y representante legal en Chile, que toma la iniciativa de proponer, realizar y/o de financiar una investigación biomédica en seres humanos y que asume las responsabilidades derivadas de la investigación establecidas en este Reglamento, la ley N° 20.120 y las demás señaladas por el ordenamiento jurídico vigente y se compromete además a cumplir las normas de buena práctica clínica. Se entenderá, asimismo, como patrocinador a aquel individuo, institución, empresa u organización que sin financiar directamente la investigación biomédica de que se trate, ha realizado acciones concretas para conseguir el financiamiento;
 - b.1) Organización de Investigación por Contrato (OIC; CRO): persona natural o jurídica, comercial, académica o de otro tipo, contratada como intermediaria por el patrocinador, para realizar una o más de las labores y funciones del patrocinador relacionadas con el ensayo clínico;⁴⁰
 - b.2) Patrocinador financista no proponente: institución u organización que financia pero no propone ni realiza una investigación biomédica en seres humanos y que asume exclusivamente las responsabilidades derivadas de su condición de financista;
 - b.3) Patrocinador-investigador: persona que propone y realiza una investigación biomédica en seres humanos, ya sea solo o con otros investigadores, y que asume las responsabilidades establecidas en este Reglamento, la ley N° 20.120 y las demás señaladas por el ordenamiento jurídico, en su calidad tanto de promotor como de investigador.
- c) Investigador principal: persona encargada de la conducción de una investigación biomédica en seres humanos en un sitio o establecimiento, con formación en metodología y ética de la investigación y

39 Letra reemplazada, como aparece en el texto, por el N° 3, letra A) del Dto. 30/12, del Ministerio de Salud, publicado en el Diario Oficial de 14.01.13.

40 Letra incorporada, como aparece en el texto, por el N° 3, letra B) del Dto. 30/12, del Ministerio de Salud, publicado en el Diario Oficial de 14.01.13.

experiencia acreditada en su área de investigación, las cuales debe ser evaluada por un comité ético científico, y que asume las responsabilidades establecidas en este Reglamento, la ley N° 20.120 y las demás disposiciones señaladas por el ordenamiento jurídico vigente. En el caso de estudios multicéntricos, habrá un investigador principal que represente a todos los investigadores ante el Comité Ético Científico revisor del estudio. Se entiende por investigador idóneo aquél que cuenta con acreditación profesional, acreditación de experiencia en el área temática de investigación y acreditación de pertenencia en alguna institución que respalde la investigación. La idoneidad deberá ser evaluada por el comité ético científico;

- d) Establecimiento o sitio de investigación: lugar físico o espacio geográfico donde el investigador prevé contactar a los potenciales participantes y/o donde se lleva a cabo la o las intervenciones que incluye; ⁴¹
- e) Director del establecimiento: persona que tiene a su cargo la administración superior, dirección, organización y el control del establecimiento donde se desarrolle la investigación;
- f) Investigación o estudio multicéntrico: investigación biomédica conducida de acuerdo a un mismo protocolo que involucra dos o más establecimientos o sitios de investigación; ⁴²
- g) Registro nacional de investigadores: repositorio de carácter informático, disponible en la página web del Ministerio de Salud, que contiene información respecto a los profesionales que han realizado investigación biomédica en el país;
- h) Registro nacional de comités ético científicos: repositorio de carácter informático, disponible en la página web del Ministerio de Salud, que contiene información respecto a los comités de Ética acreditados por el MINSAL;
- i) Evento adverso serio: cualquier acontecimiento que produzca la muerte del sujeto de investigación,

41 Letra reemplazada, como aparece en el texto, por el N° 3, letra C) del Dto. 30/12, del Ministerio de Salud, publicado en el Diario Oficial de 14.01.13.

42 Letra reemplazada, como aparece en el texto, por el N° 3, letra D) del Dto. 30/12, del Ministerio de Salud, publicado en el Diario Oficial de 14.01.13.

amenace la vida, haga necesaria la hospitalización del sujeto o la prolongación de ésta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, dé lugar a una anomalía o malformación congénita, o sea médicamente importante;

- j) Normas de buenas prácticas clínicas: normas para el diseño, dirección, realización, monitorización, auditoría, registro, análisis e informe de la investigación que garantizan que los datos y los resultados obtenidos son fiables y precisos, y que se han protegido los derechos, la integridad y la confidencialidad de los sujetos de investigación.

TÍTULO II

De los estudios de investigación científica

Artículo 9º.- Toda investigación científica biomédica en seres humanos que implique algún tipo de intervención física o psíquica deberá justificarse plenamente en su objetivo y metodología, debiendo realizarse por profesionales idóneos en la materia y ajustarse a lo dispuesto en la ley N° 20.120 y en este Reglamento.

Párrafo Primero De la investigación

Artículo 10.- Toda investigación científica en seres humanos a realizarse en el país sólo podrá llevarse a cabo si cuenta con una revisión e informe favorable de un Comité Ético Científico acreditado por la Autoridad Sanitaria e independiente del equipo de investigación.

En los casos de los estudios multicéntricos, la revisión científica y ética se realizará por un solo comité acreditado, pudiendo ser complementada por una revisión del comité de cada lugar donde se realiza el estudio.

Artículo 10 bis: Toda investigación científica a realizarse en seres humanos deberá contar con la autorización expresa del o de los directores de los establecimientos dentro de los cuales se efectúe, la que será evacuada dentro del plazo de 10 días hábiles contados desde la evaluación conforme del Comité Ético Científico pertinente y del Instituto de Salud Pública en el caso del artículo 7°, inciso segundo.

Dicha autorización se hará efectiva una vez acordados los términos en que se desarrollará la investigación por parte del patrocinador y su intermediario en su caso, y del investigador principal que participe, según sea pertinente.

Todo evento adverso de carácter serio que se presente en el curso de la investigación, deberá ser informado dentro de un plazo máximo de 48 horas desde que haya tomado conocimiento de él, por el investigador principal al Director del establecimiento donde se lleva a cabo la investigación y al Comité según corresponda, en la forma que establece la norma técnica ⁴³. El investigador deberá gestionar y resolver todo evento adverso del sujeto participante, causado por la investigación, sin que implique para éste y el prestador de salud donde es atendido un desembolso pecuniario, comunicándose, asimismo, en el mismo plazo, al patrocinador, para la aplicación de los seguros contratados.

Párrafo Segundo

Del consentimiento libre e informado

Artículo 11.- Toda investigación científica realizada con seres humanos deberá contar con el consentimiento previo, expreso, libre, informado, personal y por escrito. En el caso de menores deberá velarse porque su participación en el estudio no vulnere sus derechos esenciales ni constituya un riesgo para su salud e integridad física y psíquica. Debe obtenerse el asentimiento del menor, en función de su edad y madurez, sin perjuicio de que el consentimiento siempre debe ser otorgado por sus padres o su representante legal. La negativa del menor a participar o continuar en la investigación deberá ser respetada ⁴⁴.

El consentimiento deberá constar en un acta firmada por la persona que ha de consentir en la investigación, por el investigador principal, y por el director del centro o establecimiento donde ella se llevará a cabo, quien, además, actuará como ministro de fe.

El director del centro o establecimiento podrá delegar la facultad de suscripción del acta donde conste el consentimiento informado y su actuación como ministro de fe.

43 Artículo sustituido, como aparece en el texto, por el N° 4 del Dto. 30/12 del Ministerio de Salud, publicado en el Diario Oficial de 14.01.13.

44 Inciso reemplazado, como aparece en el texto, por el N° 5 del Dto. 30/12 del Ministerio de Salud, publicado en el Diario Oficial de 14.01.13.

Artículo 12.- Se entiende por consentimiento informado la aquiescencia alcanzada a través de un proceso de comunicación y formalizada a través de un acta escrita, otorgada por la persona en quien se realizará la investigación o por su representante legal, en la cual se hace mención explícita al conocimiento que ésta tiene acerca de los aspectos esenciales de la investigación, en especial su finalidad, los beneficios y riesgos potenciales y los procedimientos o tratamientos alternativos. El proceso de consentimiento informado puede ser llevado a cabo por una persona idónea del equipo de investigación designada por el investigador principal.

En relación con la investigación científica con sujetos con discapacidad psíquica o intelectual, se deberá tener en cuenta lo señalado en la ley N° 20.584 y su reglamentación pertinente, en cuanto corresponda⁴⁵.

Artículo 13.- La información acerca del proyecto de investigación, que se proporcione a la persona en forma previa al otorgamiento de su consentimiento, deberá ser adecuada, suficiente y comprensible y estará previamente visada por el Comité Ético Científico correspondiente, como documento oficial incluido dentro del protocolo de investigación científica. Asimismo, deberá informársele en forma expresa acerca del derecho que tiene de no autorizar la investigación o de revocar su consentimiento en cualquier momento y por cualquier medio, sin que ello importe responsabilidad, sanción o pérdida de beneficio alguno, de lo que se dejará constancia en su ficha clínica y en el documento que corresponda dentro del protocolo de la investigación.

Artículo 14.- El consentimiento deberá ser nuevamente solicitado cada vez que los términos o condiciones en que se desarrolle la investigación experimenten modificaciones que tengan incidencia en las personas que participan en ella, salvo que éstas sean consideradas menores por el Comité que haya aprobado el proyecto de investigación.

Artículo 15.- En el evento que la investigación científica biomédica que se pretenda efectuar suponga algún tratamiento o procedimiento que resulte incompatible con alguno de los procedimientos o tratamientos de alguna patología GES a que se encuentre acogida la persona que participe en la investigación y que, eventualmente, suponga la necesidad de renunciar a dichos procedimientos o tratamientos a que tiene derecho; esta circunstancia deberá ser informada en los términos de los artículos precedentes, quedando formalizada la renuncia temporal de éstos, en el evento de generarse, en el acta de consentimiento informado, en forma expresa.

45 Artículo reemplazado, como aparece en el texto, por el N° 6 del Dto. 30/12 del Ministerio de Salud, publicado en el Diario Oficial de 14.01.13.

Sin perjuicio de lo anterior, y en resguardo del régimen general de garantías en salud previsto por la ley N° 19.966, la persona sometida a una investigación científica biomédica podrá reincorporarse a dicho régimen, al término de ella o mediando renuncia expresa a su participación.

En ningún caso, la investigación científica biomédica podrá significar para el sujeto de investigación algún gasto económico personal o de su institución de salud previsional.

Párrafo Tercero

De los Comités Ético Científicos (CEC)

Artículo 16.- Los Comités Ético Científicos, en adelante los Comités, son entidades colegiadas, constituidas en instituciones públicas o privadas en conformidad a las normas establecidas en este Reglamento, que tienen por responsabilidad esencial el proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de investigación.

Los Comités deberán ser acreditados por la Autoridad Sanitaria. Ningún Comité que no esté acreditado podrá desempeñar las atribuciones que la ley N° 20.120 y este Reglamento les concede.

Corresponde a la autoridad superior de la entidad en la que se constituyen velar por el acceso de sus integrantes a información científica y técnica de las materias relacionadas con ética e investigación biomédica y asegurar el apoyo de recursos necesarios para su debido funcionamiento, en términos de infraestructura e instalaciones que faciliten su trabajo, garanticen la confidencialidad de las materias tratadas así como de proporcionar el personal de apoyo administrativo y logístico que ello conlleve ⁴⁶.

Artículo 17.- La constitución de los Comités Ético Científicos se realizará mediante resolución o acto formal emanado del Director Técnico o el representante legal en su caso, de la entidad en que se constituyan; copia de este acto deberá remitirse a la Secretaría Ejecutiva de la Comisión Nacional de Bioética.

Deberá estar integrado por un número mínimo de ocho miembros, considerándose a lo menos los siguientes estamentos:

46 Artículo reemplazado, como aparece en el texto, por el N° 7 del Dto. 30/12 del Ministerio de Salud, publicado en el Diario Oficial de 14.01.13.

- a) Una persona que, sin ser profesional de salud, tenga interés en el área de la investigación científica o bioética y no se encuentre vinculada con las entidades que realizan este tipo de investigaciones, de manera que represente los intereses de la comunidad frente a este tipo de actividades;
- b) Un experto en ética de la investigación biomédica, con formación acreditada en dicha disciplina;
- c) Una persona con el título profesional de abogado;
- d) Una persona independiente de la institución o establecimiento que alberga al comité; y
- e) Un experto en metodología de la investigación científica.

Sus integrantes deberán contar con calificación acreditada y experiencia suficiente para revisar y evaluar los protocolos de la investigación de que se trate, sin perjuicio de sus atribuciones para consultar la opinión de expertos y solicitar informes técnicos y/o científicos respecto de aquellas materias específicas en las que verse el proyecto sometido a su consideración.

Funcionarán con arreglo al estatuto que internamente se apruebe, en el cual se incorporarán disposiciones sobre funcionamiento y procedimientos internos, horarios, quórum y tipos de sesiones y de acuerdos, levantamiento de actas, mecanismos de inhabilitación y demás que faciliten su quehacer operativo.

Artículo 18.- Serán funciones de los Comités Ético Científicos acreditados: ⁴⁷

- 1) Evaluar los protocolos de investigaciones científicas biomédicas que sean sometidas a su consideración.
- 2) Informar la investigación presentada a su evaluación, dentro del plazo de 20 días hábiles siguientes a su presentación, plazo que podrá prorrogarse por razones fundadas por una sola vez, hasta por 10 días hábiles. Dicho informe contendrá la resolución fundada, favorable o desfavorable, a menos que se soliciten modificaciones previas como condición de su futura aprobación, según corresponda.

En el caso de que el informe sea favorable, su mérito será suficiente para que el estudio se pueda llevar a

⁴⁷ Párrafo modificado, como aparece en el texto, por el N° 8, letra A) del Dto. 30/12, del Ministerio de Salud, publicado en el Diario Oficial de 14.01.13.

cabo en cualquier establecimiento, siempre y cuando cuente con la autorización del Director de éste, quien podrá denegar su realización en sus dependencias.

En el caso de que la resolución del Comité sea desfavorable a la realización de la investigación o estudio, éste no podrá llevarse a cabo, a menos que sea reformulado para dar satisfacción a las objeciones planteadas.

3) Hacer el seguimiento del desarrollo de los protocolos en curso, con el fin de recomendar las modificaciones que pudieren ser necesarias para la protección de las personas que son sujetos de la investigación, o, eventualmente, la suspensión de la misma ⁴⁸.

Artículo 18 bis.- El Comité deberá solicitar a cada uno de sus miembros una declaración de los intereses que pudieren afectar su participación con el fin de evitar conflictos de interés. En caso que algún miembro declare conflictos de interés respecto al protocolo que será evaluado, deberá retirarse de su revisión.

Asimismo, al momento que un investigador o grupo de investigadores presente a revisión a un Comité un proyecto de investigación deberá revelar ante el mismo, potenciales o aparentes conflictos de intereses, y el comité velará por el cumplimiento de esta obligación ⁴⁹.

48 Numeral agregado, como aparece en el texto, por el N° 8, letra B) del Dto. 30/12, del Ministerio de Salud, publicado en el Diario Oficial de 14.01.13.

49 Artículo agregado, como aparece en el texto, por el N° 9) del Dto. 30/12, del Ministerio de Salud, publicado en el Diario Oficial de 14.01.13.

TÍTULO III

Comisión Nacional de Bioética

Artículo 19.- La Comisión Nacional de Bioética creada en la ley N° 20.120 tendrá entre sus funciones asesorar a los distintos Poderes del Estado en los asuntos éticos que le sean requeridos, en temas derivados del avance científico y tecnológico en biomedicina y en las materias relacionadas con la investigación científica biomédica en seres humanos, recomendando la dictación, modificación y supresión de las normas que la regulen.

Adoptará sus acuerdos por simple mayoría, debiendo dejarse constancia fundada en sus actas de sus acuerdos, desacuerdos y votos de minoría.

Artículo 20.- Estará integrada por 9 profesionales expertos en bioética, designados por el Presidente de la República con acuerdo del Senado, adoptado por los dos tercios de sus miembros en ejercicio, en sesión especial convocada al efecto, en la cual el Presidente propondrá al miembro que asumirá el cargo de presidencia de la Comisión.

Sus integrantes durarán 4 años en sus cargos y podrán ser reelegidos.

Artículo 21.- La Comisión contará con una Secretaría Ejecutiva que coordinará su funcionamiento y canalizará los acuerdos que ella adopte, la que se estructurará en el Ministerio de Salud con el personal que al efecto se le asigne.

Artículo 22.- Sin perjuicio de la existencia de la Comisión Nacional aludida en los artículos anteriores, el Ministro de Salud podrá constituir una Comisión Ministerial de Ética de la Investigación en Salud (CMEIS) para que lo asesore en la resolución de las materias que se le planteen en el campo de la bioética y en el funcionamiento de los Comités Ético Científicos de los establecimientos que los constituyan. La CMEIS⁵⁰ estará compuesta por cinco miembros de reconocida idoneidad y experiencia en el campo de la Ética de la Investigación Científica o en sistemas de regulación referidos a esta materia.

50 Resolución exenta N° 1135 de 16 de noviembre de 2012 del Ministerio de Salud, constituye la CMEIS

TÍTULO IV

Responsabilidades y sanciones

Párrafo Primero

De las responsabilidades

Artículo 23.- La información genética de un ser humano será reservada, sin perjuicio de las facultades de los tribunales de justicia en los casos y en las formas establecidas en la ley. La recopilación, almacenamiento, tratamiento y difusión del genoma de las personas, y de toda otra información relacionada con datos personales sensibles que emane de la investigación, se ajustará a las disposiciones de la ley N° 19.628, sobre protección de datos de carácter personal y a las disposiciones aplicables al secreto profesional.

Los datos del genoma humano que permitan la identificación de una persona deberán ser encriptados para su almacenamiento y transmisión; la encriptación podrá omitirse temporalmente por razones de utilidad pública.

Artículo 24.- El Director del establecimiento es el responsable de dar cumplimiento a los acuerdos que suscriba con el investigador y el patrocinador o su intermediario. El Director de un establecimiento público de salud debe garantizar que la investigación no afecte indebidamente el funcionamiento asistencial del mismo, su financiamiento y el uso de sus recursos materiales y humanos.

Artículo 25.- Corresponderá al patrocinador, por sí o a través de su intermediario, escoger investigadores idóneos con experiencia y calificación profesional acordes con el nivel de complejidad de la investigación y adoptar los resguardos que figuren en el protocolo de la investigación. Asimismo, le corresponderá al patrocinador asegurar que el establecimiento donde se realizará la investigación cumpla con las condiciones de infraestructura, recursos humanos y materiales acordes a la investigación y asegurar la correcta ejecución de la investigación conforme a las normas generales de buenas prácticas clínicas, según lo establecido en la norma técnica. En dicho protocolo deberán constar expresamente los resguardos necesarios para precaver mediante los seguros y garantías que procedan, los eventos adversos que pudieren preverse o que sin ser previsibles causen daño a la persona ⁵¹.

51 Artículo reemplazado, como aparece en el texto, por el N° 10) del Dto. 30/12, del Ministerio de Salud, publicado en el Diario Oficial de 14.01.13.

El patrocinador debe garantizar, en los acuerdos que suscriba con el Director del establecimiento a partir de un protocolo aprobado por un comité, el cumplimiento de los compromisos que asume con los sujetos al finalizar la investigación, lo que deberá contar con la aprobación del comité revisor.

El patrocinador financista no proponente sólo asume las responsabilidades derivadas de su condición de financiador del proyecto.

Artículo 26.- Al investigador principal le corresponderá:

- a) garantizar la seguridad y el bienestar de los participantes durante el transcurso de la investigación y al finalizar ésta;
- b) la justificación científica y ética del proyecto;
- c) cumplir las normas de buenas prácticas clínicas durante la investigación;
- d) comunicar los eventos adversos a quienes corresponda de acuerdo al artículo 10 bis de este reglamento;
- e) velar por integridad de los datos recogidos y de su respectivo análisis y conclusión;
- f) Si además el investigador tiene el carácter de investigador principal en una investigación multicéntrica deberá realizar las gestiones para mantener la coordinación y vigilancia de las actuaciones que se realicen en los diferentes establecimientos involucrados en la investigación.

Párrafo Segundo

De las sanciones

Artículo 27.- El que incurriere en alguna de las actuaciones aludidas en los artículos 17, 18, 19 y 20 de la ley N° 20.120, sufrirá las penas que dichos preceptos establecen.

Corresponderá a la Autoridad Sanitaria y a los miembros de los Comités Éticos Científicos que se constituyan, denunciar los hechos constitutivos de dichas actuaciones, de que tomaren conocimiento con motivo del desarrollo de investigaciones científicas biomédicas.

TÍTULO QUINTO

Vigencia

Artículo 28.- El presente Reglamento entrará en vigencia el 1º de octubre de 2012, sin perjuicio de lo establecido en el artículo transitorio de este Reglamento ⁵².

Artículo transitorio: Para los efectos de facilitar la constitución de los Comités Éticos Científicos establecidos en este Reglamento, durante el período que medie entre la publicación de este decreto en el Diario Oficial y su vigencia, las instituciones públicas y privadas aludidas en el artículo 16 podrán constituirlos con informe al Ministerio e iniciar los procedimientos para su funcionamiento de acuerdo a las normas establecidas en este Reglamento y a las instrucciones que al efecto se impartan por el Ministerio de Salud conforme a lo establecido en el mismo.

52 Artículo modificado, como aparece en el texto, por el decreto supremo N° 17/12, del Ministerio de Salud, publicado en el Diario Oficial de 05.06.12

REGULACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN SERES HUMANOS

CAPÍTULO I

1. Introducción:

Con la promulgación de la ley N° 20.120 sobre la investigación científica en el ser humano, en el año 2006, se instituyó por primera vez en nuestro país un marco legal para la investigación biomédica y sus aplicaciones clínicas. En el 2011, se publicó el Reglamento de esta ley (Decreto N° 114 del MINSAL), con una modificación en el 2013, con el objeto de establecer las normas que permitan complementar y desarrollar las disposiciones vigentes en la ley N° 20.120, y las pertinentes de la ley N° 20.584 sobre derechos y deberes de los pacientes, publicada en el 2012.

La ley N° 20.120 está fundada en el principio de primacía de la protección del interés, el bienestar y la salud de los seres humanos por sobre el interés de la ciencia y la sociedad. Así lo consagra el artículo 2° de la ley, al disponer que la libertad de investigación científica biomédica en seres humanos tiene como límite el respeto a los derechos y libertades fundamentales de las personas, reconocidos tanto por la Constitución Política de la República como por los tratados internacionales ratificados por Chile y que se encuentren vigentes.

Si bien la ley no fue estrictamente unívoca para referirse a la investigación científica en seres humanos, sin duda el legislador quiso fijar un ámbito de aplicación objetivo bastante amplio: “toda investigación científica que implique una intervención física o psíquica con seres humanos”. Lo confirma la definición del artículo 8° del reglamento que es aún más precisa: “Investigación científica biomédica en seres humanos: toda investigación que implique una intervención física o psíquica o interacción con seres humanos, con el objetivo de mejorar la prevención, diagnóstico, tratamiento, manejo y rehabilitación de la salud de las personas o de incrementar el conocimiento

biológico del ser humano. La investigación científica biomédica en seres humanos incluye el uso de material humano o de información disponible identificable”.

El ámbito de aplicación subjetivo, de acuerdo a las obligaciones, responsabilidades y sanciones que la ley y el reglamento establecen, comprende a las siguientes personas o instituciones: los patrocinadores o promotores, las organizaciones de investigación por contrato (o CROs), el investigador responsable y los directores de establecimiento. Asimismo, la ley y el reglamento regulan las funciones de los Comités Ético Científicos como entidades colegiadas que deben intervenir obligatoriamente para que una investigación pueda realizarse en un centro o establecimiento bajo la autorización de su director, mediante un informe previo favorable del protocolo sometido a su revisión. El reglamento dispone reglas sobre la estructura, organización, funciones y obligaciones de los comités, y la obligatoriedad de que éstos estén acreditados por la autoridad sanitaria para desempeñarse como tales.

El Reglamento de la ley N° 20.120 instituyó la Comisión Ministerial de Ética de la Investigación en Salud (CMEIS) con la misión de asesorar al Ministro de Salud en la resolución de las materias que se le planteen en el campo de la bioética y en el funcionamiento de los Comités Ético Científicos. Una vez constituida la CMEIS, en octubre de 2012, ésta se abocó a la elaboración de los estándares de acreditación de los comités y de las pautas de auto-evaluación para el proceso de acreditación de los comités por la autoridad sanitaria. Los primeros fueron emitidos por la Norma Técnica N° 151, mediante Resolución Exenta N° 403 del 11 de julio de 2013, y las segundas mediante la Circular N° A 15/40 del 10 de septiembre de 2013.

Por otra parte, la ley N° 20.120 también establece prohibiciones y sanciones en materia de intervención al genoma humano, discriminación genética, confidencialidad de los datos genéticos y clonación humana. La ley protege los datos genéticos con unas pocas reglas relativas a la confidencialidad, el secreto profesional y la encriptación, remitiéndose en materia de recopilación, almacenamiento, tratamiento y difusión de estos datos a las disposiciones de la ley N° 19.628 sobre protección de datos personales.

En el contexto de este nuevo marco jurídico de la investigación científica biomédica con seres humanos, resulta imprescindible actualizar la Norma Técnica N° 57, “Regulación de la ejecución de ensayos clínicos que utilizan productos farmacéuticos en seres humanos”,

dictada mediante Resolución Exenta N° 952 de 4 de junio de 2001, con el fin de ajustar las directrices técnicas de la investigación biomédica a las nuevas normas jurídicas legales y reglamentarias, y no sólo respecto de los ensayos clínicos con productos farmacéuticos, sino también respecto de los ensayos clínicos con dispositivos médicos, ensayos de procedimientos quirúrgicos y en general de toda investigación biomédica con seres humanos, incluyendo aquella que hace uso de muestras biológicas y de datos genéticos humanos.



2. Generalidades

2.1. Objetivo:

Esta norma técnica tiene por objeto regular la investigación científica biomédica en seres humanos, con el pleno respeto de los derechos y libertades esenciales de la persona, garantizados en la Constitución Política de la República, la ley N° 20.120 y su reglamento y las demás disposiciones pertinentes de nuestro ordenamiento jurídico vigente.

2.2. Ámbito de Aplicación y Alcance

Esta norma técnica es aplicable a toda investigación que implique una intervención física o psíquica o interacción con seres humanos, con el objetivo de mejorar la prevención, diagnóstico, tratamiento, manejo y rehabilitación de la salud de las personas o de incrementar el conocimiento biológico del ser humano. La investigación científica biomédica en seres humanos incluye el uso de material biológico o de datos personales.

3. Glosario

A los efectos de esta norma técnica se entenderá por:

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

Análisis genético: Procedimiento destinado a detectar la presencia, ausencia o variantes de uno o varios segmentos de material genético, lo cual incluye las pruebas indirectas para detectar un marcador biológico o un metabolito específico de ese marcador que sea indicativo ante todo, de un cambio genético determinado.

Análisis genético-poblacional: Investigación que tiene por objeto entender la naturaleza y magnitud de las variaciones genéticas dentro de una población o entre individuos de un mismo grupo o de grupos distintos.

Apertura de centro: Corresponde al momento en que se puede consentir al primer sujeto, después de haber cumplido con todos los requerimientos de implementación del centro, entrenamiento en el protocolo clínico y Buenas Prácticas Clínicas; y la medicación del estudio está disponible para su traslado desde la bodega de almacenamiento y/o su utilización en el sitio.

Aseguramiento de la calidad: Toda acción sistemática y planificada que se establezca para asegurar que la investigación se ejecuta y los datos son generados, documentados e informados, de acuerdo con las pautas éticas internacionales y las disposiciones legales y reglamentarias vigentes en nuestro país.

Auditoría: Revisión sistemática e independiente del equipo de investigación, de todas las actividades y documentos generados durante la ejecución de la investigación, para determinar si la información obtenida fue registrada, analizada, reportada y la conducción realizada, de acuerdo al protocolo, a las pautas éticas recomendadas, a los procedimientos operativos estándar del patrocinador y a las disposiciones legales y reglamentarias vigentes en nuestro país.

Autoridad regulatoria: Organismo del Estado con capacidad para emitir normas jurídicas en materia de investigación científica biomédica con seres humanos.

Autoridad sanitaria: Deberá entenderse por ella al Ministro de Salud, en las materias que son de competencia de dicha Secretaría de Estado; a los Secretarios Regionales Ministeriales de Salud, como sucesores legales de los Servicios de Salud y del Servicio de Salud del Ambiente de la Región Metropolitana, respecto de las atribuciones y funciones que el Código Sanitario, la ley o el reglamento radica en dichas autoridades y que ejercerá dentro del territorio nacional de que se trate; y al Director del Instituto de Salud Pública, en relación con las facultades que legalmente le corresponden respecto de las materias sanitarias que el Código Sanitario, la ley o el reglamento regula, sin perjuicio de los funcionarios en quienes estas autoridades hayan delegado válidamente sus atribuciones.

Biobanco: Establecimiento público o privado, que acoge una colección de muestras biológicas con fines diagnósticos, terapéuticos y/o de investigación biomédica y organizada como una unidad técnica.

Buenas Prácticas Clínicas: Es un estándar internacional ético y de calidad científica para diseñar, conducir, registrar y reportar estudios que involucran la participación de sujetos humanos. El cumplimiento con este estándar proporciona una garantía pública de que los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un estudio están protegidos, acorde a los principios que tienen su origen en la Declaración de Helsinki y de que los datos clínicos del estudio son fidedignos.

Buenas Prácticas de Manufactura: Normas técnicas mínimas establecidas para todos los procedimientos destinados a garantizar la calidad uniforme y satisfactoria de los productos farmacéuticos, dentro de los límites aceptados y vigentes para cada uno de ellos; estas normas técnicas serán aprobadas por Decreto Supremo del Ministerio, a propuesta del Instituto de Salud Pública.

Conflicto de interés: Toda situación en la que una persona o empresa esté en una posición en la que los intereses personales o empresariales pudieran interferir con una obligación profesional.

Consejería genética: Procedimiento destinado a informar a una(s) persona(s) sobre las posibles consecuencias de los resultados de un análisis o cribado genéticos y sus ventajas/ riesgos y, brindar asesoría en relación con las posibles alternativas derivadas del análisis.

Centro de investigación: Lugar o lugares donde se realizan todas o parte de las actividades relacionadas con la investigación.

Código de identificación de un sujeto: Un identificador único asignado por el investigador/ patrocinador para proteger la identidad del sujeto que participa en una investigación.

Co-investigador: Persona encargada de colaborar con el investigador principal en la conducción de una investigación biomédica en seres humanos en un centro o establecimiento y en quien éste puede delegar sus funciones no así sus responsabilidades, debiendo contar con la idoneidad adecuada al tipo de investigación.

Comité Ético Científico: Son entidades colegiadas, constituidas en instituciones públicas o privadas en conformidad a las normas establecidas por las disposiciones jurídicas vigentes, que tienen por responsabilidad esencial el proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de investigación.

Los comités para su funcionamiento deberán ser acreditados por la Autoridad Sanitaria.

Consentimiento informado: Es la aquiescencia alcanzada a través de un proceso de comunicación y formalizada a través de un acta escrita, otorgada por la persona en quien se realizará la investigación o por su representante legal en su caso, en la cual se hace mención explícita al conocimiento que ésta tiene acerca de los aspectos esenciales de la investigación, en especial su finalidad, los beneficios y riesgos potenciales y los procedimientos o tratamientos alternativos. El consentimiento deberá constar en un acta firmada por la persona que ha de consentir en la investigación, por el investigador principal o un co-investigador, y por el director del centro o establecimiento donde ella se llevará a cabo, quien, además, actuará como ministro de fe.

Control de calidad: Técnicas y actividades operacionales realizadas dentro de un sistema de aseguramiento de calidad, para verificar que los requerimientos de calidad de las actividades relacionadas con la investigación biomédica se cumplan totalmente.

Dato anónimo: Dato registrado de manera que la información que se obtenga no pueda asociarse a persona determinada o determinable.

Dato anonimizado o irreversiblemente disociado: Dato que no puede asociarse a una persona identificada o identificable por haberse destruido el nexo con toda información que identifique al sujeto, o porque dicha asociación exige un esfuerzo no razonable, entendiendo por tal el empleo de una cantidad de tiempo, gastos y trabajo desproporcionados.

Dato genético de carácter personal: Información sobre las características hereditarias de una persona, identificada o identificable obtenida por análisis de ácidos nucleicos u otros análisis científicos.

Dato codificado o reversiblemente disociado: Dato no asociado a una persona identificada o identificable por haberse desligado la información que identifica a esa persona, utilizando un código que permita la operación inversa.

Director del establecimiento: Persona que tiene a su cargo la administración superior, dirección, organización y el control del establecimiento donde se desarrolle la investigación. Documento de consentimiento informado: es la formalización mediante acta escrita del proceso de consentimiento informado firmada por el sujeto participante o su representante, el investigador principal o su delegado, y el Director del establecimiento o su delegado, quien actuará como ministro de fe.

Documentos esenciales: Documentos que individual y colectivamente permiten una evaluación de la conducción de un estudio y de la calidad de los datos generados. Estos documentos sirven para demostrar el cumplimiento del investigador, patrocinador y monitor con los estándares de Buena Práctica Clínica y los requerimientos regulatorios aplicables.

Documento fuente: Documento y registro original de los datos clínicos usados en un estudio, tales como historias clínicas, registros de laboratorio o farmacia, informes de imágenes y las imágenes mismas, diarios de participantes, datos registrados en instrumentos automatizados, medios magnéticos o microfilm, negativos fotográficos y cualquier soporte físico. Incluye a las copias exactas certificadas de ellos.

Enmienda al protocolo: Documento de cambios o aclaraciones de un protocolo de estudio que ha sido previamente aprobado por un Comité Ético Científico.

Estudio observacional: Diseño de investigación clínica cuyo objetivo es la observación y registro de los acontecimientos sin intervención alguna en el curso natural de estos. En caso de estudios con productos farmacéuticos o dispositivos médicos; estos son prescritos o utilizados de manera habitual, de acuerdo a las condiciones establecidas en su autorización o registro.

Estudio clínico: Estudios o ensayos de investigación que prueban el funcionamiento de intervenciones clínicas en las personas. Los estudios responden a preguntas científicas e intentan encontrar mejores formas de prevenir, explorar, diagnosticar o tratar una enfermedad.

Estudio clínico fase I: Es el primer estudio en seres humanos de una intervención médica. En estos estudios se propone establecer una evaluación preliminar de la seguridad y/o del perfil farmacocinético, y cuando sea posible, del perfil farmacodinámico. Salvo excepciones debidamente fundamentadas, se llevan a cabo en pequeños grupos de personas voluntarias sanas.

Estudio clínico fase II: El objetivo del estudio clínico fase II es demostrar la eficacia y establecer la seguridad de una intervención médica en pacientes afectados de una determinada enfermedad o condición patológica. Los estudios se realizan en un número limitado de personas.

Estudio clínico fase III: Son estudios que se realizan después de que se ha demostrado la eficacia terapéutica de la intervención médica en poblaciones de pacientes para la cual se diseñó dicha intervención, generando datos de eficacia y seguridad.

Estudio clínico fase IV: Son estudios llevados a cabo luego de haber sido aprobado el producto farmacéutico y/o dispositivo médico para su uso, por la autoridad sanitaria. Estos estudios proveen principalmente información adicional acerca de la eficacia y perfil de seguridad del fármaco, luego de su uso a nivel de grandes poblaciones, durante un periodo prolongado de tiempo.

Estudio multicéntrico: Investigación conducida de acuerdo a un mismo protocolo pero que se lleva a cabo en más de un centro, y por lo tanto participan más de un investigador principal.

Evento Adverso (EA): Cualquier ocurrencia médica no deseada en un paciente o sujeto de ensayo clínico/investigación biomédica, sometido a una intervención médica/quirúrgica o psicosocial, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicha intervención.

Evento Adverso Inesperado: Evento adverso, cuya naturaleza o severidad no se corresponde con la información referente al producto (por ejemplo, el manual del investigador o la ficha técnica del producto).

Evento Adverso Serio (EAS): Cualquier ocurrencia desfavorable que conduzca a uno de los siguientes resultados: muerte, amenaza la vida, hospitalización del paciente o prolongación de la hospitalización existente, incapacidad/invalidez persistente o significativa, o es una anomalía congénita/defecto de nacimiento.

Formulario de Reporte de Caso (FRC) [“Case Report Form” (CRF)]: Documento diseñado para registrar toda la información requerida en el protocolo para ser reportada al patrocinador, sobre cada sujeto del estudio. Este puede ser contenido en cualquier formato, ya sea material o electrónico.

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

Inspección por causa: Son aquellas realizadas cuando se reciben denuncias en el curso de una investigación, en respuesta a reportes efectuados por el Patrocinador, el Comité Ético Científico o terceros, ya sea por violaciones al protocolo, por cierre de un centro de investigación, o por hallazgos anteriores no resueltos.

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

Inspector: Persona designada por la autoridad regulatoria competente o su delegado para realizar inspecciones de un estudio clínico.

Investigador principal: persona encargada de la conducción de una investigación biomédica en seres humanos en un centro o establecimiento, con formación y experiencia acreditada en su área de investigación, las cuales deben ser evaluadas por un comité ético científico, y que asume las responsabilidades establecidas en la ley N° 20.120, su Reglamento, o esta Norma Técnica y las demás disposiciones señaladas por el ordenamiento jurídico vigente; si es un equipo el que realiza el ensayo en un centro, el investigador principal es el responsable del equipo. El investigador principal puede delegar tareas a su equipo, pero no sus responsabilidades.

Manual del investigador: Conjunto de datos clínicos y no clínicos sobre el medicamento en investigación, pertinente para el estudio de dicho medicamento en seres humanos.

Manual técnico: En el caso de dispositivos, contiene las especificaciones técnicas y los datos clínicos y no clínicos pertinentes para el estudio de dicho dispositivo en seres humanos.

Monitoreo: El acto de supervisar el proceso de un estudio clínico y asegurarse de que éste sea conducido, registrado e informado de acuerdo con el protocolo, procedimientos operativos estándares, la Buena Práctica Clínica (BPC) y los requerimientos regulatorios aplicables.

Muestra biológica: Cualquier material biológico de origen humano y que podría albergar información sobre la dotación genética de una persona.

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

Patrocinador o promotor: Individuo, institución, empresa u organización con domicilio y representante legal en Chile, que toma la iniciativa de proponer, realizar y/o de financiar una investigación biomédica en seres humanos y que asume las responsabilidades derivadas de la investigación establecidas en las disposiciones jurídicas vigentes.

Placebo: Es un producto sin ingrediente activo o un procedimiento sin beneficios médicos aparentes.

Procedimiento invasivo: Procedimiento que involucra solución de continuidad de piel y/o mucosas o acceso instrumental a vías o conductos naturales del organismo, que implique un riesgo físico o psíquico para el sujeto afectado.

Procedimiento Operativo Estándar (POE): Instrucciones detalladas y escritas para lograr uniformidad en la ejecución de una función específica.

Producto de comparación: Medicamento o dispositivo (control activo), o placebo, utilizado como referencia en un ensayo clínico, contra el cual se mide la eficacia y seguridad del producto en investigación.

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

Protocolo: Documento que entrega los antecedentes racionales y objetivos del ensayo y describe su diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización.

El término protocolo se refiere al protocolo original, a sus sucesivas versiones y a sus modificaciones o enmiendas.

Reacción Adversa Medicamentosa (RAM): En los estudios clínicos deberán considerarse reacciones adversas medicamentosas, todas las respuestas nocivas y no intencionales a un producto medicinal con cualquier dosis en la 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: RAM es una respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencional y que ocurre a dosis normalmente utilizadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades o para modificación de la función fisiológica.

Representante legal: Son representantes legales de una persona natural, según el Código Civil de Chile en su artículo 43, el padre o la madre, el adoptante y su tutor y curador.

Riesgo mínimo: Es aquel daño o malestar que pudiera ocurrir en la investigación y cuya probabilidad o magnitud no supera aquellos riesgos que comúnmente son encontrados en la vida cotidiana o durante el desempeño de exámenes o pruebas físicas o psicológicas de rutina.

Sujeto de estudio: Individuo que participa en un ensayo clínico, ya sea recibiendo el medicamento/procedimiento en investigación, o bien formando parte del grupo control.

Sujeto fuente: Individuo vivo, cualquiera que sea su estado de salud, o fallecido del que proviene la muestra biológica.

Sujeto vulnerable: Individuo cuya voluntad de participar en un ensayo clínico está indebidamente influenciado por expectativas, justificadas o no, de beneficios asociados con su participación, o bien de sufrir represalias por rehusarse a participar, o por ser subordinados dentro de una estructura jerárquica.

Tratamiento de datos genéticos de carácter personal o de muestras biológicas: Operaciones y procedimientos que permitan la obtención, conservación, utilización y cesión de datos genéticos de carácter personal o muestras biológicas.

Trazabilidad de un material biológico: Capacidad de asociar un material biológico determinado con información registrada referida a cada paso en la cadena de su obtención, así como a lo largo de todo el proceso de investigación.

4. Abreviaturas

| | |
|-------------------|--|
| ANAMED: | Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile. |
| BPC: | Buenas Prácticas Clínicas. |
| BPM: | Buenas Prácticas de Manufactura. |
| BPL: | Buenas Prácticas de Laboratorio. |
| CMEIS: | Comisión Ministerial de Ética de la Investigación en Salud. |
| CIOMS: | Council for International Organizations of Medical Science (El Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas). |
| CEC: | Comité Ético Científico. |
| CRO (OIC): | Contract Research Organization (Organización de Investigación por Contrato). |
| EA: | Evento adverso. |
| EAI: | Evento adverso inesperado. |
| EAS: | Evento adverso serio. |
| FRC, CRF: | Formulario de reporte de caso. |
| FV: | Farmacovigilancia. |
| IAO: | Indicación de Acción Oficial. |
| IAV: | Indicación de Acción Voluntaria. |
| INN: | International Non-proprietary Name (Nombre genérico internacional). |
| ICH: | International Conference on Harmonisation (Conferencia Internacional de Armonización). |
| ISP: | Instituto de Salud Pública de Chile. |
| MINSAL: | Ministerio de Salud. |
| NAI: | Ninguna Acción Indicada en Inspección. |
| OMS: | Organización Mundial de la Salud. |
| OPS: | Organización Panamericana de la Salud. |
| POE: | Procedimiento operativo estándar. |
| RAM: | Reacción Adversa al Medicamento. |

CAPÍTULO II

DE LOS PRINCIPIOS GENERALES

Toda investigación que involucra seres humanos debe ser científica y éticamente válida, y conducida de acuerdo a estándares internacionales en ética de la investigación y a las disposiciones jurídicas vigentes en el país, y deberá respetar los siguientes principios:

1. Principio de Autonomía,
2. Principio de Confidencialidad,
3. Principio de Evaluación independiente,
4. Principio de Seguridad, y
5. Principio de Transparencia.

La realización de cualquier actividad de investigación biomédica comprendida en esta Norma estará sometida a la observancia de las siguientes garantías:

- a) Se asegurará la protección de la dignidad e identidad del ser humano con respecto a cualquier investigación científica en el campo de la biomedicina, garantizándose a toda persona, sin discriminación alguna, el respeto a su integridad y a sus demás derechos y libertades fundamentales.
- b) La salud, el interés y el bienestar del ser humano que participe en una investigación biomédica prevalecerán por encima del interés de la sociedad o de la ciencia.
- c) Las investigaciones a partir de muestras biológicas humanas se realizarán en el marco del respeto a los derechos y libertades fundamentales, con garantías de confidencialidad en el tratamiento de los datos de carácter personal y de las muestras biológicas, en especial en la realización de análisis genéticos. La autorización y desarrollo de cualquier proyecto de investigación sobre seres humanos o su material biológico requerirá el previo informe favorable del Comité Ético Científico acreditado que corresponda.

- d) Se garantizará la libertad de investigación y de producción científica en el ámbito de las ciencias biomédicas.

1. El Proceso de Consentimiento informado y derecho a la información

1.1. Proceso de Consentimiento Informado

- a) Toda persona puede participar en una investigación biomédica siempre y cuando haya prestado previamente su consentimiento libre, expreso y por escrito, una vez recibida la información adecuada, comprensible y suficiente.
- b) La información se proporcionará verbalmente y por escrito, comprenderá la finalidad, importancia, beneficios y riesgos de la investigación.
- c) La información se prestará a las personas con discapacidad física, en condiciones y formatos accesibles apropiados a sus necesidades.
- d) Se otorgará el consentimiento por representación cuando la persona sujeto de estudio esté incapacitada legalmente o de hecho o sea menor de edad, siempre y cuando no existan otras alternativas para la investigación.
- e) Los menores de edad asentirán en función de su edad y madurez, debiendo siempre respetarse su negativa a participar o continuar en ella.
- f) Las personas que participen en una investigación biomédica podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin que ello importe perjuicio alguno de ninguna naturaleza.
- g) Toda persona tiene derecho a ser informada de sus datos genéticos que se obtengan en el curso de una investigación biomédica, según los términos en que manifestó su voluntad. El mismo derecho se reconoce a la persona que haya aportado, con la finalidad indicada, muestras biológicas. No obstante, siempre debe respetarse el derecho de la persona a no ser informada de los datos genéticos resultado de la investigación, derecho que también asiste a los familiares afectados por esa información.

1.2. Derecho a la Información

Deber de informar.

Si la investigación da lugar a información que pueda hacer cambiar el consentimiento o fuere relevante para la salud de los participantes, debe ser puesta a su disposición, lo que se hará efectivo en el marco de la asistencia en curso o, en su defecto, prestando un asesoramiento específico.

Información sobre los resultados.

- a) Una vez concluida la investigación en el centro, el investigador principal remitirá un resumen de la misma al Comité Ético Científico correspondiente.
- b) Los resultados de la investigación se comunicarán a los participantes, siempre que lo soliciten.
- c) Los patrocinadores deberán hacer públicos los resultados globales de la investigación una vez concluida, garantizando la protección de los datos de carácter personal y sin menoscabo de los correspondientes derechos de propiedad intelectual.

2. La protección de datos personales y garantías de confidencialidad

2.1. Protección de Datos

- a) Se garantizará la protección de la intimidad personal y el tratamiento confidencial de los datos personales que resulten de la actividad de investigación biomédica, conforme a lo dispuesto en la ley N° 19.628 sobre Protección de la Vida Privada.

- b) Las mismas garantías serán de aplicación a las muestras biológicas que sean fuente de información de carácter personal.
- c) La cesión de datos de carácter personal a terceros ajenos a la investigación biomédica, requerirá el consentimiento expreso y escrito del interesado, que podrá estar incluido en el mismo documento de consentimiento informado de la investigación.
- d) En el supuesto de que los datos obtenidos del sujeto fuente pudieran revelar información de carácter personal de sus familiares, la cesión a terceros requerirá el consentimiento expreso y escrito de todos los involucrados.
- e) Se prohíbe la utilización de datos relativos a la salud de las personas con fines distintos a aquéllos para los que se prestó el consentimiento.
- f) Si no fuera posible publicar los resultados de una investigación sin identificar a la persona que participó en la misma o que aportó muestras biológicas, tales resultados sólo podrán ser publicados cuando haya mediado el consentimiento previo y expreso de aquélla.

2.2. Límites de los análisis genéticos

- a) Se asegurará la protección de los derechos de las personas en la realización de análisis genéticos y del tratamiento de datos genéticos de carácter personal en el ámbito de la investigación.
- b) En el caso de que la investigación incluya pruebas predictivas de enfermedades genéticas o pruebas que identifiquen al sujeto como portador de un determinado gen(es) responsable(s) de una enfermedad, debe prestarse una asesoría genética.
- c) Nadie será objeto de discriminación alguna a causa de sus características genéticas.

3. La aprobación previa del protocolo por parte de los Comités Ético Científicos

- a) No podrá autorizarse la ejecución de la investigación biomédica sin el previo informe favorable del Comité Ético Científico acreditado que corresponda.
- b) La evaluación deberá ser debidamente fundamentada, y teniendo en cuenta la validez científica y ética del proyecto, y la idoneidad del investigador principal y del equipo investigador.
- c) Toda modificación al protocolo original, no podrá implementarse sin un informe favorable del Comité Ético Científico que lo aprobó originalmente; excepto cuando sea necesario eliminar riesgos inmediatos para la salud de los sujetos o cuando el(los) cambio(s) involucre(n) solo aspectos logísticos o administrativos del estudio (por ejemplo, cambio de monitor(es), números telefónicos), etc.

4. El cumplimiento del principio de seguridad

4.1. Calidad de la investigación biomédica

Cualquier investigación de carácter biomédico deberá estar científicamente justificada, cumplir los criterios de calidad científica generalmente aceptados y realizarse de acuerdo con las obligaciones y estándares profesionales adecuados, bajo la supervisión de un investigador científicamente cualificado.

4.2. Control y seguimiento

- a) La realización de la investigación deberá ajustarse al contenido del proyecto al que se hubiera otorgado la autorización.
- b) Las autoridades sanitarias competentes tendrán en todo momento facultades

inspectoras sobre la investigación, pudiendo tener acceso a las historias clínicas individuales o cualquier otro documento fuente de los sujetos del estudio, para lo que deberán guardar en todo caso su carácter confidencial. La autoridad sanitaria competente procederá a revocar la autorización de uso del producto farmacéutico para fines de la investigación, en los casos en los que no se hayan observado los requisitos que establece esta normativa, la ley N° 20.120, su reglamento, y las demás disposiciones jurídicas vigentes.

4.3. Cuidados por daños

Las personas que hayan sufrido daños como consecuencia de su participación en un proyecto de investigación, deberán recibir los cuidados médicos que correspondan.

4.4. Seguros por Daños y Riesgos

- a) La realización de una investigación en seres humanos que conlleve un riesgo superior al mínimo, calificado por el CEC acreditado que corresponda, requerirá un seguro o garantía financiera que cubra los daños y perjuicios ocasionados por la misma.
- b) Tratándose de un seguro, la compañía aseguradora deberá tener representación en el territorio nacional, y en el caso de garantía financiera, se deberán tomar las provisiones para que se haga efectiva en Chile. Cuando, por cualquier circunstancia, el seguro no cubra enteramente los daños causados, el patrocinador de la investigación y el investigador principal de la misma responderán solidariamente de aquéllos, aunque no medie culpa, incumbiéndoles la carga de la prueba.

5. Principio de Transparencia

5.1. Conflicto de interés

- a) La existencia de conflictos de interés no es una prueba de haber obrado mal. Sin embargo, puede existir un conflicto de interés incluso si no hay ninguna acción indebida como resultado.

- b) Los investigadores y los miembros del CEC acreditado al que se presente el protocolo de investigación deben identificar y tratar los posibles conflictos de interés, en conformidad a lo establecido en el Reglamento de la Ley N° 20.120. Los CEC deben contar con políticas y procedimientos acerca de los conflictos de interés para identificarlos, prevenirlos, notificarlos y tratarlos.



CAPÍTULO III

DE LAS RESPONSABILIDADES DE LOS INVESTIGADORES; PATROCINADORES/OIC Y MONITORES

1. Investigador Principal

1.1. Requisitos del Investigador Principal

- a) Toda investigación científica biomédica deberá ser realizada siempre por profesionales idóneos en la materia objeto de la investigación.
- b) En situaciones especiales, de un investigador principal que posea un título profesional diferente al de médico cirujano o cirujano-dentista, se requerirá de la participación de un médico cirujano o cirujano-dentista que sea responsable del manejo médico de los sujetos participantes.
- c) Tanto el investigador principal como su equipo colaborador deberán acreditar capacitación o entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas, y en Ética de la Investigación, condición que deberá ser evaluada por el CEC al que se presente el protocolo respectivo, antes del inicio de la investigación.

1.2. Responsabilidades del Investigador Principal

- a) El investigador debe tener tiempo suficiente para conducir la investigación de manera apropiada y segura.
- b) El investigador debe contar con un número suficiente de personal calificado e instalaciones adecuadas durante todo el tiempo previsto de ejecución del estudio en el centro respectivo, y para la resolución de eventuales emergencias médicas.
- c) El investigador debe asegurarse de que todo el equipo de investigación esté informado adecuadamente sobre el protocolo, el tratamiento o procedimiento en investigación así como de sus deberes y funciones relacionadas con el estudio.

- d) El investigador puede delegar en cualquier miembro de su equipo sus funciones o tareas, pero no así sus responsabilidades.

1.2.1. Responsabilidades en el cumplimiento del protocolo

- a) El investigador debe conducir el estudio de acuerdo con el protocolo acordado con el patrocinador y que ha contado con la opinión favorable del CEC acreditado que lo ha revisado.
- b) El investigador y el patrocinador deberán firmar el protocolo para validar su acuerdo.
- c) El investigador no deberá implementar ningún cambio o enmienda al protocolo sin previo acuerdo del patrocinador y una revisión previa y opinión favorable del CEC que lo autorizó, excepto cuando sea necesario para eliminar peligro(s) inmediato(s) para los sujetos del estudio o cuando el (los) cambio(s) involucre(n) solo aspectos logísticos o administrativos del mismo (por ejemplo, cambio de monitor(es), cambio de número telefónico). En este último caso, debe comunicarse el cambio, o la enmienda implementada, y las razones de éstas, tan pronto como sea posible, al CEC y al patrocinador.
- d) En el caso de desviaciones al protocolo, el investigador debe comunicar éstas, tan pronto como sea posible, al CEC que lo autorizó.

1.2.2. Responsabilidades para con el Comité Ético Científico

- a) Presentar al CEC, antes de iniciar la ejecución de la investigación, para su evaluación toda la documentación relevante, la que incluye como mínimo:
- el protocolo de estudio,
 - el documento de consentimiento informado,

- procedimientos de reclutamiento de sujetos (por ejemplo, anuncios),
 - cualquier otra información que se le proporcionará a los sujetos,
 - seguro contratado por patrocinador.
- b) Declarar cualquier conflicto de intereses potenciales o aparentes que puedan afectar su investigación.
- c) Informar periódicamente al CEC que autorizó la investigación respecto de la evolución del estudio y de toda nueva documentación relacionada. La frecuencia de los reportes será fijada por el CEC según cada protocolo, no debiendo ser inferior a una vez al año.
- d) Enviar un reporte final del estudio en el centro al CEC, al término del mismo, en un plazo de 30 días hábiles.

1.2.3. Responsabilidades para con el Director del centro

- a) Solicitar la autorización para la ejecución de la investigación.
- b) Presentar toda la documentación financiera de la investigación.
- c) Gestionar el reembolso de todos los costos en que incurra el centro en la ejecución de la investigación.
- d) Gestionar el reembolso de los gastos incurridos por el centro en la resolución de cualquier evento adverso ocurrido durante la investigación.

1.2.4. Atención Médica a los Sujetos del Estudio

- a) El investigador debe gestionar la resolución de todos los problemas médicos (o dentales) directamente relacionados que surjan durante la ejecución del estudio.

- b) El investigador debe gestionar y resolver todo evento adverso en el sujeto participante causado por la investigación, sin que implique para este, el prestador de salud o su institución previsional de salud un desembolso pecuniario.
- c) A pesar de que un sujeto no está obligado a dar razón(es) para retirarse prematuramente de un estudio, el investigador debe hacer un esfuerzo razonable para averiguar el (los) motivo(s), respetando completamente los derechos del sujeto.

1.2.5. Producto(s) en Investigación (cuando corresponda)

- a) El investigador es responsable de la recepción, almacenamiento, contabilidad, dispensación y/o administración del producto en investigación.
- b) Cuando sea requerido, el investigador podrá delegar alguna o todas las funciones sobre el manejo del (de los) producto(s) en investigación a un farmacéutico o a otra persona apropiada que esté bajo la supervisión del investigador.

1.2.6. Consentimiento Informado de los Sujetos del Estudio

Cumplir con la normativa jurídica vigente y de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) para la obtención y documentación del consentimiento informado del sujeto participante. El proceso de consentimiento informado debe quedar registrado en la ficha clínica del sujeto en investigación. El proceso de consentimiento informado deberá constar en un acta firmada por el sujeto en investigación, el investigador principal y el Director del centro, o su delegado. (Ver Anexo N° 1, parágrafo 3)

1.2.7. Registros e Informes

- a) El investigador deberá asegurarse que los datos registrados en los Formularios de Reporte de Casos (FRCs) y en todos los informes requeridos, sean precisos y legibles, y estén completos y actualizados.

- b) Los datos reportados en el FRC que se deriven de los documentos fuente, deberán ser consistentes con los mismos o se deberán explicar las discrepancias.
- c) El Investigador deberá reunir los documentos del estudio según lo especificado en los Documentos Esenciales para la Conducción de un Estudio Clínico (Ver Anexo 1), y según lo estipulado por los requerimientos regulatorios aplicables.

1.2.8. Informe de Seguridad

- a) Todos los Eventos Adversos Serios (EAS) deberán reportarse al patrocinador en un plazo de hasta 48 horas desde que el Investigador toma conocimiento de ellos. El reporte al Director de la Institución y al Comité de Ética debe ser hecho en el mismo plazo de conformidad a lo dispuesto en el artículo 10 bis del Reglamento de la ley N° 20.120.
- b) Los reportes iniciales y de seguimiento deberán identificar a los sujetos del estudio por los números de código único asignados a ellos en lugar de sus nombres, números de identificación personal y/o direcciones.
- c) Los eventos adversos y/o anomalías de laboratorio identificadas en el protocolo como críticas para las evaluaciones de seguridad se deben reportar al patrocinador de acuerdo a los requerimientos del protocolo, y dentro de los períodos de tiempo especificados por el patrocinador.
- d) El investigador deberá proporcionar al patrocinador y al CEC que aprobó la investigación cualquier información adicional que se solicite, en el caso de Eventos Adversos Serios reportados.

1.2.9. Terminación o Suspensión Prematura de un Estudio

- a) Si el estudio se termina o se suspende prematuramente por cualquier razón, el Investigador deberá informar a la brevedad a los sujetos del estudio, y así mismo asegurar su tratamiento y un seguimiento apropiado.

- b) En caso que el investigador suspenda o termine un estudio sin previo acuerdo del patrocinador, deberá informar a la brevedad por escrito al Director del centro, al patrocinador y al CEC que aprobó la investigación.
- c) En caso que el patrocinador suspenda o termine un estudio, deberá informar a la brevedad por escrito al Director del centro, al investigador y al CEC que aprobó la investigación.
- d) En caso que el CEC que aprobó inicialmente la investigación suspenda o termine un estudio, deberá informar a la brevedad por escrito al Director del centro, al patrocinador y al investigador.
- e) El Comité Ético Científico procederá al seguimiento del cumplimiento de lo establecido en el párrafo anterior, debiendo dar cuenta de las incidencias que observe a la autoridad sanitaria competente que dio la autorización para dicha investigación, con el fin de que ésta pueda adoptar las medidas que correspondan, el investigador principal informará al Comité Ético Científico y a la autoridad competente, a través del Patrocinador que dio su conformidad a la investigación, de las razones por las que decida terminar prematuramente cualquier proyecto de investigación.

2. Patrocinador

2.1. Responsabilidades

2.1.1. Propuesta de Protocolo y Diseño del estudio

El patrocinador deberá emplear individuos calificados, en todas las etapas del proceso del estudio, desde el diseño del protocolo, la ejecución, la recolección de datos, el análisis estadístico, y la elaboración de los resultados de la investigación biomédica.

2.1.2. Selección de Expertos Médicos

El patrocinador deberá contar con personal médico calificado para prestar asesoría en los problemas médicos relacionados con el estudio.

2.1.3. Selección del Investigador

El patrocinador es responsable de seleccionar al (a los) investigador(es) idóneo(s) con experiencia y calificación profesional acordes con el nivel de complejidad de la investigación.

2.1.4. El Producto(s) en Investigación (cuando corresponda)

- a) Al planear los estudios, el patrocinador deberá asegurarse de que estén disponibles los datos de seguridad y eficacia de estudios no clínicos y/o estudios clínicos para sustentar la administración de éste en seres humanos, por la vía, a las dosis, durante el período y en la población del estudio que se van a investigar.
- b) El patrocinador deberá actualizar el Manual del Investigador tan pronto como surja información nueva significativa.
- c) El patrocinador es responsable del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura y Buenas Prácticas Clínicas sobre el producto de investigación.
- d) El patrocinador es responsable de suministrar al (a los) investigador(es)/ institución(es) el (los) producto(s) en investigación.
- e) El patrocinador no deberá suministrar el (los) producto(s) en investigación al investigador/institución hasta que el patrocinador obtenga toda la documentación requerida (por ejemplo, opinión favorable del CEC, autorización de uso y disposición del ISP).

2.1.5. Información de Seguridad

- a) El patrocinador es responsable de la evaluación de seguridad del estudio de investigación biomédica.
- b) El patrocinador deberá notificar de inmediato al (a los) investigador(es)/ institución(es) interesado(s) y a la autoridad sanitaria competente, de hallazgos que pudieran afectar de manera adversa la seguridad de los sujetos, tengan impacto en la conducción del estudio o alteren la opinión favorable del CEC para continuar el estudio.
- c) El patrocinador deberá enviar a la(s) autoridad(es) regulatoria(s) todas las actualizaciones y reportes periódicos de seguridad, según lo estipulado por el (los) requerimiento(s) regulatorio(s) aplicable(s)

2.1.7. Terminación o Suspensión Prematura de un Estudio

Si se termina o suspende prematuramente un estudio, el patrocinador deberá informar rápidamente a los investigadores/instituciones y a la autoridad sanitaria competente y de los motivos para tomar dicha decisión. También, el CEC deberá ser informado en forma oportuna.

2.1.8. Aseguramiento de la Calidad y Control de Calidad

- a) El patrocinador es responsable de implementar y mantener sistemas para un aseguramiento de la calidad y control de calidad con Procedimientos Estándar de Operación escritos para asegurar que los estudios sean conducidos y los datos sean generados, documentados (registrados) y reportados en cumplimiento con el protocolo, las BPC y requerimiento(s) regulatorio(s) aplicable(s).
- b) El patrocinador es responsable de asegurar un acuerdo entre todas las partes involucradas para que se garantice el acceso directo a los sitios relacionados con el estudio, datos/documentos fuente e informes, con el objeto de que el

patrocinador pueda realizar un monitoreo y auditoría y las autoridades regulatorias doméstica y extranjeras puedan efectuar una inspección.

- c) El control de calidad deberá aplicarse en cada etapa del manejo de datos para asegurar que éstos sean confiables y que se han procesado correctamente.

2.1.9. Administración del Estudio, Manejo de Datos y Custodia de Registros

El patrocinador es responsable de la correcta administración del estudio, manejo de datos y custodia de registros. La custodia de los documentos de estudio en el centro de investigación es responsabilidad del Investigador Principal.

2.1.10. Asignación de Tareas y Funciones

Antes de iniciar un estudio, el patrocinador debe definir, establecer y asignar todas las tareas y funciones relacionadas con el estudio.

2.1.11. Responsabilidad de otorgar un Seguro/Garantía Financiera a los sujetos participantes.

Sólo se podrá realizar un estudio de investigación biomédica, si previamente, se ha contratado un seguro u otra garantía financiera que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo puedan resultar para el sujeto enrolado. El patrocinador de la investigación biomédica es el responsable de la contratación de dicho seguro. De tratarse de un seguro, la compañía aseguradora deberá tener representación en territorio nacional, y en el caso de una garantía financiera, la misma deberá ser firmada por el patrocinador o su representante con domicilio en Chile.

2.1.12. Otorgar Compensación para los Sujetos participantes

Los sujetos participantes de una investigación podrán recibir una compensación por su participación (transporte, alimentación en el centro, etc.), la cual debe quedar registrada y documentada. Sin embargo, tal pago deberá ser evaluado y aprobado por el Comité Ético Científico acreditado que corresponda.

2.1.13. Financiamiento

Los aspectos financieros del estudio deben estar documentados en un acuerdo entre el patrocinador y el investigador/institución.

2.1.14. Notificación/Sometimiento a la Autoridad(es) Regulatoria

En el caso de estudios clínicos con productos farmacéuticos, el patrocinador deberá presentar una solicitud de autorización a la autoridad sanitaria competente, adjuntando la documentación requerida (Ver Capítulo V), antes del inicio del estudio.

2.1.15. Confirmación de revisión por parte del CEC

El patrocinador deberá obtener, a través del investigador:

- a) Una declaración del CEC de que está organizado y opera de acuerdo a las BPC y a las leyes y regulaciones aplicables.
- b) Opinión favorable del CEC documentada; así como cualquier documento o información que se le entregará al sujeto debidamente aprobada y sellada. Si el CEC condiciona su opinión favorable a algún cambio(s) en cualquier aspecto del estudio, tal como modificación(es) del protocolo, del documento de consentimiento informado y en cualquier información escrita que le será proporcionada a los

sujetos; el patrocinador deberá solicitar al investigador/institución una copia de la(s) modificación(es) realizada(s) y la fecha en que el CEC otorgó su opinión favorable.

- c) El patrocinador deberá obtener del investigador la documentación y las fechas de cualquier re-aprobación /reevaluación con opinión favorable del CEC y de cualquier retiro o suspensión de la opinión favorable.

2.1.16. Acceso a los Registros

- a) El patrocinador deberá requerir que él (los) investigadores/institución(es) permitan el acceso directo a los datos/documentos fuente para el monitoreo, auditorías, revisión del CEC e inspección regulatoria relacionada con el estudio, una vez obtenida la autorización del sujeto.
- b) El patrocinador deberá verificar que cada sujeto haya dado su consentimiento por escrito para que se tenga acceso directo a sus registros médicos originales (datos/documentos fuente). Este consentimiento podrá estar incluido en el Documento de Consentimiento Informado presentado al paciente para incorporarse al estudio.

2.1.17. Información de Seguridad

- a) El patrocinador es responsable de la evaluación de seguridad del medicamento o Dispositivo Médico bajo su patrocinio.
- b) El patrocinador deberá notificar de inmediato al (a los) investigador(es)/ institución(es) interesado(s) y a la autoridad sanitaria competente (Ver capítulo VI), de hallazgos que pudieran afectar de manera adversa la seguridad de los sujetos, tengan impacto en la conducción del estudio o alteren la opinión favorable del CEC que aprobó la investigación para continuar el estudio.
- c) El patrocinador debe reportar inmediatamente al (a los) investigador(es) / institución(es) interesada(s), al (a los) CEC(s), cuando se requiera, y a la Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile, cuando corresponda, de eventos adversos que sean serios, inesperados y relacionados.

2.1.18. Terminación o Suspensión Prematura de un Estudio

Si se termina o suspende prematuramente un estudio, el patrocinador deberá informar a la brevedad posible a los investigadores/instituciones y a la Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile, cuando corresponda, de los motivos para tomar dicha decisión. También, el CEC deberá ser informado en forma oportuna.

3. Monitoreo

3.1. Objetivo

Los objetivos del monitoreo de un estudio son el verificar que:

- a) El investigador garantice la seguridad y el bienestar de los sujetos participantes durante la ejecución del estudio.
- b) Los datos reportados del estudio estén completos, sean precisos y se puedan verificar de los documentos fuente.
- c) La conducción del estudio esté en conformidad con el protocolo/enmienda(s), aprobado(s), con las BPC y con la normativa jurídica vigente.

3.2. Requisitos de los Monitores

- a) Los monitores deben ser entrenados y deberán tener los conocimientos necesarios para monitorizar un estudio.
- b) El entrenamiento de los monitores debe estar documentado y debe incluir como mínimo:
 - Título universitario con competencias necesarias para cumplir estas funciones
 - Un curso de Buenas Prácticas Clínicas validado por la autoridad sanitaria.

3.3. Responsabilidades del Monitor

El (los) monitor(es), en conformidad con los requerimientos del patrocinador, debe(n) asegurarse de que el estudio sea conducido y documentado apropiadamente, realizando las siguientes actividades cuando sean relevantes y necesarias para el estudio y el centro donde se realiza el estudio:

- a) Actuar como la línea principal de comunicación entre el patrocinador y el investigador.
- b) Verificar que el investigador sea calificado y cuente con los recursos adecuados y éstos se mantengan durante el estudio, que las instalaciones, incluyendo el laboratorio, equipo y el personal sean idóneos para conducir de forma segura y apropiada el estudio y se mantengan de esta manera durante el mismo.
- c) En las tareas de verificación del producto de investigación, los procedimientos de Monitoreo y el correspondiente informe de monitoreo, deben seguirse los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas.

4. Incumplimiento de protocolo de investigación, de las BPCs y/o de la normativa jurídica vigente

- a) El incumplimiento con el protocolo, POEs, BPC y/o requerimiento(s) regulatorio(s) aplicable(s) por un investigador/institución o por algún(o) (de los) miembro(s) del personal del patrocinador, deberá conducir a una acción inmediata por parte del patrocinador para asegurar el cumplimiento.
- b) Si el monitoreo, y/o la(s) auditoría(s) identifica(n) incumplimiento serio y/o persistente por parte de un investigador/institución, el patrocinador y/o CEC deberá terminar la participación en el estudio del investigador/institución.
- c) Cuando se termine la participación de un investigador/institución por incumplimiento, el patrocinador deberá notificar dentro de tres días hábiles a la(s) autoridad(es) regulatoria(s) y al CEC correspondiente.

5. Organización de Investigación por Contrato (OIC) (o CRO por sus siglas en inglés)

- a) Un patrocinador puede transferir cualquiera o todas sus tareas y funciones relacionadas con el estudio a una OIC/CRO, pero la responsabilidad final de la calidad e integridad de los datos del estudio siempre recae en el patrocinador. La OIC deberá implementar un aseguramiento de la calidad y un control de calidad.
- b) Se deberá especificar por escrito cualquier tarea y función relacionada con el estudio que sea transferida y asumida por una OIC.
- c) Cualquier tarea y función relacionada con el estudio que no sea específicamente transferida a, y asumida por, una OIC será retenida por el patrocinador.
- d) Todas las referencias que se hacen al patrocinador en estos lineamientos, también aplican para la OIC hasta donde ésta haya asumido las tareas y funciones del patrocinador relacionadas con el estudio.
- e) En el caso en que el patrocinador delegue en la OIC las responsabilidades jurídicas por no tener representante legal en Chile, esta asume todas las responsabilidades resultantes de la investigación de acuerdo al ordenamiento jurídico vigente.

CAPÍTULO IV

DE LA PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS PARTICIPANTES EN UNA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

1. Comité Ético Científico

Toda investigación científica en seres humanos a realizarse en el país sólo podrá llevarse a cabo si cuenta con una revisión e informe favorable de un Comité Ético Científico acreditado por la Autoridad Sanitaria e independiente del equipo de investigación.

Toda investigación científica a realizarse en seres humanos deberá contar con la autorización expresa del o de los directores de los establecimientos dentro de los cuales se efectúe, la que será evacuada dentro del plazo de 10 días hábiles contados desde la evaluación conforme del Comité Ético Científico pertinente.

- a) Los Comités Ético Científicos deberán ser debidamente acreditados por el órgano competente.
- b) El Comité Ético Científico ejercerá, entre otras, las siguientes funciones:
 - Evaluar la idoneidad del investigador principal y la del equipo investigador así como la factibilidad del proyecto.
 - Evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales del proyecto de investigación.
 - Emitir informe de la revisión de la investigación propuesta dentro de los plazos establecidos en el Decreto Supremo N° 114, de 2011, de Salud, que aprobó el Reglamento de la ley N° 20.120.
 - Efectuar el seguimiento de la investigación en los plazos establecidos por el CEC, debiendo efectuarse al menos una vez al año.

- Garantizar que ni el sujeto participante, ni la institución donde se lleva a cabo la investigación incurran en gastos derivados de la misma.
- Suspender la investigación autorizada en los casos en los que no se hayan observado los requisitos necesarios para proteger los derechos y el bienestar de los sujetos participantes de la investigación, que establece la ley 20.120, su Reglamento, esta Normativa y cualquier disposición jurídica vigente.

2. Responsabilidades/Funciones/Atribuciones

2.1. Responsabilidades

La responsabilidad esencial de un CEC es proteger los derechos, seguridad y bienestar de todos los participantes actuales y potenciales de la investigación; teniendo especial atención a los estudios que involucren a personas o grupos vulnerables.

2.2. Funciones

El CEC debe evaluar la investigación propuesta antes de su inicio, así como el desarrollo de los estudios, en intervalos apropiados y como mínimo una vez al año.

2.3. Atribuciones

El CEC tiene autoridad, en relación a una investigación biomédica, para:

- a) Aprobar/rechazar el protocolo, en los plazos señalados por Reglamento de la ley 20.120
- b) Realizar seguimiento del protocolo.

- c) Solicitar modificaciones al protocolo y/o Documento de Consentimiento Informado.
- d) Suspender o terminar un estudio.
- e) Autorizar la publicidad para reclutamiento.
- f) Autorizar o rechazar las modificaciones al protocolo.

2.4. Requisitos para evaluación de investigaciones

- a) Para cumplir sus funciones, el CEC debe recibir y tener disponible toda la documentación relacionada con el estudio, la que debe incluir como mínimo: protocolo, enmiendas al mismo, el o los documentos de consentimiento informado y actualizaciones al mismo, currículum vitae actualizado del investigador, manual del investigador, información sobre compensaciones a los pacientes cuando corresponda, seguro contratado por el patrocinador, así como cualquier otro documento que el CEC pueda necesitar para cumplir con sus responsabilidades.
- b) El CEC podrá dispensar el proceso de consentimiento informado y/o el uso del documento de consentimiento en situaciones excepcionales en determinadas investigaciones y siempre que ello se ajuste a los criterios fijados por el mismo.

CAPÍTULO V

DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS FARMACOLÓGICOS

El Instituto de Salud Pública es la autoridad sanitaria encargada en todo el territorio nacional del control sanitario de los productos farmacéuticos y de velar por el cumplimiento de las disposiciones señaladas en el marco jurídico existente (D.S. N° 3, de 2010, de Salud).

Corresponde al Instituto de Salud Pública, a través de la Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED), autorizar el uso de medicamentos con o sin registro sanitario, con fines de investigación científica y ensayos clínicos previo informe favorable del Comité Ético Científico responsable, de conformidad a lo dispuesto en el Reglamento de la ley N° 20.120.

1. Responsabilidades del Instituto de Salud Pública de Chile (ISP)

El Instituto de Salud Pública de Chile, será la Autoridad Sanitaria responsable de:

- a) Autorizar la fabricación, importación y uso de medicamentos, con o sin registro sanitario, previo informe favorable del CEC acreditado.
- b) Verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas, en los centros de investigación e instalaciones del patrocinador / OIC que estén situados dentro del país.
- c) Verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura para productos farmacéuticos en investigación producidos en el país, y las Buenas Prácticas de Laboratorio en los centros de fabricación nacionales.
- d) Velar por el almacenamiento, manejo, distribución y uso apropiado del medicamento en investigación y que la rotulación sea concordante con lo señalado en esta norma.
- e) Recibir las notificaciones de eventos adversos serios relacionados e inesperados de parte del patrocinador / OIC, y tomar las acciones correspondientes.

- f) Ordenar el retiro del medicamento en investigación del (de los) centro(s) y/o cancelar la autorización emitida por este Instituto de importación o fabricación y uso de dicho medicamento, mediante una causa debidamente fundamentada.
- g) Llevar un registro nacional de las OIC y de los Patrocinadores.
- h) Recibir las notificaciones de incorporación y apertura del centro por parte del patrocinador / OIC.
- l) Recibir las notificaciones de avance del estudio en cada centro, cierre de centro y término de ensayo clínico a nivel nacional e internacional, adjuntando los informes respectivos.

2. Autorización de Importación, Fabricación y Uso de medicamentos en investigación

- a) Toda solicitud de autorización de importación, fabricación y uso del medicamento en investigación será presentada al ISP y debe estar firmada por el patrocinador o por una OIC autorizada por éste mediante la respectiva delegación de funciones. Este documento debe explicitar claramente cuáles son las funciones delegadas y debe estar debidamente legalizado.
- b) Los requisitos exigidos por el ISP están definidos en el Formulario de Solicitud de uso provisional de productos farmacéuticos en estudios clínicos, disponible en la página web del ISP ⁵³.
- c) La aprobación o denegación de la solicitud deberá ser emitida a los 20 días hábiles a partir de la fecha de ingreso de la solicitud con antecedentes completos al ISP, mediante Resolución fundada ⁵⁴.
- d) En forma posterior a la resolución de autorización de importación de productos farmacéuticos en investigación, debe solicitarse a ANAMED la Resolución de

53 Disponible en <http://www.ispch.cl/ensayos-clinicos>, Código 4111035 Formulario de solicitud. Consultada con fecha 18/07/2014.

54 Resolución de Autorización de Importación o Fabricación de Productos Farmacéuticos para un estudio clínico.

Autorización de Uso y Disposición del producto en investigación ⁵⁵ y el Certificado de Destinación Aduanera (CDA).

- e) En caso de medicamentos psicotrópicos o estupefacientes de investigación, sin perjuicio de cumplir los requisitos anteriores, el patrocinador o su representante deberá solicitar al Subdepartamento de Estupefacientes y Psicotrópicos de ANAMED del ISP, en forma posterior a la resolución de autorización de importación, el Certificado de Importación necesario para la internación de los productos autorizados.

2.1. Apelación

En caso de un rechazo a la autorización por parte del ISP, el requirente podrá apelar a esta resolución ⁵⁶ frente al Ministerio de Salud, entidad que tendrá la posibilidad de dar la autorización o confirmar el rechazo.

3. Fabricación nacional

- a) La fabricación nacional de medicamentos no registrados en Chile, para su utilización en el ámbito de un ensayo clínico, únicamente podrá realizarse previa autorización de la Agencia Nacional de Medicamentos del ISP.
- b) En todas las fases de investigación el medicamento proporcionado debe cumplir en su proceso de fabricación con las normas de Buenas Prácticas de Manufactura.
- c) El Sub-Departamento de Inspecciones de ANAMED del ISP emitirá un certificado de Buenas Prácticas de Manufactura para productos de investigación, con un período de vigencia no superior a tres años.

55 Resolución de Autorización de Uso y Disposición de Productos Farmacéuticos para un estudio clínico

56 Resolución de Denegación de Importación o Fabricación de Productos Farmacéuticos para un estudio clínico

4. Modificación de las condiciones de autorización de estudios clínicos

- a) Cualquier modificación en las condiciones autorizadas para un ensayo clínico, no podrá llevarse a efecto sin el previo dictamen favorable de un Comité Ético Científico acreditado y del ISP.
- b) En caso que en el transcurso de la conducción del ensayo clínico se modificara al fabricante(s), se deberá notificar al ISP, adjuntando el certificado de BPM de la(s) planta(s). Si se tratase de un fabricante ubicado fuera del territorio nacional, se solicitará el convenio de fabricación correspondiente debidamente legalizado, y el certificado de BPM.
- c) Si se dieran circunstancias que pudieran poner en peligro la seguridad de los sujetos, el patrocinador y el investigador adoptarán las medidas urgentes oportunas para proteger a los sujetos de cualquier riesgo inmediato. El patrocinador / OIC informará lo antes posible tanto al ISP como a los Comités Ético Científicos implicados en el ensayo de dichas circunstancias y de las medidas adoptadas.
- d) La solicitud de modificación de una resolución de autorización de la importación, fabricación y uso de un medicamento en el marco de un ensayo clínico, deberá presentarse a través del sistema informático en línea de ANAMED por el patrocinador o a quien éste delegue.
- e) Los tipos de modificación y los documentos que se deben adjuntar con la presentación.
- f) La resolución de autorización o denegación de solicitudes de modificaciones⁵⁷ a las condiciones de autorización de la importación, fabricación y uso de un medicamento de investigación clínica, se deberá emitir dentro de un plazo de 15 días hábiles desde la fecha de ingreso de la solicitud al ISP.

57 Resolución de Autorización o Denegación de Modificaciones a las condiciones de autorización de la importación, fabricación y uso de productos farmacéuticos para un estudio clínico

5. Reporte de Informes periódicos y final al ISP

Durante el desarrollo y al concluir la ejecución de un ensayo clínico, el Patrocinador u OIC deberá presentar al ISP, informes periódicos del estado de progreso del(los) centro(s) abierto(s) en Chile, y al terminar, un Informe Final Nacional y posteriormente un Informe Final Internacional, de la siguiente manera:

- a) **Informe Periódico:** Se requiere el envío de cartas de informes periódicos una vez al año, desde la apertura del centro, adjuntando el(los) Informe(s) del Investigador dirigido al CEC respectivo, con la siguiente información: fecha de aprobación del protocolo por el CEC respectivo para el(los) centro(s), fecha de apertura (inicio) del centro, número de sujetos seleccionados, enrolados, aleatorizados, falla de selección y retirados (si aplica), eventos adversos serios ocurridos en el centro, desviaciones/violaciones de protocolo, y cualquier otra información anexa relacionada al producto en investigación (almacenamiento, estabilidad, etiquetado, etc.). Esta información también puede venir incluida en el Informe del Investigador dirigida al CEC respectivo. Cuando la duración del ensayo sea inferior a un año, sólo se notificará al término del estudio el Informe Final Nacional.
- b) **Informe Final Nacional:** Una vez concluida la ejecución del ensayo clínico en el último centro de investigación (cuando el investigador principal envía la carta de cierre del estudio en su centro al CEC respectivo), el Patrocinador u OIC deberá presentar al ISP, el Informe Final Nacional en un plazo máximo de 60 días hábiles, adjuntando copias de las cartas de cierre del estudio del investigador principal dirigidas al CEC respectivo, por cada centro de investigación. Se debe señalar:
 - Fecha de aprobación del protocolo por el CEC respectivo para el(los) centro(s).
 - Fecha de inicio del estudio en cada centro de investigación.
 - Número de sujetos seleccionados, enrolados, aleatorizados, falla de selección y retirados, cuando corresponda.

- Eventos adversos serios presentados.
 - Desviaciones y/o violaciones de protocolo (cuando corresponda).
 - Cantidad total de medicación del estudio importada o fabricada localmente, usada, no usada y destruida o por destruir.
 - Comentarios adicionales.
- c) Informe Final Internacional: Una vez concluida la ejecución del ensayo clínico en todos los centros incluyendo los internacionales, el Patrocinador u OIC deberá presentar al ISP el Informe Final Internacional cuando esté disponible, el cual deberá incluir los resultados finales y las conclusiones del estudio.
- d) En caso de finalización anticipada, en el plazo de 15 días hábiles el patrocinador / OIC remitirá al ISP, un informe que incluya los motivos de ésta, y en su caso las medidas adoptadas en relación con los sujetos participantes en el ensayo clínico.

6. Verificación del cumplimiento de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas

- a) Todo ensayo clínico que se realice en territorio nacional y que use medicamentos con o sin registro sanitario debe ser conducido de acuerdo a las Buenas Prácticas Clínicas y con la Resolución N° 01847 del 23/julio/2012 que Aprueba Guía de Inspección de Estudios Clínicos Farmacológicos elaborado por la Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile.
- b) El ISP, verificará la aplicación de esta normativa, incluida las normas de Buenas Prácticas Clínicas, a través de las correspondientes inspecciones.
- c) Las inspecciones serán llevadas a cabo por inspectores de la Agencia Nacional de Medicamentos del ISP y designados para tal efecto en centros relacionados con la conducción de los estudios clínicos:
- En el centro o centros en los que se lleve a cabo el ensayo clínico.

- En las instalaciones del patrocinador / OIC, en lo que le corresponda.
 - Cualquier otro sitio en que se administre, almacene y/o distribuya el producto en investigación.
- d) Terminada la inspección, los inspectores confeccionarán un acta en el que deberá constar el tipo de revisión y su alcance en términos de los registros específicos que se revisaron, las observaciones, problemas y hallazgos resueltos y no resueltos durante la inspección, el cual deberá ser firmado en tres originales por el Investigador Principal y/o por un Co-Investigador, por el(los) representante(s) del patrocinador y por los inspectores.
- e) Posteriormente se elaborarán un Informe de Inspección y un Oficio Ordinario, que se pondrán a disposición del patrocinador, quién deberá informarle el resultado al investigador. El ISP enviará además un oficio informativo al Comité Ético Científico involucrado, con copia a la Unidad de Bioética del Ministerio de Salud y al Director del centro en que es realizado el ensayo clínico. Los plazos de notificación inicial y al término de la inspección de informes y oficios se encuentran detallados en la Resolución N° 1847 del 23/julio/2012 que Aprueba Guía de Inspección de Estudios Clínicos Farmacológicos elaborado por la Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile.
- f) El resultado de la inspección será comunicado por el ISP al patrocinador (o su representante) a través del oficio ordinario. Los resultados de una Inspección son los siguientes:
- i. Ninguna Acción Indicada (NAI): no se encontraron condiciones o prácticas objetables en el transcurso de la inspección;
 - ii. Indicación de Acción Voluntaria (IAV): se observaron condiciones o prácticas durante la inspección que exigen acciones correctivas por parte del investigador o del patrocinador, pero que no requieren ninguna acción por parte del ISP;

- g) Indicación de Acción Oficial (IAO): se requieren acciones por parte de los Comités Ético Científicos. La naturaleza de los hallazgos que originan esta indicación, se relaciona con problemas graves en la protección de la seguridad y salud de los sujetos del ensayo clínico, abarcando violaciones serias al protocolo del estudio y manejo del producto en investigación, en este último caso se procederá como se señala en el punto 10 de la presente Norma.

7. Verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y de Laboratorio (BPL) en los lugares de fabricación de medicamentos de investigación nacionales

Esta verificación se llevará a cabo por los Inspectores, entrenados para ello, a través del Sub-Departamento de Inspecciones de ANAMED del ISP.

8. Verificar el cumplimiento del adecuado manejo del medicamento en investigación

Esta verificación se realizará mediante inspectores de ANAMED del ISP, velando por el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y del protocolo del estudio clínico autorizado.

8.1. Manejo y almacenamiento en el centro de investigación

- a) El manejo de los medicamentos del ensayo, que incluye el abastecimiento, el control, y la calidad de los medicamentos de la investigación o del placebo o cuando corresponda del comparador, es responsabilidad conjunta del patrocinador y del investigador.
- b) El patrocinador deberá determinar, para el(los) producto(s) en investigación,

los rangos de temperatura, humedad y medidas (por ejemplo, protegido de la luz), tiempos de almacenamiento aceptables, líquidos reconstituyentes y procedimientos y equipos para infusión si lo hubiera. El patrocinador debe informar a todas las partes involucradas (por ejemplo, monitores, investigadores, farmacéuticos, distribuidores) de estas determinaciones.

- c) El(los) producto(s) en investigación deberá(n) envasarse para prevenir su contaminación o deterioro durante su transporte y almacenamiento.
- d) En estudios clínicos, el sistema de codificación para el(los) producto(s) en investigación deberá incluir un mecanismo que permita una rápida identificación del(los) producto(s) en caso de una emergencia médica.
- e) Si se realizan cambios significativos en la formulación del(los) producto(s) de investigación o del (los) producto(s) comparador(es) durante el desarrollo clínico, los resultados de cualquier estudio adicional del (de los) producto(s) formulado(s) (por ejemplo, estabilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad) necesarios para evaluar si estos cambios alterarían significativamente el perfil farmacocinético del producto, deberán estar disponibles antes de utilizar la nueva formulación en estudios clínicos y se deberán notificar al ISP.
- f) La responsabilidad de llevar la contabilidad del(los) producto(s) en investigación recae en el investigador. Cuando sea requerido, el investigador podrá delegar la contabilidad del (de los) producto(s) en investigación, en el centro donde se realiza el estudio, a un químico-farmacéutico o a otro personal calificado que esté bajo la supervisión del investigador.
- g) El investigador y/o el delegado, deberá 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 (de los) medicamento(s) sin visar. Estos registros deben incluir fechas, calidades, números de lote/serie, fechas de caducidad (si aplicara) y los números de código único asignados al (a los) producto(s) en investigación y a los sujetos del estudio.
- h) Los investigadores deben mantener los registros que documenten que se les proporcionó a los sujetos, las dosis especificadas por el protocolo y conciliar

todas las cantidades de producto en investigación que recibió del patrocinador.

- i) El investigador debe asegurarse de que el (los) producto(s) en investigación se use(n) solamente de acuerdo con el protocolo aprobado. El investigador o una persona designada por el investigador debe explicar el uso correcto del(los) producto(s) en investigación a cada sujeto y debe verificar, en intervalos apropiados para el estudio, que cada sujeto esté siguiendo las instrucciones en forma correcta.

8.2. Etiquetado

- a) El etiquetado de los medicamentos en investigación deberá garantizar la protección del sujeto y la trazabilidad, permitir la identificación del producto y el ensayo, y facilitar el uso correcto del medicamento en investigación.
- b) A continuación se señalarán la información mínima a incluir en las etiquetas, salvo que su ausencia esté debidamente justificada.

- Identificación del investigador y patrocinador.
- Nombre comercial o INN del producto farmacéutico o código en caso de enmascaramiento.
- Forma farmacéutica.
- Código del participante.
- Concentración por dosis unitaria, en caso de un estudio abierto.
- Posología o frase “administrar según indicación médica” ó “administrar según indicación de protocolo”.
- Vía de administración.
- Condiciones de almacenamiento.
- Fecha de vencimiento provisorio.
- N° Protocolo.
- Lote o código para identificar el proceso de producción y envasado.

- Prohibida su venta “Sólo para uso en Estudio Clínicos”.
 - “Manténgase fuera del alcance de los niños”, excepto cuando el producto vaya a utilizarse sólo en hospital.
- c) La dirección y teléfono del contacto principal para informar sobre el producto, el ensayo clínico y la decodificación por emergencia no es necesario que se indique en la etiqueta, siempre y cuando al sujeto se le haya dado un prospecto o tarjeta con esos datos y se le haya informado convenientemente de la necesidad de llevarlo siempre consigo, durante el tiempo que dure su participación en el ensayo clínico.
- d) Las instrucciones deben figurar en español. La información, debe aparecer en el envase primario y secundario (excepto cuando el tamaño del envase primario no permite poner toda la información, ejemplo blister o ampolla).
- e) Cuando el envase primario sea en forma de blister o en pequeñas unidades de envasado, como ampollas, donde, por espacio, no pueden figurar los datos mencionados en el punto anterior, debe señalarse la siguiente información mínima:
- Nombre del patrocinador, de la organización de investigación por contrato o del investigador.
 - Vía de administración (puede excluirse en formas farmacéuticas sólidas orales), y en el caso de estudio abiertos, nombre o identificación del producto y concentración o potencia.
 - Número de lote y/o código para identificar el contenido y la operación de envasado.
- f) En caso de ampliación de la fecha de uso, se fijará una etiqueta adicional al medicamento en investigación con la nueva fecha de uso. Se podrá ocultar la fecha de uso anterior pero, por razones de control de calidad, no el número de lote o código original. Este etiquetado adicional debe quedar reflejado en la documentación del ensayo y en los registros de los lotes.
- g) En los estudio de carácter doble ciego, se deberá respetar esta condición, excluyendo en este caso el nombre del producto o cualquiera otra información

que pueda develar el ciego, debidamente justificada. Con este mismo fin, cuando difieran las fechas de caducidad o las condiciones de conservación de los productos en comparación, figurará en las etiquetas la más restrictiva de ellas.

8.3. Suministro

- a) El patrocinador es responsable de suministrar al investigador/institución el(los) producto(s) en investigación.
- b) El patrocinador no deberá suministrar el (los) producto(s) en investigación al investigador hasta la obtención de toda la documentación requerida (aprobación/ opinión favorable del CEC; autorización del ISP; aprobación de Uso y Destinación).
- c) El patrocinador deberá asegurarse de que los procedimientos escritos incluyan instrucciones que el investigador debe seguir para el manejo y, almacenamiento del(los) producto(s) en investigación para el estudio y su documentación. Los procedimientos deben señalar la recepción adecuada y segura, el manejo, almacenamiento, entrega, recolección de producto no usado por los sujetos y la devolución del producto de investigación no usado al patrocinador (o disposición alternativa si fuese autorizada por el patrocinador).

8.4. Código de aleatorización

- a) Deberán establecerse procedimientos para la generación, distribución, manipulación y retención de cualquier código de aleatorización utilizados en el envasado de los productos en investigación, así como los mecanismos de apertura de dicho código. Deben conservarse registros apropiados de los códigos de aleatorización.
- b) El código, junto con la lista de aleatorización, debe permitir una identificación apropiada de los productos, incluyendo cualquier trazabilidad necesaria a los códigos y número de lote de los productos antes de la operación de enmascaramiento. El sistema de codificación debe permitir la determinación sin retardo, en una situación de emergencia, de la identidad del producto del tratamiento actual recibido por el sujeto en forma individual.

8.5. Procesos de asignación aleatoria y apertura del ciego

El investigador debe seguir los procedimientos de asignación aleatoria del estudio, si los hubiera, y deberá asegurarse de que el código solamente se abra en conformidad con el protocolo. Si el estudio es ciego, el investigador debe documentar y explicar en forma expedita al patrocinador cualquier rompimiento prematuro del código (por ejemplo, rompimiento accidental, rompimiento por un evento adverso serio) del producto(s) en investigación.

8.6. Retiros

- a) El patrocinador / OIC junto con el fabricante o importador, si es diferente, deben disponer de procedimientos que permitan recuperar los medicamentos en investigación y documentar esta recuperación. El investigador y el monitor deben tener presente sus obligaciones en el procedimiento de retirada.
- b) El patrocinador / OIC implantará un procedimiento para que puedan identificarse con rapidez los productos enmascarados y garantizará que la identidad del producto enmascarado solo se revele en caso necesario.
- c) El patrocinador debe asegurarse de que el proveedor de un producto de comparación u otra medicación, que vaya a usarse en el ensayo clínico, disponen de un sistema que permita comunicar al patrocinador, la necesidad de la retirada del producto suministrado.

8.7. Devoluciones

- a) Los medicamentos en investigación deben devolverse en condiciones aceptadas y definidas por el patrocinador, especificadas en procedimientos escritos y aprobadas por el personal autorizado del patrocinador o de la entidad encargada de la distribución del producto de investigación.
- b) Los medicamentos en investigación devueltos deben identificarse claramente y

conservarse en una zona específica, adecuadamente controlada. Deben llevarse registros con la relación de los medicamentos devueltos.

8.8. Destrucción

- a) El patrocinador o a quien delegue funciones (OIC) es el responsable de la destrucción de los medicamentos en investigación no utilizados y/o devueltos. Los medicamentos en investigación deben destruirse solo con la autorización previa, por escrito, del patrocinador / OIC en establecimientos autorizados para ello por la SEREMI de Salud correspondiente.
- b) Para cada centro y periodo de ensayo, el patrocinador o el delegado, debe llevar un registro y verificar que se correspondan las cantidades de producto entregadas, utilizadas y recuperadas. Sólo se destruirán los medicamentos en investigación no utilizados y/o devueltos en un determinado centro y periodo cuando se haya investigado, estudiado, explicado convenientemente y aceptado cualquier objeción. Se debe llevar un registro de las operaciones de destrucción, de tal manera que puedan justificarse. El registro quedará en poder del patrocinador / OIC.
- c) Cuando se realice la destrucción de los medicamentos en investigación, se dará al patrocinador un certificado con la fecha de destrucción o recibo de dicha acción. En estos documentos deben quedar claramente identificadas las cantidades reales destruidas permitiendo la trazabilidad de los números de lotes y/o los números de tratamiento asignado a los pacientes.

9. Notificaciones de eventos adversos serios, relacionados e inesperados al ISP

Ver Resolución N° 441 de 13/febrero/2012: “Establece y actualiza el proceso de notificación de eventos adversos ocurridos en ensayos clínicos que se desarrollan en Chile”⁵⁸.

58 Disponible en http://www.ispch.cl/sites/default/files/res_441.pdf. Consultada con fecha 17/07/2014.

10. CANCELACIÓN DE AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN O IMPORTACIÓN Y USO DE MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN/ RETIRO MEDICAMENTO

La autorización de importación/fabricación/uso del medicamento en investigación se suspenderá o revocará, a petición justificada del patrocinador o Comité Ético Científico involucrado, o cuando el ISP se haya formado la convicción mediante una visita inspectiva de que el manejo del medicamento no cumple con lo señalado en las Buenas Prácticas Clínicas y que su administración pone en riesgo la seguridad, bienestar y derechos del paciente.

11. Estudios de Bioequivalencia

Ver Decreto Exento N° 27 de 18/enero/2012: “Aprueba Norma Técnica N° 131 Nominada ‘Norma que define los criterios destinados a establecer la equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile’”⁵⁹.

12. Continuación del tratamiento tras la finalización del ensayo

- a) En el caso de que el tratamiento con el medicamento investigado haya implicado una recuperación, atenuación de la enfermedad o mejoramiento de la calidad de vida del(los) sujeto(s) participante(s) en el estudio, el patrocinador deberá aportar gratuitamente el tratamiento con la droga investigada, sólo para aquellos casos en los que exista riesgo vital del paciente y/o no existan tratamientos disponibles en el mercado para la patología estudiada, ambas circunstancias calificadas por el investigador principal y el Comité Ético Científico. Se deberá proceder en la forma señalada para el uso compasivo.

- b) Se entiende por uso compasivo de medicamentos la utilización en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico de medicamentos en investigación,

59 Disponible en http://www.ispch.cl/ley20285/t_activa/marco_normativo/7c/dec_sup_%20minsal_27_2012.pdf
Consultada con fecha 17/07/2014.

cuando el médico bajo su exclusiva responsabilidad considere indispensable su utilización. Para utilizar un medicamento bajo las condiciones de uso compasivo se requerirá el consentimiento informado del paciente o de su representante legal aprobado por el Comité Ético Científico, un informe clínico en el que el médico justifique la necesidad de dicho tratamiento, la conformidad del director del centro donde se vaya a aplicar el tratamiento y la autorización del ISP ⁶⁰.

ANEXOS A LA PROPUESTA DE NUEVA NORMA TÉCNICA

ANEXO N° 1

1. Manual del Investigador y su contenido mínimo
2. Protocolo y su contenido mínimo
3. Documento de Consentimiento Informado
4. Documentos esenciales y su archivo

60 Tomado de Borrador "Normativa para la realización de estudios clínicos con productos farmacéuticos", ANAMED, versión: 11 de junio de 2012.

1. Manual del Investigador y su contenido mínimo

Este documento debe integrar la información preclínica y clínica, debe ayudar al investigador a anticipar reacciones adversas al medicamento u otros problemas que se puedan desarrollar durante la ejecución del ensayo clínico.

1.1. Nombre Patrocinador

1.2. Nombre del medicamento en investigación (químico, genérico, o código o marca)

1.3. Número de edición

1.4. Fecha

1.5. Declaración de confidencialidad (El manual del investigador es para la información y uso sólo del investigador y su equipo, el CEC y la Autoridad Regulatoria)

1.6. Tabla de contenidos

- a) Página de firmas.
- b) Resumen.
- c) Introducción.

1.7. Propiedades, físico químicas y farmacéuticas y formulación del principio activo

1.8. Estudios no clínicos

- a) Especies.
- b) Número y sexo del animal en cada grupo.
- c) Unidad de dosis.
- d) Intervalo de dosis.
- e) Vía de administración.
- f) Duración de la dosis.
- g) Información de su distribución.
- h) Duración post exposición.

1.9. Resultados sobre:

- a) Naturaleza y frecuencia de los efectos tóxicos o farmacológicos.
- b) Severidad o intensidad.
- c) Tiempo de latencia.
- d) Reversibilidad del efecto.
- e) Duración efecto.
- f) Dosis - respuesta.

1.10. Farmacología no clínica

1.11. Farmacocinética y productos del metabolismo en animales

1.12. Toxicología

- a) Dosis única.
- b) Dosis repetida.
- c) Estudios de carcinogenicidad.
- d) Toxicidad reproductiva, teratogenicidad.
- e) Genotoxicidad (mutagenicidad).

1.13. Efecto en seres humanos

- a) Farmacocinética y productos del metabolismo en seres humanos.
- b) Seguridad y eficacia.
- c) Experiencia de comercialización, cuando corresponda.

1.14. Resumen de la información y guía para el investigador

OB&D
Observatorio de Bioética y Derecho



2. Protocolo y su contenido mínimo

2.1. Información general

- a) Título Protocolo, número, fecha.
- b) Enmienda, número, fecha (si corresponde).
- c) Nombre y dirección del patrocinador / OIC.
- d) Nombre de la persona autorizada para firmar el protocolo y sus enmiendas.
- e) Nombre, título, dirección y número de teléfono del experto médico.
- f) Nombre y título del investigador responsable, dirección y número de teléfono del centro.
- g) Nombre, título, dirección y número de teléfono del médico calificado responsable de las decisiones médicas.
- h) Nombre y dirección de los laboratorios clínicos y otros departamentos técnicos involucrados en el ensayo.

2.2. Información de antecedentes

- a) Nombre y descripción del producto en investigación.
- b) Resumen de hallazgos de estudios preclínicos y clínicos que pueden tener una implicancia para el ensayo clínico.
- c) Resumen del riesgo/beneficio para los sujetos.
- d) Descripción y justificación de la dosis, régimen de administración y duración del tratamiento.
- e) Declaración que el estudio se llevará a cabo de acuerdo a las BPC y los requerimientos regulatorios aplicables.
- f) Descripción de la población a estudiar.
- g) Información sobre literatura y antecedentes relevantes para el estudio y que sirven de respaldo para su realización.

2.3. Objetivo del Protocolo

2.4. Diseño del Ensayo clínico

- a) Objetivo(s) terminal(les) (endpoint) primario(s).
- b) Objetivo(s) (endpoint) secundario(s).
- c) Diagrama esquemático.
- d) Descripción de medidas para reducir el sesgo (aleatorización, cegamiento).
- e) Descripción del tratamiento, posología, forma farmacéutica, empaque, rotulado, y condiciones de almacenamiento del medicamento en investigación.
- f) Duración de la participación de los sujetos, incluyendo el seguimiento.
- g) Descripción de los criterios de discontinuación.
- h) Procedimientos de contabilidad de los medicamentos en investigación, incluyendo el placebo y los comparadores cuando corresponda.
- i) Procedimiento para la mantención de los códigos de randomización y para romper el código.
- j) Identificación de cualquier información que debe ser registrada en el FRC y considerada documento fuente.

2.5. Selección y retiro de los sujetos

- a) Criterio de inclusión.
- b) Criterio de exclusión.
- c) Criterio de retiro de los sujetos participantes.

2.6. Tratamiento

- a) Medicamentos permitidos.
- b) Medicamentos no permitidos.
- c) Procedimientos para monitorear el cumplimiento del tratamiento.

2.7. Evaluación de eficacia

- a) Especificación de los parámetros de eficacia.
- b) Métodos y tiempos para evaluación, registro y análisis de estos parámetros.

2.8. Evaluación de seguridad

- a) Parámetros de seguridad.
- b) Métodos y tiempos para evaluación, registro y análisis de estos parámetros.
- c) Procedimientos para registrar e informar eventos adversos y enfermedades concurrentes.
- d) Tipo y duración de seguimiento de los sujetos en forma posterior a los eventos adversos.

2.9. Estadísticas

- a) Descripción del método estadístico.
- b) Número de sujetos que se pretende enrolar. Justificación del tamaño de muestra, basado en potencia y consideraciones clínicas.

- c) Nivel de significancia.
- d) Criterio para terminar el estudio.
- e) Procedimiento para dar cuenta de datos que faltan, no usados.
- f) Procedimiento para reportar cualquier desviación del plan estadístico original.
- g) Selección de los sujetos a incluir en el análisis.

Las consideraciones estadísticas y el manejo de los datos, incluso el diseño de los formularios de informe de caso deben ser integrados al protocolo. Este formulario debe ser cuidadosamente controlado con las fuentes de los datos, y todos los cambios o correcciones serán documentados y firmados. Los elementos esenciales en la presentación de los resultados incluyen a las comparaciones basales de los grupos de tratamiento, los individuos randomizados reales en el ensayo, y el número de individuos asignados al tratamiento aleatorizado. En la interpretación de los resultados, es primordial que se afirme formalmente que los resultados son significativos únicamente si estos aplican a la hipótesis explícitamente enunciada en el protocolo.

3. Documento de consentimiento informado

Este es el documento que formaliza el proceso de consentimiento informado a través de una acta escrita, otorgada por la persona en que se realizará la investigación o su representante legal o de hecho, en la cual se hace mención explícita al conocimiento que ésta tiene acerca de los aspectos esenciales de la investigación, en especial su finalidad, los beneficios y riesgos potenciales y los procedimientos o tratamientos alternativos. Este documento se compone de la hoja de información escrita y del acta escrita donde la persona presta su voluntad libre de participar en la investigación, una vez leída y explicada la información de la investigación y absuelta las dudas que le suscite.

3.1. La Hoja de Información debería contener al menos los siguientes contenidos

- a) Nombre del investigador principal.
- b) Título de la investigación.
- c) Patrocinante.
- d) Enunciación sobre la investigación y el tipo de intervención.
- e) Información de que la participación es voluntaria y que el sujeto puede negarse a participar o retirarse de ella en cualquier momento, sin que ello importe responsabilidad, sanción o pérdida de beneficio alguno.
- f) Justificación, objetivos y procedimientos del protocolo con su naturaleza, extensión y duración.
- g) Tratamiento propuesto y justificación del uso de placebo, si lo hubiera, junto con sus criterios de utilización.
- h) Riesgos y eventos adversos razonablemente previsibles para el sujeto participante.
- i) Beneficios esperados para el sujeto y la sociedad. Se deberá informar claramente al sujeto en aquellos casos en que no se pretende ningún beneficio clínico específico para él.
- j) Procedimientos o tratamientos alternativos disponibles para el sujeto y sus posibles beneficios y riesgos más importantes.
- k) Garantía de acceso a toda información nueva relevante.
- l) Garantía de protección de la privacidad y respeto de la confidencialidad en el tratamiento de los datos personales con mención de la metodología a usar para ello.

- m) Garantía financiera o seguro para cobertura de eventuales daños ocasionados por la investigación.

3.2. El acta escrita del consentimiento informado debería contener al menos los siguientes contenidos

- a) Enunciado en el que se indica que el sujeto participante presta voluntariamente su consentimiento para participar en la investigación, una vez que ha leído y ha sido informado de los contenidos mencionados en el 3.1, y aclarada sus dudas, guardando siempre el derecho de retirarse de la investigación en cualquier momento sin que ello pueda ocasionarle perjuicio alguno.
- b) Nombre del participante, Rut, firma, y fecha.
- c) Nombre del investigador principal, Rut, firma, y fecha.
- d) Nombre del Director del establecimiento o de su delegado, Rut, firma, fecha, y documento en el que consta la personería o designación en el cargo.
- e) En el caso de investigaciones con menores de edad o adulto incompetente:
 - i. Enunciado en el que se indica que al menor de edad o adulto incompetente se la ha entregado la información adecuada en atención a su capacidad, y que se le han aclarado sus dudas, y que su negativa a participar siempre debe ser respetada.
 - ii. Enunciado en el que se indica que se ha entregado la información al representante legal del menor o el representante de hecho del adulto incompetente.
 - iii. Nombre del representante, Rut, firma, fecha.

4. Documentos esenciales y su archivo

Los documentos esenciales son aquellos que colectiva e individualmente, permiten la evaluación de la conducción de un ensayo clínico y de la calidad de la información generada. Estos documentos sirven para demostrar el cumplimiento del patrocinador / OIC, investigador, monitor con los estándares de las BPC y los requerimientos regulatorios:

- 4.1. Estos documentos son usualmente revisados por auditores independientes del patrocinador / OIC y por la Autoridad Regulatoria como parte del proceso para confirmar la validez de la conducción del protocolo y la integridad de los datos generados.
- 4.2. Los documentos esenciales se dividen en tres partes, según su generación temporal (véase páginas 123 y siguientes).
 - a) Antes de que comience el ensayo clínico.
 - b) Durante la ejecución del ensayo.
 - c) Después de terminado el ensayo clínico.
- 4.3. Se señala el objetivo de cada documento y si debe ser llenado en el centro de investigación o en las instalaciones del patrocinador / OIC o ambas.
- 4.4. Estos archivos maestros deben establecerse al inicio del ensayo clínico, en el centro del investigador y del patrocinador / OIC. El cierre del estudio solo puede efectuarse cuando el monitor ha revisado los archivos en el centro de investigación y en las instalaciones del patrocinador / OIC y confirma que todos los documentos están apropiadamente archivados.
- 4.5. El patrocinador y el investigador conservarán los documentos esenciales de cada ensayo clínico durante al menos cinco años tras la finalización del ensayo, o durante un período más largo si así lo disponen otros requisitos aplicables, como en el caso de que el estudio se presente como base para el registro de un medicamento.

- 4.6. La historia clínica del sujeto del ensayo deberá ser custodiada de tal forma de respetar la confidencialidad de dicha información y conforme al período máximo permitido por el hospital, la institución o la consulta privada, o bien por 15 años desde el término del ensayo clínico en el centro.
- 4.7. Todos los cambios en la titularidad del patrocinador / OIC sobre los datos y documentos deberán documentarse.
- 4.8. El nuevo titular asumirá las responsabilidades de las tareas de archivo y conservación de los datos, ya sea en las dependencias del patrocinador / OIC, y/o en el centro del investigador.
- 4.9. El patrocinador nombrará a la persona de su organización responsable de los archivos del patrocinador y el acceso a los mismos deberá limitarse a las personas designadas.
- 4.10. Los soportes utilizados para conservar los documentos esenciales deberán garantizar que los documentos permanecen completos y legibles durante el período previsto de conservación y que estén a disposición de las autoridades competentes en caso de que los soliciten.
- 4.11. Cualquier modificación de los registros habrá de ser trazable, permitiendo conocer el dato inicial y el corregido, así como la fecha y la firma del autor.

4.2. DOCUMENTOS ESENCIALES

a) Antes de iniciar la Fase Clínica del Estudio

Durante esta fase de planificación se deberán generar los siguientes documentos, los cuales deberán estar en el archivo antes de que se inicie formalmente el estudio.

| N° | Nombre del Documento | Propósito | Localizado en archivo del Investigador/Institución | Localizado en archivo del patrocinador |
|----|---|---|--|--|
| 1 | Manual del Investigador | Documentar que se le ha proporcionado al investigador la información científica relevante y actual sobre el producto de investigación. | ● | ● |
| 2 | Protocolo firmado y Enmiendas, si las hubiera, y copia del Formulario de Reporte de Casos (FRC). | Documentar el acuerdo entre el investigador y el patrocinador con el protocolo/enmienda(s) y FRC. | ● | ● |
| 3 | Información proporcionada a los sujetos del estudio: Formulario de Consentimiento Informado (incluyendo todas las versiones aplicables) Cualquier otra información escrita. Anuncios para el reclutamiento de sujetos (si se utiliza) | Documentar el consentimiento informado. Documentar que los sujetos recibirán información apropiada por escrito (forma y contenido), para apoyar su capacidad, para dar su consentimiento informado. Documentar que las medidas para la incorporación son apropiadas y no son coercitivas. | ● | ● |

| N° | Nombre del Documento | Propósito | Localizado en archivo del Investigador/Institución | Localizado en archivo del patrocinador |
|----|---|---|--|--|
| 4 | Aspectos financieros del estudio | Documentar el acuerdo financiero para el estudio entre el investigador/institución y el patrocinador. | ● | ● |
| 5 | Seguro (cuando sea requerido) | Documentar que habrá una compensación para el/los sujeto(s) en caso de daño relacionado con el estudio. | ● | ● |
| 6 | <p>Acuerdo firmado entre las partes involucradas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Investigador/ institución y Patrocinador ● Investigador/ institución y Organización de Investigación por Contrato (OIC) ● Patrocinador y Organización de Investigación por Contrato (OIC) | Documentar acuerdos. | ● | ● ● (cuando se requiera) ● |

| N° | Nombre del Documento | Propósito | Localizado en archivo del Investigador/Institución | Localizado en archivo del patrocinador |
|----|---|---|--|--|
| 7 | <p>Aprobación/Opinión favorable del Comité Ético Científico (CEC) /Comité de Revisión Institucional (CRI), documentada y fechada de los siguientes documentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protocolo y cualquier enmienda • FRC (si aplica) • Formulario(s) de consentimiento informado • Cualquier otra información escrita que se le vaya a proporcionar al sujeto(s) • Anuncios para el reclutamiento de sujetos (si se usan) • Compensación para el sujeto (si la hubiera) <p>Cualquier otro documento que haya sido aprobado o recibido opinión favorable</p> | <p>Documentar que el estudio ha sido sometido a revisión del CEC/CRI y que fue aprobado/ recibió opinión favorable</p> <p>Identificar el número de versión y la fecha del (los) documento(s).</p> | ● | ● |
| 8 | <p>Composición del Comité Ético Científico (CEC) / Comité de Revisión Institucional (CRI).</p> | <p>Documentar que el CEC/ CRI está constituido de acuerdo a BPC.</p> | ● | ● (cuando se requiriera) |

| N° | Nombre del Documento | Propósito | Localizado en archivo del Investigador/Institución | Localizado en archivo del patrocinador |
|----|--|---|--|--|
| 9 | Autorización/Aprobación/Notificación del Protocolo a la Autoridad Regulatoria. | Documentar que se ha obtenido la autorización/aprobación/notificación apropiada por parte de la Autoridad Regulatoria antes de iniciar el estudio en cumplimiento con el(los) requerimiento(s) regulatorio(s) aplicable(s). | ● | ● (cuando se requiera) |
| 10 | Currículum vitae y otros documentos relevantes que evidencian las aptitudes del(los) investigador(es) y subinvestigador(es). | Documentar las calificaciones y elegibilidad para conducir un estudio y/o supervisar médicamente a los sujetos. | ● | ● |
| 11 | Valores normales/rangos para procedimientos médicos/de laboratorio/técnicas y/o de pruebas incluidas en el protocolo. | Documentar valores y/o rangos normales de las pruebas. | ● | ● |
| 12 | Procedimientos /Pruebas médicas/ de Laboratorio/ Técnicas. ● Certificación o ● Acreditación o ● Control de calidad establecido y/o evaluación de calidad externa u ● Otra validación (si se requiere). | Documentar las calificaciones y elegibilidad para conducir un estudio y/o supervisar médicamente a los sujetos. | ● | ● |

| N° | Nombre del Documento | Propósito | Localizado en archivo del Investigador/Institución | Localizado en archivo del patrocinador |
|----|---|--|--|--|
| 13 | Muestra de la(s) etiqueta(s) adherida(s) al (a los) envase(s) del producto de investigación. | Documentar el cumplimiento con las regulaciones aplicables de etiquetado y que las instrucciones proporcionadas a los sujetos son apropiadas. | ● | ● |
| 14 | Instrucciones para el manejo del (los) producto(s) en investigación y los materiales relacionados con el estudio (si no están incluidas en el Protocolo o en el Manual del investigador). | Documentar las instrucciones necesarias para asegurar un almacenamiento, empaque, entrega y disposición adecuados de los productos en investigación y de los materiales relacionados con el estudio. | ● | ● |
| 15 | Registros de envío del (de los) producto(s) en investigación y materiales relacionados con el estudio. | Documentar las fechas de envío, número de lote y método de embarque del (los) producto(s) en investigación y los materiales relacionados con el estudio. Permite el seguimiento del lote del producto, revisión de las condiciones de embarque y contabilidad. | ● | ● |
| 16 | Certificado(s) de análisis del (de los) producto(s) en investigación. | Documentar la identidad, pureza y potencia del (de los) producto(s) en investigación que se usará(n) en el estudio | | ● |

| N° | Nombre del Documento | Propósito | Localizado en archivo del Investigador/Institución | Localizado en archivo del patrocinador |
|----|--|--|--|--|
| 17 | Procedimientos de decodificación para los estudios ciegos. | Documentar cómo, en caso de una emergencia, se puede revelar la identidad del producto en investigación ciego sin romper el cegamiento del tratamiento de los sujetos que continúan en el estudio. | ● | ● (cuando se requiriera) |
| 18 | Lista Maestra de Aleatorización. | Documentar el método de asignación aleatoria de la población del estudio. | | ● (cuando se requiriera) |
| 19 | Informe de Monitoreo Pre - Estudio. | Documentar que el centro es adecuado para el estudio (puede combinarse con 1.20). | | ● |
| 20 | Informe de Monitoreo de Inicio del Estudio. | Documentar que los procedimientos del estudio han sido revisados con el investigador y con el equipo de investigación (puede combinarse con 1.19). | ● | ● |

b) Durante la Conducción Clínica del Estudio

Además de que los documentos indicados anteriormente se encuentren en el archivo, los siguientes deberán agregarse a los expedientes durante el estudio como evidencia de que toda la información nueva relevante se documenta conforme se va obteniendo.

| N° | Nombre del Documento | Propósito | Localizado en archivo del Investigador/Institución | Localizado en archivo del patrocinador |
|----|--|--|--|--|
| 1 | Actualización del Manual del Investigador. | Documentar que el investigador es notificado de manera oportuna sobre la información relevante, tan pronto como esté disponible. | ● | ● |
| 2 | <p>Cualquier revisión a: protocolo/enmienda(s) y el FRG</p> <ul style="list-style-type: none"> Formulario de Consentimiento Informado Cualquier otra información escrita proporcionada a los sujetos Anuncio para el reclutamiento de sujetos (si se usa) | Documentar las revisiones de estos documentos relacionados con el estudio, que se realicen durante el desarrollo del mismo. | ● | ● |

| N° | Nombre del Documento | Propósito | Localizado en archivo del Investigador/Institución | Localizado en archivo del patrocinador |
|----|--|--|--|--|
| 3 | <p>Aprobación/Opinión Favorable del Comité Ético Científico (CEC) /Comité de Revisión Institucional (CRI) de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enmienda(s) al protocolo • Revisión(es) de Formulario de Consentimiento Informado • Cualquier otra información a ser provista los sujetos • Avisos de reclutamiento de sujetos (si se usa) • Cualquier otro documento que haya sido aprobado/ recibido opinión favorable. • Revisión continua del estudio (cuando se requiera). | <p>Documentar que la(s) enmienda(s) y/o revisión(es) ha(n) sido revisada(s) por el CEC/ CRI dando su aprobación/opinión favorable.</p> <p>Identificar el número de versión y la fecha del(los) documento(s).</p> | ● | ● |
| 4 | <p>Autorización/Aprobación/ Notificación a la Autoridad Regulatoria, cuando se requiera, de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enmienda(s) al protocolo y otros documentos | <p>Documentar el cumplimiento con los requerimientos regulatorios aplicables.</p> | ● (cuando se requiera) | ● |

| N° | Nombre del Documento | Propósito | Localizado en archivo del Investigador/Institución | Localizado en archivo del patrocinador |
|----|--|---|--|--|
| 5 | Currículum vitae de nuevo(s) investigador(es) y/o subinvestigador(es). | Documentar las calificaciones y elegibilidad para conducir un estudio y/o supervisar médicamente a los sujetos. | ● | ● |
| 6 | Actualización de los valores/ rangos normales para procedimientos técnicos/ pruebas médicas/de laboratorio incluidas en el protocolo. | Documentar valores y/o rangos normales que han sido revisados durante el estudio. | ● | ● |
| 7 | Actualización de los procedimientos técnicos/ pruebas médicas/de laboratorio <ul style="list-style-type: none"> ● Certificación o ● Acreditación o ● Control de calidad establecido y/o evaluación de calidad externa u ● Otra validación (si se requiere) | Documentar que las pruebas continúan siendo adecuadas durante el período del estudio. | ● | ● |

| N° | Nombre del Documento | Propósito | Localizado en archivo del Investigador/Institución | Localizado en archivo del patrocinador |
|----|--|--|--|--|
| 8 | Documentación del envío del (de los) producto(s) en investigación y de los materiales relacionados con el estudio | | ● | ● |
| 9 | Certificado(s) de análisis de nuevos lotes del producto(s) en investigación | | | ● |
| 10 | Informes de Visitas de Monitoreo. | Documentar las visitas al lugar del estudio y los hallazgos por parte del monitor. | | ● |
| 11 | Comunicaciones relevantes que no sean de las visitas al centro del estudio: <ul style="list-style-type: none"> ● Cartas ● Notas de Juntas ● Notas de llamadas telefónicas | Documentar cualquier acuerdo o discusión significativa relacionada con la administración del estudio, violaciones al protocolo, conducción del estudio, reporte de eventos adversos. | ● | ● |

| N° | Nombre del Documento | Propósito | Localizado en archivo del Investigador/Institución | Localizado en archivo del patrocinador |
|----|--|---|--|--|
| 12 | Formularios de Consentimiento Informado firmados. | Documentar que el consentimiento se ha obtenido de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas y el protocolo, y que ha sido fechado antes de la participación de cada sujeto en el estudio. Documentar también el permiso de acceso directo. | ● | |
| 13 | Documentos Fuentes. | Documentar la existencia del sujeto y comprobar la integridad de los datos recolectados en el estudio. Incluir los documentos originales relacionados con el estudio, con el tratamiento médico y con los antecedentes del sujeto. | ● | ● |
| 14 | Formularios de Reporte de Caso (FRC) firmados, fechados y llenados. | Documentar que el investigador o miembro autorizado del grupo del investigador confirma las observaciones registradas. | | |
| 15 | Documentación de las correcciones del FRC | Documentar los cambios/añadidas o correcciones hechas al FRC después de haber registrado los datos iniciales. | ● (copia) | ● (original) |
| 16 | Notificación del investigador al patrocinador sobre los eventos adversos serios e informes relacionados. | Notificación del investigador al patrocinador sobre eventos adversos serios e informes relacionados acorde a Anexo 1, Título III, punto 2. | ● | ● |

| N° | Nombre del Documento | Propósito | Localizado en archivo del Investigador/Institución | Localizado en archivo del patrocinador |
|----|---|--|--|--|
| 17 | Notificación del patrocinador y/o investigador, cuando sea el caso, a la Autoridad Regulatoria y al Comité de Ético Científico (CEC) /Comité de Revisión Institucional sobre reacciones adversas medicamentosas y serias inesperadas y sobre otra información de seguridad. | Notificación del patrocinador y/o investigador, cuando sea el caso, a la Autoridad Regulatoria y al Comité Ético Científico (CEC) /Comité de Revisión Institucional sobre reacciones adversas medicamentosas serias inesperadas acorde a Título III, punto 10 y Anexo 1, Título II, punto 2 y sobre otra información de seguridad acorde a Título III, punto 10. | ● (cuando se requiera) | ● |
| 18 | Notificación del patrocinador a los investigadores sobre información de seguridad. | Notificación del patrocinador a los investigadores sobre información de seguridad acorde a Título III, punto 10. | ● | ● |
| 19 | Informes parciales o anuales al CEC/CRI y a la Autoridad. | Informes parciales o anuales proporcionados al CEC/CRI acorde a punto Anexo 1, Título II, punto 1 y a la Autoridad de conformidad con Anexo 1, Título IV. | ● | ● (cuando se requiera) |
| 20 | Lista de Selección de Sujetos. | Documentar la identificación de los sujetos que fueron incluidos en la selección pre-tratamiento. | ● | ● (cuando se requiera) |

| N° | Nombre del Documento | Propósito | Localizado en archivo del Investigador/Institución | Localizado en archivo del patrocinador |
|----|---|--|--|--|
| 21 | Lista de Códigos de Identificación de Sujetos. | VVV | ● | |
| 22 | Lista de Inclusión de Sujetos. | Documentar la inclusión cronológica de los sujetos por número del estudio. | ● | |
| 23 | Contabilidad del(los) Producto(s) de Investigación en el lugar donde se realiza el estudio. | Documentar que el(los) producto(s) en investigación ha(n) sido utilizado(s) de acuerdo al protocolo. | ● | ● |
| 24 | Hoja de Firmas. | Documentar firmas e iniciales de todas las personas autorizadas para registrar datos y/o correcciones en los FRCs. | ● | ● |
| 25 | Registro de líquidos corporales/muestras de tejido (si las hubiera) retenidos. | Documentar la localización e identificación de las muestras retenidas en caso que sea necesario repetir las pruebas. | ● | ● |

c) Después de completar o terminar el estudio.

Después de completar o terminar el estudio, todos los documentos identificados en las secciones anteriores deberán estar en el expediente junto con:

| N° | Nombre del Documento | Propósito | Localizado en archivo del Investigador/Institución | Localizado en archivo del patrocinador |
|----|--|--|--|--|
| 1 | Contabilidad del (de los) Producto(s) en Investigación en el centro donde se realiza el estudio. | Documentar que el (los) producto(s) en investigación se ha(n) utilizado de acuerdo con el protocolo. Documentar la contabilidad final del (de los) producto(s) en investigación recibido(s) en el centro del estudio, entregado(s) a los sujetos. | ● | ● |
| 2 | Documentación de destrucción del Producto(s) en Investigación. | Documentar la destrucción de los productos de investigación no utilizados por el patrocinador o en el centro del estudio. | ● (si se destruyen en el centro del estudio) | ● |
| 3 | Lista completa de Códigos de Identificación de los Sujetos. | Permitir la identificación de los sujetos incluidos en el estudio en caso que se requiera dar seguimiento. La lista deberá conservarse de manera confidencial y durante el tiempo acordado. | ● | |

| N° | Nombre del Documento | Propósito | Localizado en archivo del Investigador/Institución | Localizado en archivo del patrocinador |
|----|--|--|--|--|
| 4 | Certificado de Auditoría (si lo hubiera). | Documentar que se realizó una auditoría. | | ● |
| 5 | Informe Final de Monitoreo de cierre del estudio. | Documentar que todas las actividades requeridas para el cierre del estudio se han completado y que las copias de los documentos esenciales se encuentran en los archivos apropiados. | | ● |
| 6 | Asignación de tratamiento y documentación de decodificación. | Regreso al patrocinador para documentar cualquier decodificación que pudiera haber ocurrido. | | ● |
| 7 | Informe final del investigador al CEC/ CRI cuando se requiera y, cuando aplique, a la Autoridad Regulatoria. | Documentar la terminación del estudio. | ● | ● |
| 8 | Informe del Estudio Clínico. | Documentar los resultados e interpretación del estudio. | ● (si es aplicable) | ● |



OB&D

Observatorio de Bioética y Derecho

