	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	GUIA PARA LA PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE MODIFICACIONES AL MANUAL DEL INVESTIGADOR			
	Código: ASS-RSA-GU037	Versión: 02	Fecha de Emisión: 18/06/2019	Página 1 de 6

1. OBJETIVO:

Brindar los lineamientos para la presentación y evaluación técnica - científica de las versiones del Manual del Investigador (MI) que se generan durante el desarrollo de los protocolos de investigación con medicamentos en seres humanos, previamente aprobados por el INVIMA.

2. ALCANCE:

La presente guía es aplicable a la presentación y evaluación de las nuevas versiones del Manual del Investigador de los protocolos con medicamentos en seres humanos previamente aprobados por el INVIMA.

3. DEFINICIONES

Comité de Ética Institucional¹: Organización independiente integrada por miembros médicos, científicos y no científicos cuya responsabilidad es garantizar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los seres humanos involucrados en un estudio por medio de, entre otras cosas, la revisión, aprobación y revisión constante del proyecto de estudio y enmiendas de la documentación y el consentimiento informado de los sujetos del estudio.

Comité de Ética Independiente¹: Una organización independiente (un consejo de revisión o un Comité Institucional, regional, nacional o supranacional), integrada por profesionales médicos / científicos y miembros no médicos / no científicos, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los seres humanos involucrados en un estudio y proporcionar una garantía pública de esa protección de los derechos, a través, entre otras cosas, de la revisión y aprobación/opinión favorable del proyecto del estudio, la capacidad del investigador(es) y lo adecuado de las instalaciones, métodos y material que se usarán al obtener y documentar el consentimiento informado de los sujetos del estudio.

Consentimiento Informado²: Acuerdo por escrito mediante el cual el sujeto de investigación o en su caso su representante legal, autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos, beneficios y riesgos a que se someterá, teniendo capacidad de libre elección y sin estar sometido a coacción alguna.

Enmienda¹: Descripción escrita de cambio(s) o aclaración formal de un proyecto.

Enmienda No relevante¹: Se considerarán aquellas modificaciones del protocolo que no supongan un cambio de diseño del estudio, con aumento del riesgo, o no, para los sujetos participantes.

Enmienda Relevante¹: Se considerarán aquellas modificaciones del protocolo que supongan un cambio de diseño del estudio, con aumento del riesgo, o no, para los sujetos participantes.


Institución Prestadora de Servicio de Salud: son los grupos de práctica profesional que cuentan con infraestructura física para prestar servicios de salud.

Investigador¹: Persona responsable de la conducción de un estudio clínico en la institución. Si un estudio es conducido por un grupo de individuos, el investigador es el líder responsable del grupo y se le llamará investigador principal.

Manual del Investigador: Compilación de los datos clínicos y no clínicos sobre el (los) producto(s) de investigación, que son relevantes para el estudio del (de los) producto(s) en investigación en seres humanos.

¹ Ministerio de Salud y Protección Social, Resolución No 2378 de 27 de Junio del 2008.

² Ministerio de Salud y Protección Social, Resolución No 8430 de 1994.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	GUIA PARA LA PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE MODIFICACIONES AL MANUAL DEL INVESTIGADOR			
	Código: ASS-RSA-GU037	Versión: 02	Fecha de Emisión: 18/06/2019	Página 2 de 6

Organización de Investigación por Contrato¹: 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 estudio.

Patrocinador¹: Individuo, compañía, institución u organización responsable de iniciar, administrar/ controlar y/o financiar un estudio clínico. Esta función puede ser desempeñada por una corporación u agencia externa a la institución o por el investigador o institución hospitalaria.

4. LINEAMIENTOS PARA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL MANUAL DEL INVESTIGADOR

El usuario tendrá la responsabilidad de descargar y diligenciar el “Formato de Presentación y evaluación de modificaciones al Manual del investigador” código [ASS-RSA-FM054](#) el cual se encuentra en la página web del INVIMA en la sección de Investigación Clínica.

Es necesario precisar que la evaluación por primera vez, del Manual del investigador se realiza junto con el protocolo inicial, por tal motivo siempre que se requiera presentar una modificación al Manual del investigador, y se debe radicar ante el Grupo de Investigación Clínica.


Para efectos de la evaluación de las modificaciones al Manual del investigador se recibirá una (1) copia de la documentación en el siguiente orden:

- a) Formato de Presentación y evaluación de modificaciones al Manual del investigador código [ASS-RSA-FM054](#) completamente diligenciado.
- b) Carta emitida por el Comité de Ética en Investigación (CEI) de cada institución donde se desarrolla el protocolo, que incluya el análisis de las implicaciones del o de los cambios para la seguridad /los derechos de los sujetos del estudio. Es necesario para la evaluación de la nueva versión del Manual del Investigador, que el CEI haya evaluado y aprobado el protocolo con cada uno de los documentos asociados al mismo. La carta debe remitirse en formato digital.
- c) Nueva versión del Manual del Investigador en español, en formato digital
- d) Control de cambios , en formato digital

5. CONDICIONES PARA LA PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

El usuario se comprometerá a cumplir con las condiciones enunciadas a continuación:

- a) Allegar en formato digital una (1) copia del Formato de Presentación y evaluación de modificaciones al Manual del investigador código [ASS-RSA-FM054](#) a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos. (No enviar copias a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora).
- b) Para la evaluación de la nueva versión del Manual del Investigador, el usuario presentará la carta del Comité de Ética en Investigación de todas las instituciones que desarrollan el protocolo de investigación, donde registre el concepto de la nueva versión del Manual del investigador, cumpliendo con los requisitos del numeral anterior e indicando si el protocolo requiere alguna modificación.
- c) Solo se aceptará la carta emitida por el Comité de Ética en Investigación y no se tomará en cuenta el trámite interno de cada institución.
- d) Es indispensable la evaluación y concepto previo del Comité de Ética en Investigación por institución. No se consideran válidas notificaciones de acuso recibido.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	GUIA PARA LA PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE MODIFICACIONES AL MANUAL DEL INVESTIGADOR			
	Código: ASS-RSA-GU037	Versión: 02	Fecha de Emisión: 18/06/2019	Página 3 de 6

6. CONTENIDO DE LA CARTA DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN


Para considerar válida la información de la evaluación enviada a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, ésta debe tener las siguientes características:

- a. Datos generales de identificación del Comité de Ética en investigación.
 - Nombre completo del Comité de Ética en investigación
 - Dirección
 - Ciudad
 - Teléfono / Fax
 - Correo electrónico
- b. Título y código del protocolo de Investigación.
- c. Nombre del documento evaluado con versión y fecha.
- d. Nombre de la institución avalada.
- e. Nombre del Investigador Principal del protocolo en la institución (IPS).
- f. Número de miembros del Comité de Ética en Investigación
- g. Número de miembros para que haya quorum.
- h. Listado de miembros que participaron en la evaluación del Manual del Investigador y su disciplina.
- i. Concepto del comité presentará la evaluación de los riesgos realizando el análisis de las implicaciones del cambio para la seguridad /los derechos de los sujetos del estudio, respecto de las versiones anteriores estableciendo los requerimientos a que haya lugar incluyendo la solicitud de modificación al protocolo, de ser necesario (enmienda al protocolo) y/o una nueva versión del consentimiento informado.
- j. Firma del Presidente del CEI y sello del CEI

7. INSTRUCCIONES PARA EL DILIGENCIAMIENTO DEL FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE MODIFICACIONES AL MANUAL DEL INVESTIGADOR [ASS-RSA-FM054](#)


El formato debe ser diligenciado en su totalidad por el patrocinador o por la organización de investigación por contrato (OIC) cuando aplique.

1. **Título Científico del Protocolo de Investigación:** Título científico del estudio clínico asignado por el patrocinador. Registrar en idioma español, y cabal al protocolo sometido.
2. **Código del Protocolo de Investigación:** Código del estudio clínico asignado por el patrocinador. Verificar que el código tenga los mismos caracteres que el protocolo sometido.
3. **Código del protocolo asignado por el INVIMA:** Código alfanumérico asignado por el INVIMA, el cual se otorga durante la aprobación inicial del protocolo.
4. **Número y fecha del acto administrativo mediante el cual la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos aprobó el protocolo.**

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	GUIA PARA LA PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE MODIFICACIONES AL MANUAL DEL INVESTIGADOR			
	Código: ASS-RSA-GU037	Versión: 02	Fecha de Emisión: 18/06/2019	Página 4 de 6

5. **Número y fecha del acta de la sala Especializada de Comisión Revisora con el cual se aprobó el desarrollo del estudio clínico** (para aquellos aprobados antes de junio de 2016).
6. **Fase de investigación clínica del protocolo:** Marcar con una X la fase en la que se encuentra el estudio clínico en investigación.
7. **Patrocinador:** Nombre o Razón Social de la institución u organización que financia el estudio clínico y asume las responsabilidades como patrocinador de acuerdo a los requerimientos de la Resolución 2378 de 2008.
8. **Organización de Investigación por Contrato:** Nombre o Razón Social de la organización con representación legal en el país, la cual es contratada para realizar algunas funciones del patrocinador (cuando aplique).
9. **Versión y fecha del Manual del investigador:** Indicar la versión y fecha del Manual del investigador que se está sometiendo a estudio.
10. **Versión, fecha y acta del Manual del investigador aprobado anteriormente, (no aplica cuando se trate del sometimiento inicial):** Indicar la versión y fecha del Manual del investigador en que se sometió a estudio, en caso contrario, consignar "No aplica".
11. **Contenido general del Manual del Investigador:** Adjuntar la siguiente información y Marcar con una X si se realizó o no verificación del contenido así como también si hubo modificación:
 - a. Título del Protocolo de Investigación
 - b. Declaración de Confidencialidad: El patrocinador podrá incluir una declaración en la que se indicará al investigador y a otros destinatarios, que traten el Manual del Investigador como un documento confidencial, exclusivamente para la información y uso del equipo investigador y del CEI.
 - c. Tabla de Contenido: Listar el contenido del manual del investigador.
 - d. Resumen: Se proporcionará un resumen breve, con una extensión máxima de dos páginas, destacando la información física, química, farmacéutica, farmacológica, toxicológica, farmacocinética, metabólica y clínica importante que esté disponible y sea relevante para la fase del desarrollo clínico del medicamento en investigación.
 - e. Introducción: Se proporcionará una breve introducción que contenga el nombre químico (la denominación común internacional) del medicamento en investigación, sustancia activa, la clase farmacológica del medicamento en investigación y las diferencias con respecto a los de su clase, la justificación para realizar el ensayo clínico propuesto con el medicamento y sus previstas indicaciones profilácticas, terapéuticas y diagnósticas. Finalmente, la introducción deberá proporcionar el enfoque general a seguir en la evaluación del medicamento en investigación.
 - f-g-h-i. Se deberá facilitar una descripción de las sustancias activas del medicamento en investigación (incluyendo la fórmula química y/o estructura), y un resumen breve de las propiedades físicas, químicas y farmacéuticas relevantes; para permitir que se tomen medidas de seguridad apropiadas durante el desarrollo del Protocolo de Investigación. Se debe facilitar y justificar, si es clínicamente relevante, una descripción de la formulación que se utilizará, incluyendo los excipientes.

Deberá proporcionarse también instrucciones sobre el almacenamiento y manejo de las formas farmacéuticas. Mencionar cualquier similitud estructural con otros compuestos conocidos.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	GUIA PARA LA PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE MODIFICACIONES AL MANUAL DEL INVESTIGADOR			
	Código: ASS-RSA-GU037	Versión: 02	Fecha de Emisión: 18/06/2019	Página 5 de 6

12. Información de Estudios no Clínicos: Adjuntar la siguiente información y Marcar con una X si se realizó o no verificación del contenido así como también si hubo modificación:

a. Introducción: Deberá facilitarse de forma resumida, los resultados de todos los estudios no clínicos relevantes sobre la farmacología, toxicología, farmacocinética y el metabolismo de medicamento en investigación. Este resumen deberá considerar la metodología utilizada, los resultados y una discusión de la relevancia de los hallazgos para la indicación terapéutica investigada y los posibles efectos adversos y no intencionados en humanos.

La información facilitada incluirá los ítems relacionados a continuación, según proceda en caso de ser conocido o estar disponible:

- Especies estudiadas.
- Número y sexo de los animales en cada grupo.
- Unidad de dosis.
- Intervalo de dosis.
- Vía de administración.
- Intervalo de dosificación.
- Información sobre la distribución sistémica.
- Duración del seguimiento posterior a la exposición.
- Resultados, incluyendo los siguientes aspectos:
 - Naturaleza y frecuencia de los efectos farmacológicos o tóxicos.
 - Severidad o intensidad de los efectos farmacológicos o tóxicos.
 - Tiempo transcurrido hasta la aparición de los efectos.
 - Reversibilidad de los efectos.
 - Duración de los efectos.
 - Relación dosis respuesta.

b. Farmacología No Clínica: Deberá incluirse un resumen de los aspectos farmacológicos del medicamento en investigación. Dicho resumen deberá especificar los estudios que evalúen la actividad terapéutica potencial así como aquellos que evalúen la seguridad.

c. -d. Farmacocinética - Productos del metabolismo animal del medicamento en investigación: Deberá incluirse un resumen del metabolismo y eliminación farmacocinética y biológica del medicamento en investigación en todas las especies estudiadas. La discusión de los hallazgos deberá tratar la absorción y la biodisponibilidad local y sistémica del medicamento en investigación y de sus metabolitos, así como su relación con los hallazgos farmacológicos.


d. Toxicología: Deberá incluirse un resumen de los efectos toxicológicos hallados en los estudios relevantes realizados en diferentes especies animales

13. Información de los efectos en Seres Humanos: Adjuntar la siguiente información y Marcar con una X si se realizó o no verificación del contenido así como también si hubo modificación:

a. Introducción: Deberá facilitarse una discusión rigurosa de los efectos conocidos de los medicamentos de investigación en seres humanos incluyendo información sobre farmacocinética, metabolismo, farmacodinamia, dosis-respuesta, seguridad, eficacia y otras actividades farmacológicas.

Deberá proporcionarse, cuando sea posible, un resumen de cada ensayo clínico finalizado.

b. - c. Farmacocinética y Metabolismo del Medicamento en Humanos: Deberá presentarse un resumen de información sobre la farmacocinética del medicamento en investigación incluyendo lo siguiente, si está disponible:

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	GUIA PARA LA PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE MODIFICACIONES AL MANUAL DEL INVESTIGADOR			
	Código: ASS-RSA-GU037	Versión: 02	Fecha de Emisión: 18/06/2019	Página 6 de 6

- Farmacocinética: incluyendo metabolismo, cuando proceda, absorción, unión a proteínas plasmáticas, distribución y eliminación.
- Biodisponibilidad: del medicamento en investigación (absoluta, cuando sea posible, y/o relativa) utilizando una forma farmacéutica de referencia.
- Grupos de población: Por sexo, edad y alteración de la función de un órgano.
- Interacciones: Del medicamento-medicamento y efecto de la administración conjunta con alimentos.
- Otros datos farmacocinéticos: Resultados de estudios de poblaciones realizados dentro de ensayos clínicos.

d. - e. Seguridad y Eficacia: Se deberá facilitar un resumen de los datos referentes a la seguridad, farmacodinamia y eficacia; así como los estudios dosis-respuesta de los medicamentos en investigación, incluyendo metabolitos, si es necesario obtenidos en ensayos previos en humanos.

El Manual del investigador deberá facilitar una descripción de los posibles riesgos y RAMs esperadas en base a la experiencia previa con los medicamentos en investigación y con medicamentos relacionados.

14. Listado de Instituciones y Comités de Ética en Investigación: Relacionar las IPS donde se desarrolla el Protocolo de Investigación y el Comité de Ética en Investigación que avala a la Institución.

15. Valoración del Riesgo/ Beneficio: Marcar con una X si presenta o no modificación del balance Riesgo/beneficio, según la valoración realizada por cada Comité de Ética en investigación.

16. Nombre de la persona de contacto: Nombre completo de la persona responsable del trámite y de la presentación de documentos ante el INVIMA.

17. Cargo que desempeña en la entidad: Cargo de la persona que realiza el sometimiento de la nueva versión del Manual del investigador.

18. Entidad: Registrar el nombre de la institución para la cual labora la persona de contacto, ya sea laboratorio farmacéutico Patrocinador o CRO.

19. Firma del solicitante: Registrar la firma de la persona que somete el protocolo de investigación ante el INVIMA.

20. Dirección / Ciudad: Ubicación del patrocinador o CRO para el envío de correspondencia.

21. Teléfono- fax: Registrar el número de teléfono y fax del patrocinador o CRO, agregando en paréntesis el indicativo de la ciudad.

22. Correo electrónico: Registrar la dirección de correo electrónico de la persona de contacto.

A partir del numeral 23, espacio de uso exclusivo del INVIMA. NO diligenciar estos campos. Recuerde que el Formato de Presentación y evaluación de modificaciones al Manual del investigador [ASS-RSA-FM054](#) debe ser impreso en su totalidad y debe adjuntarse a la documentación entregada.

8. PUNTOS DE CONTROL

Formato de presentación y evaluación de modificaciones al Manual del investigador [ASS-RSA-FM054](#)