

# REGULACION ENSAYOS CLÍNICOS FARMACOLÓGICOS



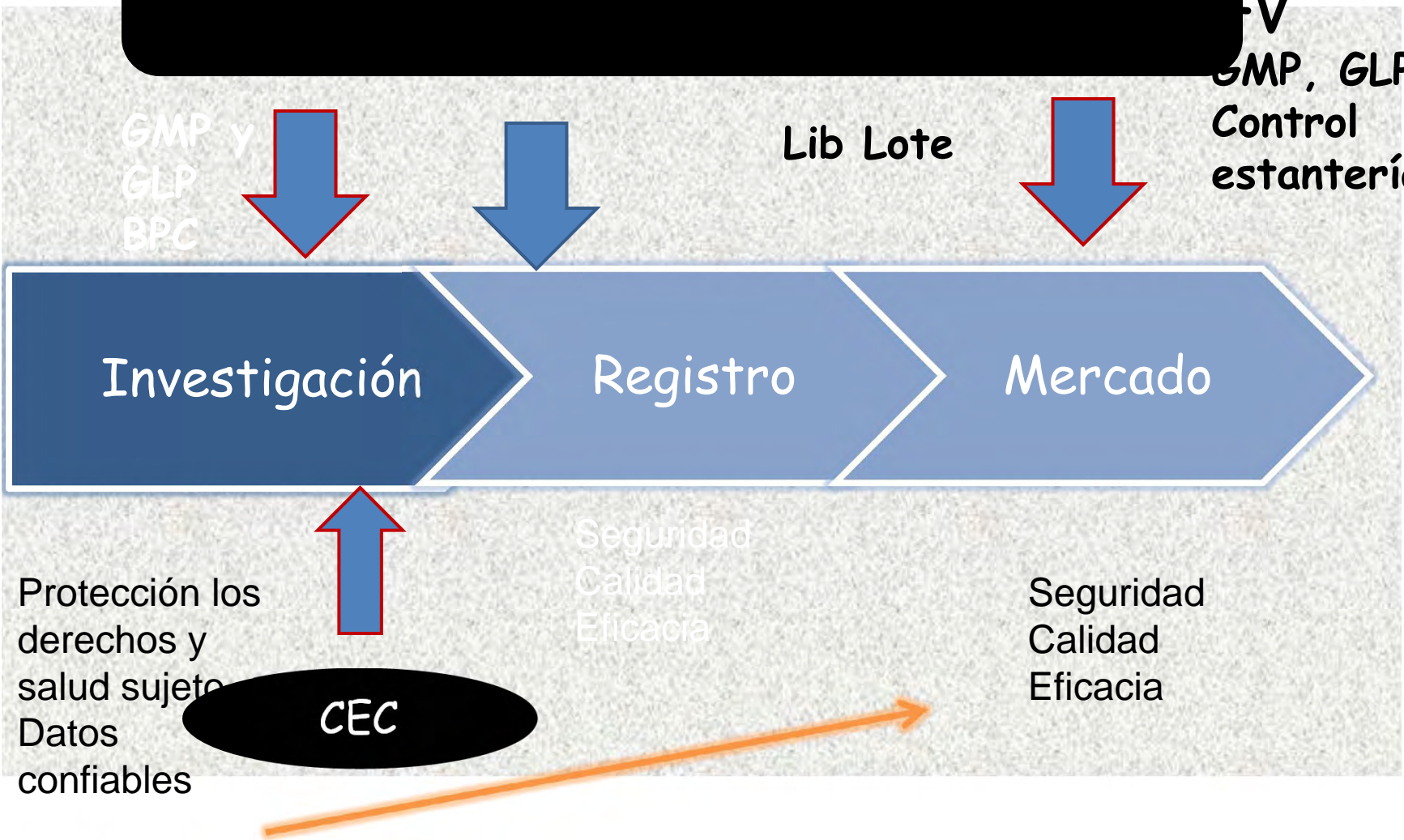
Instituto de  
Salud Pública  
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

Q.F. Helen Rosenbluth PhD  
Jefe Subdepartamento de Registro  
Agencia Nacional de Medicamentos  
ANAMED  
Instituto de Salud Pública de Chile  
-Noviembre-2012



# ANAMED

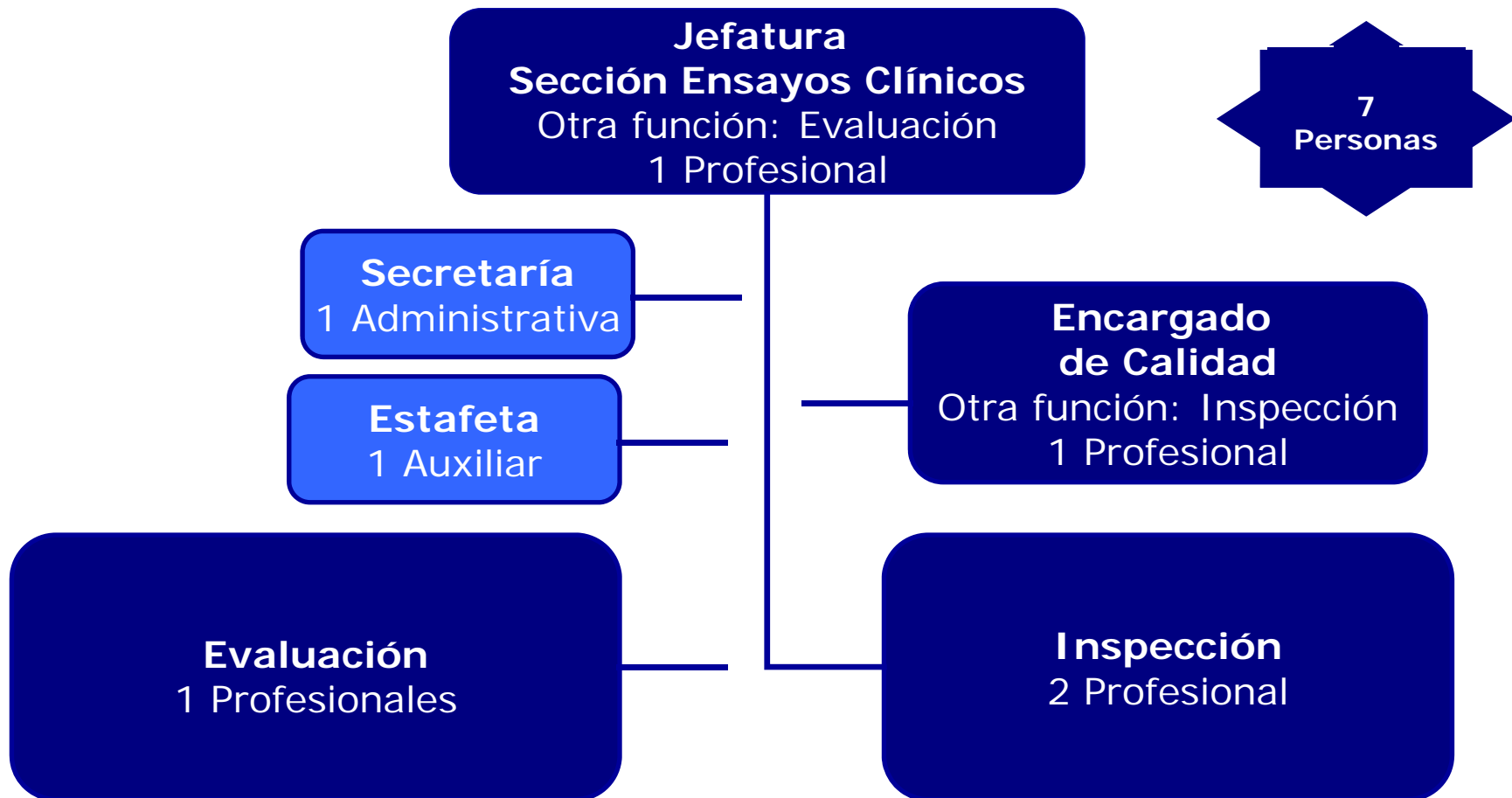


# Etapas desarrollo de un medicamento



**Fig. 1. Etapas del desarrollo de un medicamento y aplicación de Buenas Prácticas.**

# SECCIÓN ESTUDIOS CLÍNICOS





## Legal y Normativa

- Código Sanitario, Decreto con fuerza de ley N° 725, 1967)
- Decreto Supremo N° 3/2010 (Aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano)
- Ley 20120/2001 (Sobre la Investigación Científica en el Ser Humano, su Genoma y Prohíbe la Clonación Humana)
- Decreto 114/2010 (Reglamento de la Ley N° 20120)
- Norma Técnica N° 57 /2001
- Resolución ISP. N° 1553/2012
- Circular ISP. N° 4/2009
- Resolución ISP. N° 441/2012
- Resolución ISP. N° 1847/2012 (Guía Inspección de EC)





# Internacional

*Estudios Clínicos. Estos estudios tienen que ser realizados de acuerdo con las llamadas Buenas Prácticas Clínicas (Good Clinical Practice o GCP en inglés) respetando los principios de la Declaración de Helsinki elaborada durante la Asamblea del Congreso Médico Mundial, Helsinki, Finlandia en 1964, y reactualizada periódicamente con el objetivo básico de proteger a los pacientes. Estos principios reconocidos y exigidos por el Congreso Internacional de Armonización (ICH*





## Funciones ANAMED

- Autorizar el uso provisional de medicamentos en investigación clínica.
- 1) Sin registro sanitario
- 2) Con registro sanitario para ser usado de manera diferente a la autoriza

Inspección de  
Buenas Prácticas  
Clínicas

# BPC



## Buenas Prácticas Clínicas

Es un estándar de calidad ético y científico para diseñar, conducir, registrar, reportar estudios que envuelven la participación de seres humanos

El cumplimiento de estas normas proveen la seguridad pública que los derechos, la dignidad, la seguridad y el bienestar de las personas están protegidos, consistentemente con los principios que se originan en la Declaración de Helsinki y que los datos de los estudios son creíbles





# Regulación EC Inicio



# Durante el Desarrollo



Se desarrolla de acuerdo a los principios de BPC?

Existe un registro de las actividades, estan documentadas, de tal forma que se puede tener su trazabilidad?

Existe un sistema de FV adecuada ?





# Final del Estudio

Han sido notificadas ( incluyendo la finalización anticipada)

CEC

ARN

Patrocinador/ CRO



# Inspección



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





# Guía de BPC

## Resolución N° 1847 del 23/07/2012: "Aprueba Guía de Inspección de Estudios Clínicos Farmacológicos elaborado por el Departamento Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile".



1847/2012

APRUEBA GUÍA DE INSPECCIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS FARMACOLÓGICOS ELABORADO POR EL DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS DEL INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE.

RESOLUCIÓN EXENTA N° \_\_\_\_\_

SANTIAGO, 23.07.2012 001847

VISTOS: la Providencia N° 1902, del 18 de julio de 2012, de la Jefa (S) Asesoría Jurídica, Providencia N° 3836, de fecha 13 de julio de 2012, del Jefe de Gabinete (S) y Memorando N° 691, del 22 de julio de 2012, de la Jefa Depto. Agencia Nacional de Medicamentos; la Guía de Inspección de Estudios Clínicos Farmacológicos, elaborada por el Depto. Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile; y TENDIDO PRESENTE lo dispuesto en los artículos 60 y 63 letters a), b) y f) del Decreto con Fuerza de Ley 1.2006, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del Decreto Ley 2.763, de 1970, y de las Leyes 18.933 y 18.449; la Resolución N° 1600, del año 2006, de la Contraloría General de la República; los artículos 8, 10 letra a) del Decreto Supremo 1.222, de 1996, y considerando lo dispuesto en el artículo 9 del Decreto Supremo N° 1.222, antes mencionado, en relación con la Resolución N° 172, de 10 de julio de 2011, de este Instituto, que nombra a Sra. Paula Páez Méndez en el cargo de Jefa del Departamento Laboratorio Bionéutico Nacional y de Referencia, sector del Departamento de Laboratorio de Salud.

### CONSIDERANDO:

- 1.- Que con fecha 12 de julio de 2012, el Departamento Agencia Nacional de Medicamentos de este Instituto ha elaborado una Guía de Inspección de estudios clínicos farmacológicos, que tiene como objetivo describir los procedimientos a seguir en la inspección de ensayos clínicos farmacológicos comprendidos en el ámbito de competencia de dicho Departamento, para verificar el cumplimiento de los requisitos existentes y las buenas prácticas clínicas en los Centros donde estos se realizan.
- 2.- Que este procedimiento será un aporte importante al trabajo que se desarrolla en dicho Departamento, que permitirá ejercer un debido control de los procesos y un trabajo ordenado y coordinado para asegurar el funcionamiento del Departamento antes citado.
- 3.- Que es necesario que este procedimiento sea aprobado administrativamente por esta Institución, por lo que dicto la siguiente:

11. Ley 20.120 Sobre la Investigación Científica en el Sector Humano, su Gestión, y Prohibe la Obstrucción Mutua. 7 de Septiembre de 2006. Ministerio de Salud de Chile.
12. Ley 18.628 Protección de datos de carácter personal. 18 de Agosto de 1998 (última modificación Ley 20.827 del 13 de Junio de 2002. Ministerio Secretaría General de la Presidencia de Chile.
13. Ley 19.888 Establece bases de los procedimientos administrativos que rigen los actos de los órganos de la Administración del Estado. 22 de Mayo de 2002. Ministerio Secretaría General de la Presidencia de Chile.
14. Norma Técnica N° 57. Aplicación de la aplicación de ensayos clínicos que utilizan productos farmacéuticos en seres humanos. 4 de Junio de 2001. Ministerio de Salud de Chile.
15. Real Decreto 223/2004 de 4 de Febrero por el que se Regulan los Ensayos Clínicos con Medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, España.
16. Reglamento de la Ley N° 20.120/2011.
17. Resolución Exenta Refundida 224/2011. Crea el Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, Determina su Estructura Interna y Designa Facultades y Establece Orden de Subordinación que aplica Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, Instituto de Salud Pública de Chile.
18. Resolución Exenta Refundida 335/2011. Determina la estructura orgánica del Instituto de Salud Pública de Chile. Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, Instituto de Salud Pública de Chile.
19. Resolución 441/2012. Establece y actualiza el proceso de notificación de eventos adversos ocurridos en ensayos clínicos que se desarrollan en Chile.
20. Resolución de Ensayos Clínicos: Una guía para el Comité de Ética, marzo de 2010. Dr. Juan PE Karberg.
21. Guía de Farmacología Clínica para la República Argentina. Primera edición, 2007. Dra de Jorjani.

Señales y comunicaciones.

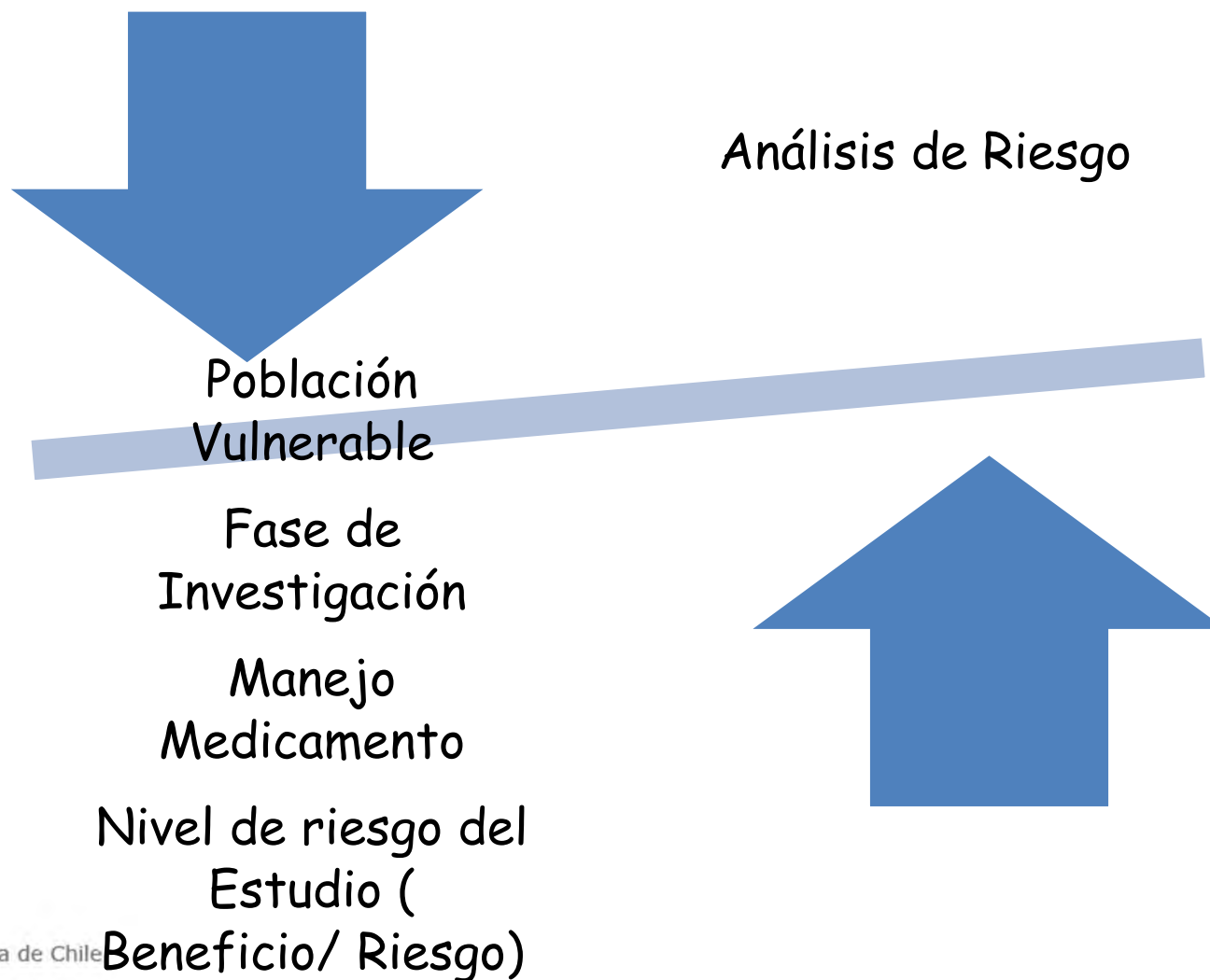


1847/2012

DISTRIBUCIÓN  
- Jefe Agencia Nacional de Medicamentos  
- Jefe Depto.  
- Asesoría Jurídica  
- Oficina de Planificación



# Selección del Estudio Programación Anual





# Selección Sitio



# Notificación de la Inspección

Santiago, 04 de Enero de 2012



**Patrocinador / Representante:** GlaxoSmithKline Chile Farmacéutica Ltda.

**Centro:** Centro de Estudios Oncológicos de Santiago

**Ciudad/País:** Santiago/Chile

**De:** Inspección - Sección Estudios Clínicos

---

Mediante esta comunicación, informo a usted del inicio de Visita Inspectiva Ordinaria, Resolución RW Nº 2360 del 23/febrero/2011, a realizarse los días 17 y 18 de Enero de 2012, a partir de las 09:00 hrs.

Agradeceremos arbitrar las medidas administrativas para obtener la documentación de acuerdo a los siguientes requerimientos:

**Título:** "Estudio Fase II, aleatorizado, multicéntrico para evaluar Lapatinib en combinación con Vinorelbina o Capecitabina en mujeres con cáncer de mama metastásico que sobreexpresa ErbB-2" **Protocolo Nº: LAP112620**


**Investigador Principal:** Dr. Alejandro Majlis

Archivos que contengan:

- 1.- Protocolo:
  - 1.1 Todas las versiones (inglés y español).
  - 1.2 Enmiendas.
- 2.- Manual (Brochure) del investigador, todas las versiones (inglés y español).
- 3.- Formulario de Consentimiento Informado, todas sus versiones.
- 4.- Declaraciones firmadas del investigador principal, subinvestigador y coordinador del estudio, sobre pautas éticas y regulaciones aplicables.
- 5.- Lista de delegación de funciones, actualizada.
- 6.- Currículum Vitae y certificado de título profesional y/o especialidad del equipo de investigación.
- 7.- Constancia, contenido y responsable de entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas, del investigador principal, subinvestigador y coordinador del estudio.
- 8.- Autorización del Director del centro.
- 9.- Aprobaciones por parte del Comité de Ética:
  - 9.1 Protocolo.
  - 9.2 Enmiendas al protocolo.
  - 9.3 Formularios de Consentimiento Informado.
  - 9.4 Listado de miembros participantes del Comité de Ética.
- 10.- Comunicaciones con Comité de Ética:
  - 10.1 Modificaciones de lista de miembros.
  - 10.2 Correspondencia.
  - 10.3 Informes parciales.





- 
- 10.4** Eventos Adversos Serios
  - 10.5** Cartas de seguridad (inglés y español).
  - 10.6** Otras informaciones enviadas.
  - 11.-** Laboratorio:
    - 11.1** Valores normales de exámenes de laboratorio, firmados por el responsable.
    - 11.2** Procedimientos de laboratorio.
    - 11.3** Certificación de calidad del laboratorio.
    - 11.4** Certificados de adquisición, mantención y/o calibración de equipos.
  - 12.-** Producto en Investigación:
    - 12.1** Manejo del producto en investigación.
    - 12.2** Constancia y contenido de entrenamiento de equipo a cargo.
    - 12.3** Certificado de retiro.
    - 12.4** Parámetros de almacenamiento.
    - 12.5** Contabilidad.
  - 13.-** Plan de monitoreo, o documento que indique frecuencia y aspectos a revisar en las visitas de monitoreo.
  - 14.-** Currículum vitae y certificado de título profesional de monitor clínico.
  - 15.-** Visita de inicio
    - 15.1** Reporte de visita de inicio, asistencia y entrenamientos realizados.
  - 16.-** Patrocinador:
    - 16.1** Correspondencia.
    - 16.2** Informes de monitoreo.
    - 16.3** Cartas de seguimiento a visita de monitoreo.
    - 16.4** Cartas de seguridad.
  - 17.-** Reporte de Evento Adverso Serio (EAS):
    - 17.1** Del investigador al patrocinador.
    - 17.2** Del investigador al Comité de Ética.
    - 17.3** Constancia de reporte del patrocinador a la autoridad regulatoria (Instituto de Salud Pública).
  - 18.-** Listado de sujetos:
    - 18.1** Seleccionados
    - 18.2** Enrolados
    - 18.3** Aleatorizados
    - 18.4** Retirados
  - 19.-** Formulario de Reporte de Casos.
  - 20.-** Historias clínicas de sujetos enrolados.
  - 21.-** Otros.

Ante cualquier duda, contactar a esta Sección.

Atte.

Dr. Ricardo González V.  
Jefe(s) Sección Estudios Clínicos





# Durante Inspección

## Verificación cumplimiento BPC

- Protocolo
- Proceso de consentimiento informado
- Responsabilidades del investigador y su equipo
- Responsabilidades del monitor
- Responsabilidades del Patrocinador/ CRO
- Medicamento
- Manejo de la Farmacovigilancia
- Laboratorios



# Clasificación



**Hallazgos Leves:** Son hallazgos de tipo administrativo, dependiendo de la documentación inspeccionada.

**Hallazgos Moderados:** Involucran problemas en el manejo (almacenamiento, contabilidad, dispensación) de la medicación del estudio, desviaciones de protocolo, entre otros; que no afecten la seguridad e integridad de los sujetos en investigación.

**Hallazgos Graves:** Se relacionan con faltas serias del investigador o equipo del centro, en el manejo del producto en investigación, violaciones importantes del protocolo, proceso de consentimiento informado, entre otros; que afecten la salud y/o seguridad de los sujetos del ensayo clínico.





# Inspección - Estadísticas

- **146 centros de investigación inspeccionados,** desde el año 2008 a Noviembre/2012.





# Hallazgos

## Medicamento

- **No presentan documentación de contabilidad y certificados de retiro de los frascos de producto de investigación vacíos, utilizados por los sujetos.**
- Formulario diseñado para la contabilidad del producto de investigación no permite determinar la cantidad utilizada en cada centro.
- Personal no entrenado en la administración y manejo del medicamento.
- Si registro de control de T° de almacenamiento del producto de investigación en el centro.





# Hallazgos

## Protocolo

- **En estudio doble ciego, investigador principal realizó apertura del ciego para gran parte de los sujetos participantes del estudio, sin ser comunicado al Comité de Ética.**
- Protocolo presente en el centro no se encuentra firmado por investigador principal y no corresponde a la versión aprobada por el Comité de Ética.
- En el centro no se encuentran las versiones actualizadas del protocolo, manual del investigador y formulario de consentimiento informado.



# Hallazgos

## Protección de los derechos y salud de los pacientes

- No hay procedimientos escritos sobre emergencias médicas.
- **En estudio con menores de edad, formulario de consentimiento informado se encuentra firmado por investigador principal, sin embargo no se encuentra firmado por madre, padre o representante legal de sujeto.**
- En fichas clínicas, no es registrada la revisión de los criterios de inclusión y exclusión de los sujetos, según el protocolo, por investigador principal.
- **Los formularios de consentimientos informados firmados, corresponden a copias no autorizadas por el Comité de Ética del Servicio de Salud respectivo.**



# Hallazgos

## Investigador

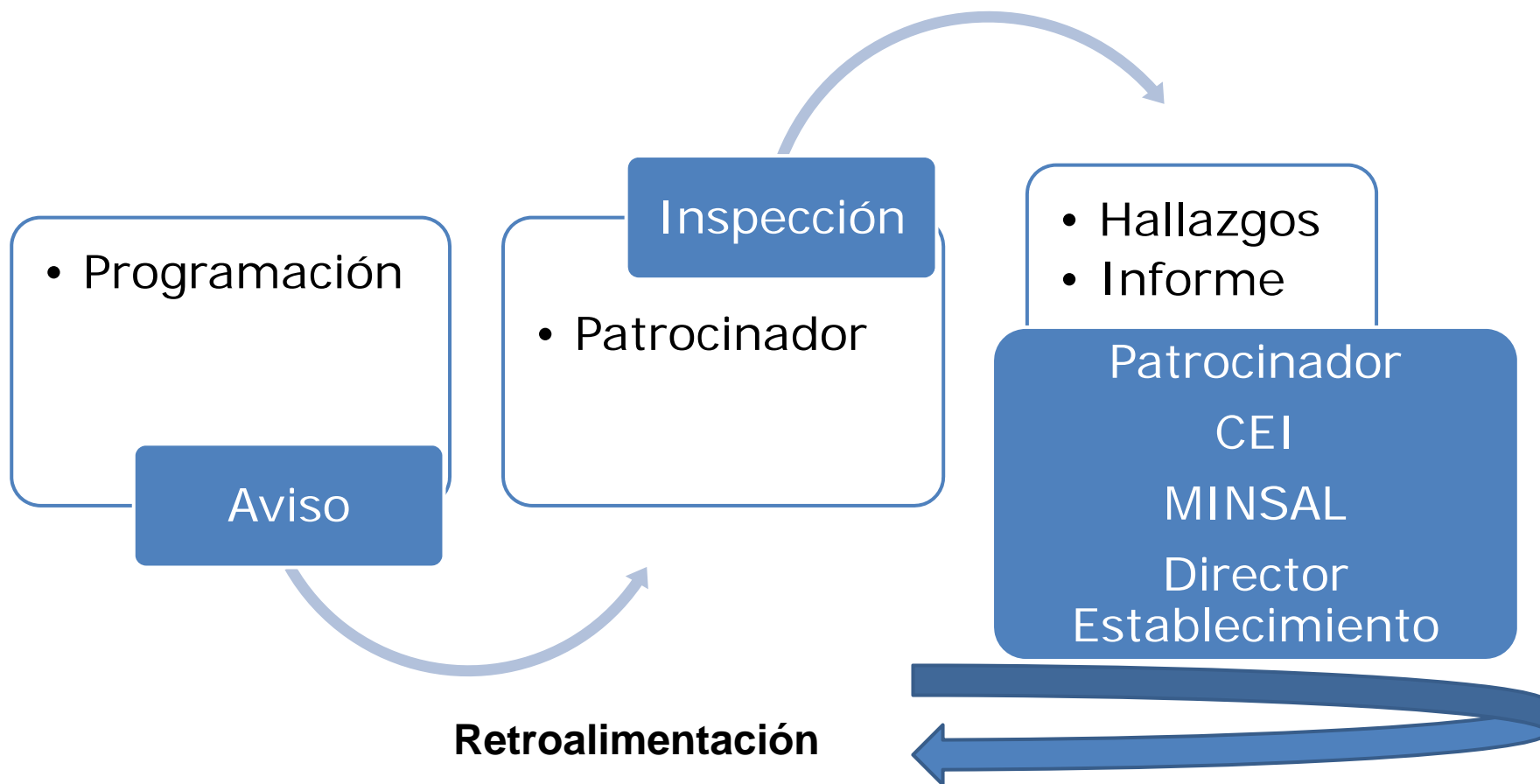
- **BPC**
- **CV**
- **Formulario de Delegación de Funciones incompleto, no actualizado y funciones mal asignadas.**
- **Los miembros del equipo no presentan declaraciones firmadas sobre pautas éticas y regulaciones aplicables, es decir estar en conocimiento con la normativa nacional e internacional.**

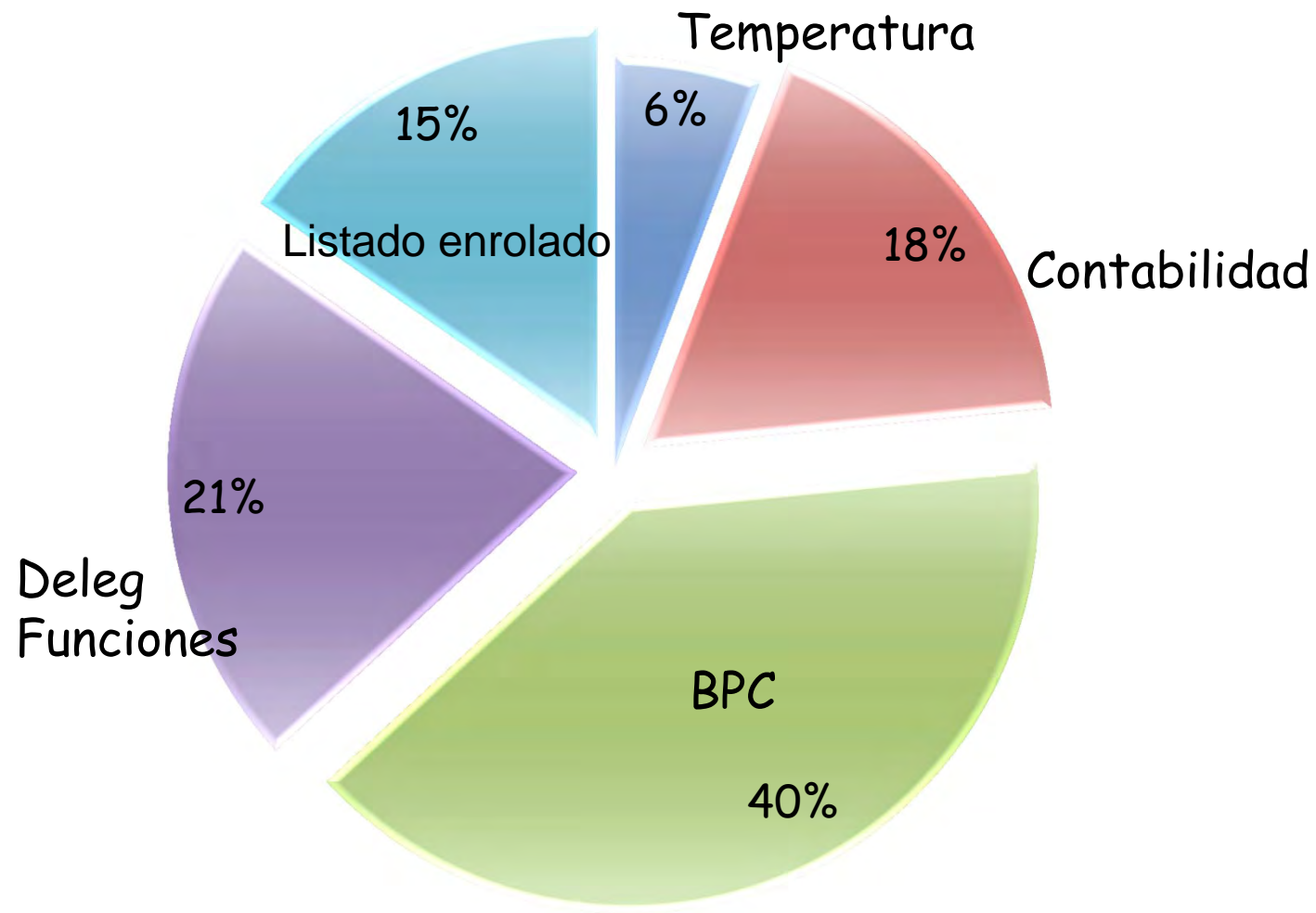






# Etapas de una Inspección

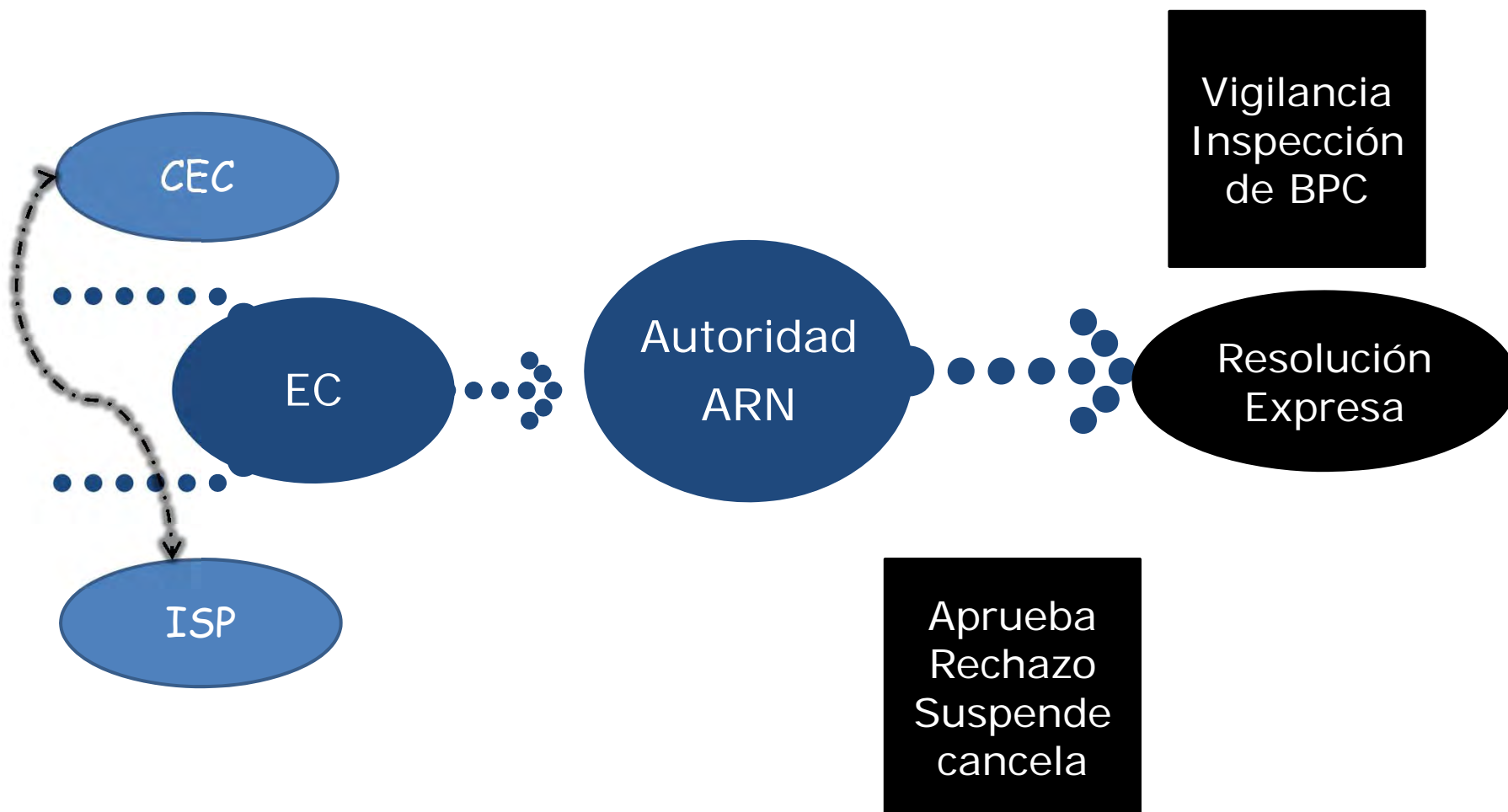






# VACIOS LEGALES

Reglamentación específica





# Gracias



**Instituto de  
Salud Pública**  
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile