

## 1. OBJETIVO:

Dar a conocer los lineamientos de evaluación, seguimiento y finalización de los protocolos de investigación con productos en investigación/medicamentos[1] que se lleven a cabo en Colombia.

## 2. ALCANCE:

La presente guía es aplicable a los Patrocinadores o quien haga sus veces, las Organizaciones de Investigación por Contrato (OIC) o CRO en su sigla en inglés, Comités de Ética (CEI), Centros de Investigación, Investigadores y su equipo de Investigación que intervienen en el desarrollo de un Protocolo de Investigación con medicamentos en seres humanos.

## 3. LINEAMIENTOS PARA LA EVALUACIÓN INICIAL DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON PRODUCTOS EN INVESTIGACIÓN/MEDICAMENTOS:

### 3.1 Consideraciones para estudios fase I, II, III y IV Intervencionales:

De acuerdo a las Resoluciones 2378 de 2008 y 3823 de 1997, los patrocinadores tienen la obligación de someter a aprobación por parte del **Invima** (Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos) los protocolos de investigación con medicamentos que se lleven a cabo en Colombia Fase I, II, III y IV intervencionales los cuales son evaluados por el Grupo de Investigación Clínica.

La extensión de un estudio se considera como un nuevo protocolo de investigación, por lo cual se deberá someter como tal.

Antes del sometimiento de un nuevo estudio clínico al **Invima**, este debe ser evaluado por un Comité(s) de Ética en Investigación adscrito a la certificación en Buenas Prácticas Clínicas de un Centro de Investigación, esta evaluación deberá consignarse en los documentos oficiales que el Comité tenga definidos dentro de sus estatutos o manuales y estos podrán estar sujetos a evaluación posterior por parte del **Invima**.

El Comité de ética tendrá la responsabilidad de descargar y diligenciar la parte II del Formato de presentación y evaluación de protocolos de investigación [ASS-RSA-FM055](#). Este documento se encuentra en la página Web del Invima en la ruta: Medicamentos y productos biológicos/ Biológicos y de síntesis química/Investigación/Autorización y monitoreo de estudios clínicos/Formatos, trámites y guías-Autorización y monitoreo de estudios clínicos/Formato de presentación y evaluación de Protocolos de Investigación.

Los usuarios deberán diligenciar y adjuntar a través del aplicativo Protocolos en Línea toda la información referente al estudio de acuerdo a los lineamientos establecidos en la Guía para la Presentación de Protocolos de investigación clínica [ASS-RSA-GU030](#).

Para la elaboración del acto administrativo correspondiente, la información de los documentos será referenciada tal y como aparece en la carta de aprobación del Comité de ética.

### 3.2. Consideraciones estudios fase IV Observacionales (Ver Flujograma Anexo sección 6)

Los estudios fase IV observacionales son aquellos en los que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por el protocolo de un ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, (se aclara que las entrevistas, los cuestionarios y la toma de muestras para análisis de laboratorio de rutina, se pueden considerar como práctica clínica habitual) y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis y recolección de datos.[2]

Los protocolos de investigación Fase IV observacionales, deben ser presentados ante la oficina de correspondencia del **Invima** para su evaluación, previo a su inicio, allegando un resumen del diseño, objetivos, desenlaces, plan de análisis de resultados y código de identificación en registro público de ensayos clínicos; en caso de incluir análisis de muestras biológicas diferentes a las de la práctica habitual (biomarcadores/genéticos) se debe anexar Consentimiento(s) informado (s) y carta de aprobación del Comité de Ética.

Si para el desarrollo del protocolo observacional se requiere de la importación de suministros y exportación de muestras, se deberá aclarar y adjuntar los siguientes formatos, según corresponda:

- a. Formato de presentación y evaluación de nuevas solicitudes de importación de suministros para protocolos de investigación [ASS-RSA-FM052](#).
- b. Formato de presentación y evaluación de nuevas solicitudes de exportación de muestras biológicas para protocolos de investigación [ASS-RSA-FM053](#).

Una vez presentado el protocolo de investigación observacional con medicamentos ante el Invima, el Patrocinador podrá iniciar el estudio y tendrá el compromiso de dar respuesta a los requerimientos realizados por este Instituto que surjan de la evaluación.

El concepto de la evaluación realizada al protocolo será comunicado al Patrocinador mediante oficio emitido por el Grupo de Investigación Clínica de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, el cual se notificará directamente al interesado.

### 3.3 Consideraciones para estudios Clínicos que impacten en salud pública:

De acuerdo con la Ley 112%u200B2 de 2007 Artículo 32° de la salud pública. La salud pública está constituida por el conjunto de políticas que buscan garantizar de una manera integrada, la salud de la población por medio de acciones de salubridad dirigidas tanto de manera individual como colectiva, ya que sus resultados se constituyen en indicadores de las condiciones de vida, bienestar y desarrollo del país. Dichas acciones se realizarán bajo la rectoría del Estado y deberán promover la participación responsable de todos los sectores de la comunidad.

Por lo tanto, los estudios clínicos que sean de interés en salud pública deben garantizar de una manera integrada, la salud de la población y debe contener entre sus objetivos, mejorar las condiciones de salud individual y colectiva de la población Colombiana. Además, para ser considerados como tal deben cumplir y/o contener los siguientes aspectos:

- A. Considerarse de acuerdo a los lineamientos del Instituto Nacional de Salud, como una enfermedad objeto de vigilancia y sus objetivos están enfocados en reducir la posibilidad de ocurrencia de brotes, epidemias, complicaciones y muertes, clasificadas dentro de los siguientes grupos:
- Enfermedades Inmunoprevenibles.
  - Enfermedades transmitidas por vectores (ETV)
  - Enfermedades transmitidas por alimentos (ETA)
  - Infecciones asociadas a la atención en Salud (IAAS)
  - Infecciones de transmisión sexual (ITS)
  - Enfermedades asociadas a infecciones por Micobacterias
  - Enfermedades transmitidas por zoonosis.
- B. Que la población objeto sea considerada vulnerable de acuerdo con los lineamientos del Ministerio de Salud y la Protección Social: Es aquella población que presenta diferencias socioculturales, económicas, de momento del curso de vida y condiciones o situaciones particulares con el fin de que las políticas, programas y proyectos relacionados con su salud tomen en cuenta dichas diferencias en la búsqueda de la equidad en salud.
- Niños, niñas, adolescentes, jóvenes, adultos y adultos mayores.
  - Poblaciones con condiciones o situaciones particulares: Grupos étnicos, poblaciones en situación de discapacidad, y víctimas del conflicto armado.

Si el estudio presentado no cuenta con ninguno de los aspectos relacionados anteriormente, no se considerará como estudio clínico que impacte la salud pública, y por ende su evaluación no será prioritaria.

#### Evaluación expedita para protocolos que impacten la salud pública:

1. El usuario podrá presentar, información relacionada con el estudio de investigación clínica ante el Comité evaluador de estudios clínicos, con el fin de recibir orientación e identificar los requerimientos críticos, que puedan ser subsanados previo a la presentación formal del estudio a través de la plataforma Protocolos en Línea.
2. La cita con el comité evaluador se solicitará al correo del grupo de investigación clínica: [invimabpc@invima.gov.co](mailto:invimabpc@invima.gov.co).
3. La intensión de estos protocolos se radicará en la oficina de atención al ciudadano, cualquier día del mes, en el horario establecido por esta oficina, posterior a la presentación ante el Comité Evaluador del Invima.
4. Una vez el usuario cuente con la radicación enviara un correo al grupo de investigación clínica: [invimabpc@invima.gov.co](mailto:invimabpc@invima.gov.co), con el número de radicado asignado para la priorización de suevovaluación.
5. El resultado de la evaluación realizada será comunicada al Patrocinador mediante acto administrativo el cual se notificará directamente al interesado.

#### 3.4 Aspectos a evaluar:

**Investigador Principal (IP):** Su evaluación será realizada desde el sometimiento del protocolo de Investigación al **Invima** y se realizará con base en lo establecido en la normatividad vigente y la Guía para la presentación de las enmiendas, nuevos centros, nuevos investigadores y consentimientos informados de protocolos de investigación [ASS-RSA-GU031](#)

**Protocolo de Investigación:** Se debe hacer evaluación de los aspectos que implican la calidad técnica del estudio clínico, así como de su posterior desarrollo en el sitio de investigación. Entre los aspectos mínimos a evaluar están:

- El estudio será conducido de acuerdo a los principios éticos consignados en la Declaración de Helsinki, las guías de Buena Práctica Clínica y los requerimientos regulatorios (Resolución 8430 de 1993 y Resolución 2378 de 2008 o las normas vigentes aplicables)
- Está justificada la realización del Protocolo de Investigación de acuerdo al conocimiento disponible
- Los riesgos en relación a los beneficios, para el sujeto de estudio y para la sociedad, han sido lo suficientemente comparados.
- Tiene un fundamento teórico.
- Existe un objetivo fundamental.
- El diseño del protocolo es adecuado.
- El diseño estadístico es adecuado.
- Existe un plan de análisis de los resultados.
- Se especifican adecuadamente los criterios de inclusión y de exclusión.

- El protocolo es reproducible.
- Si se utiliza placebo, su uso es justificado.
- Se utiliza terapia de soporte.
- Se especifica el tratamiento concomitante.
- Es necesario un periodo de lavado.
- Es adecuada la asignación del tratamiento a los sujetos de investigación.
- La variable principal de valoración (*end point*) es objetiva y relevante desde el punto de vista clínico.
- Los criterios de evaluación de la respuesta tienen métodos válidos.
- Se especifican los criterios de fracaso.
- Está permitido reemplazar las pérdidas.
- Se registrará toda la información del estudio de forma tal que pueda ser reportada, interpretada y verificada de manera precisa.
- La herramienta de recolección de datos es adecuada.
- Existe un formato donde se registren los eventos adversos.
- Se especifica el método de notificación del evento adverso al patrocinador.
- Se garantizará la atención médica a los sujetos del estudio en caso de un evento adverso relacionado con el medicamento del estudio.
- Se especifica el mecanismo de atención de los pacientes, si se presenta un evento adverso asociado al producto, mientras se accede a la póliza.
- Cuenta con póliza contractual y extra contractual para eventos adversos asociados y atribuibles al producto de investigación.
- Se implementarán de manera suficiente y correcta los procedimientos que garanticen la calidad de cada aspecto del estudio

De acuerdo con la Fase del estudio clínico que se vaya a someter, además de lo anterior se debe prestar atención en:

#### Fase I:

- Información pre-clínica completa (revisión de la información pre-clínica que se encuentra disponible en el manual del investigador).
- Población objeto adecuada.
- Tamaño de la muestra adecuada para el estudio.

#### Fase II:

- Información pre-clínica completa (revisión de la información pre-clínica que se encuentra disponible en el manual del investigador)
- Población objeto adecuada
- Tamaño de la muestra adecuada para el estudio
- Seguridad y tolerabilidad del medicamento de investigación en seres humanos.
- Información farmacocinética completa del fármaco de investigación en seres humanos.

#### Fase III - IV (intervencional)

- Información pre-clínica completa (revisión de la información pre-clínica que se encuentra disponible en el manual del investigador)
- Población objeto adecuada
- Tamaño de la muestra adecuada para el estudio
- Información justificada del medicamento en investigación en cuanto a seguridad y eficacia en las fases preliminares (fase I y fase II)
- Información actualizada del manual del investigador, en cuanto al medicamento de investigación.

**Manual del Investigador:** Este documento debe contener toda la información disponible de estudios clínicos anteriores (fase I, II, III según sea el caso) sobre datos de seguridad de la molécula en investigación como toxicidad, teratogenicidad, farmacodinamia, farmacocinética, propiedades físicas y químicas, interacciones con medicamentos y/o alimentos, efectos secundarios y reacciones adversas, dejando claro los posibles riesgos que se pueden presentar durante el estudio. Además, el manual del investigador debe contener información confiable de estudios pre-clínicos previos que justifiquen el uso de la molécula en seres humanos.

**Consentimiento Informado (CI):** evaluar aspectos como materiales y métodos que van a ser utilizados para obtener el consentimiento informado a los sujetos participantes del estudio clínico, como por ejemplo el tiempo presupuestado para la toma del consentimiento informado, que contemple la información pertinente a la investigación sin sesgos, que explique el cubrimiento de la atención de eventos adversos, los posibles riesgos y los beneficios esperados, la participación completamente voluntaria y la cual se puede abandonar en cualquier momento del estudio sin que el participante tenga un efecto negativo sobre la atención en salud, otros tratamientos alternativos cuando aplique, el cronograma, número de visitas y las pruebas de laboratorio que le serán hechas al participante, el presupuesto para alimentación y transporte cuando aplique, la disponibilidad de una póliza de seguro en caso de compensación o indemnización, y el manejo de la confidencialidad de los datos, entre otras. El documento deberá tener letra clara, legible, con información adecuada para el nivel sociocultural en el lugar de aplicación, no debe ser extenso, sin ambigüedades y cumplirse todo lo contemplado en la Resolución 8430 del 1993. Es de tener en cuenta que la participación de menores de edad debe seguir los lineamientos establecidos en la resolución mencionada o en normas sanitarias vigentes.

Igualmente debe evaluarse el consentimiento informado para muestras genéticas, en el que el patrocinador especifique cómo se van a utilizar esas muestras, el tiempo en el cual se realizará la destrucción y el manejo de la confidencialidad de esta información. Tener en cuenta los lineamientos para consentimientos informados establecidos en la Guía para la presentación de las enmiendas, nuevos centros, nuevos investigadores y consentimientos informados de protocolos de investigación [ASS-RSA-GU031](https://integra.invima.gov.co/kawak/gst_documental/doc_visualizar.php?v=1539&m=0.10099868009533064).

#### 3.5 Tiempo máximo de la evaluación:

El proceso de evaluación de protocolos de investigación clínica está a cargo del Grupo de Investigación Clínica de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del **Invima**, contando con un tiempo máximo de dos (2) meses para dar respuesta inicial al interesado (requerimiento o resolución de aprobación). En caso de presentarse requerimiento el interesado cuenta con 30 días a partir de la notificación del mismo para dar respuesta o presentar solicitud de prórroga; finalmente el grupo emitirá el concepto final de aprobación o negación durante los 30 días posteriores a la radicación de la respuesta.

#### 4. LINEAMIENTOS PARA EL SEGUIMIENTO(S) DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON PRODUCTOS EN INVESTIGACIÓN/MEDICAMENTOS

El seguimiento de los protocolos de investigación, se realiza de dos maneras diferentes así:

##### 4.1 Documentos relacionados con el protocolo de investigación que se deben someter al Invima:

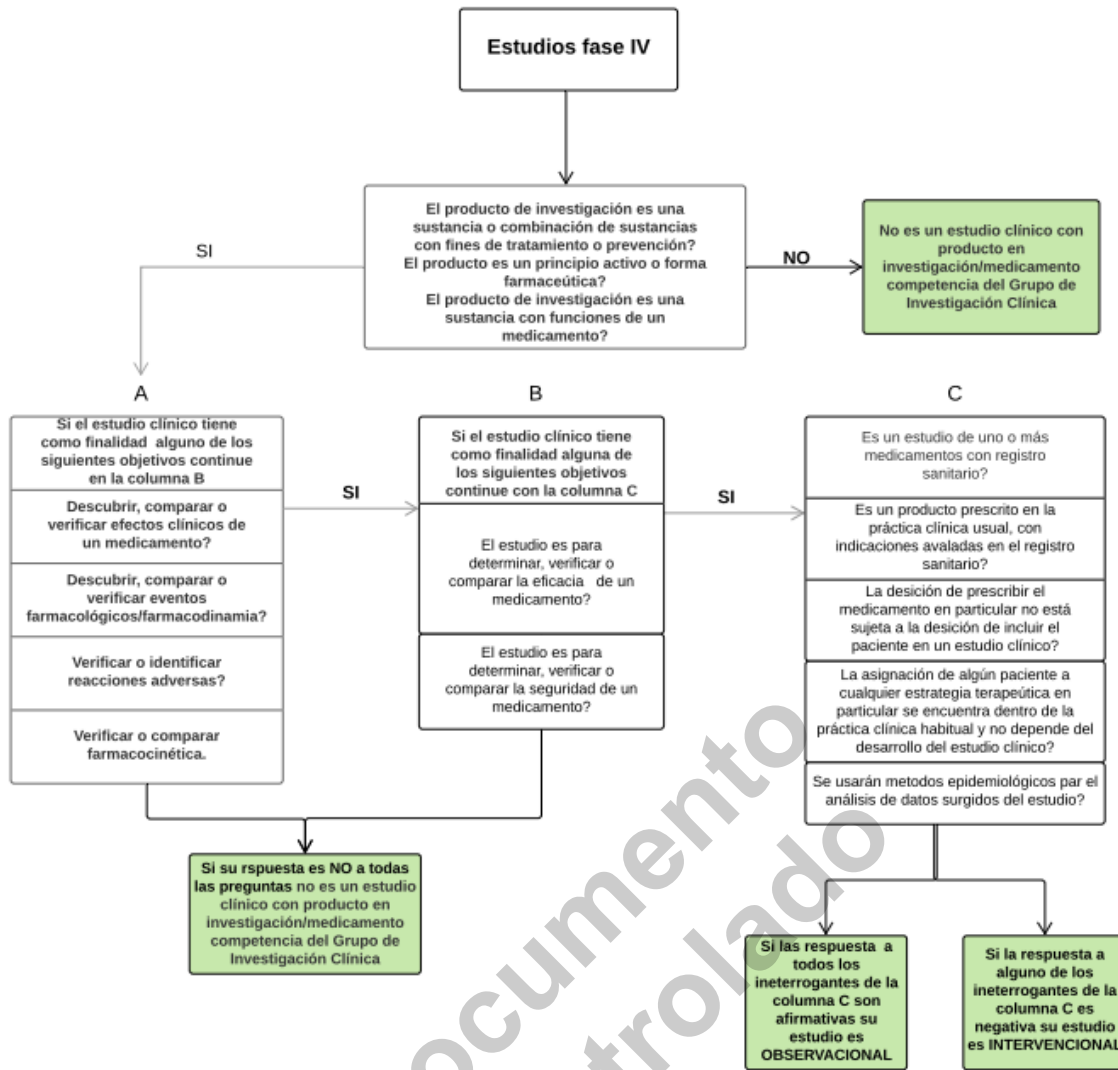
Los documentos referenciados a continuación, deben ser sometidos al Grupo de Investigación Clínica de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, quienes evaluarán y analizarán la aprobación o no de dichos documentos:

- **Enmienda al protocolo, nuevos centros, nuevos investigadores y consentimientos informados:** Se debe diligenciar el Formato para la presentación de enmiendas, nuevos centros, nuevos investigadores y consentimientos informados de protocolos de investigación [ASS-RSA-FM047](#), de acuerdo a la Guía para la presentación de las enmiendas, nuevos centros, nuevos investigadores y consentimientos informados de protocolos de investigación [ASS-RSA-GU031](#).
- **Estudios de Estabilidad:** Se debe diligenciar el Formato para la presentación de estudios de estabilidad de medicamentos en investigación [ASS-RSA-FM088](#) de acuerdo a la Guía para la presentación de estudios de estabilidad de medicamentos en investigación [ASS-RSA-GU055](#).
- **Nuevas solicitudes de Importación de Suministros y Exportación de Muestras Biológicas:** Se debe diligenciar el Formato de presentación y evaluación de nuevas solicitudes de importación de suministros para protocolos de investigación [ASS-RSA-FM052](#) y Formato de presentación y evaluación de nuevas solicitudes de exportación de muestras biológicas para protocolos de investigación [ASS-RSA-FM053](#) de acuerdo a la Guía para la presentación de nuevas solicitudes de importación de suministros y exportación de muestras biológicas para protocolos de investigación [ASS-RSA-GU036](#).
- **Modificaciones al Manual del Investigador:** Se debe diligenciar el Formato de presentación y evaluación de modificaciones al manual del investigador [ASS-RSA-FM054](#) de acuerdo a la Guía para la presentación y evaluación de modificaciones al manual del investigador [ASS-RSA-GU037](#).
- **Informe Anual:** Se debe diligenciar el Formato Informe Anual de Proyectos de Investigación [ASS-RSA-FM063](#) de acuerdo a la Guía para el Diligenciamiento del Formato Anual de Proyectos de Investigación [ASS-RSA-GU041](#).
- **Cierre de Protocolo:** Se debe diligenciar el Formato para notificación de cierre de estudios clínicos (protocolos) [ASS-RSA-FM049](#) de acuerdo a la Guía para la notificación de cierre de estudios clínicos (protocolos) [ASS-RSA-GU033](#).

**4.2 Seguimiento a los protocolos de investigación:** Se efectuará mediante visitas de seguimiento a centros de investigación que estén desarrollando el protocolo (s). En este tipo de visitas se verifica el estado de un estudio clínico en un centro de investigación, en donde se evaluará el proceso de selección, el consentimiento informado, el manejo de los datos (recolección, registro y transcripción), el manejo del medicamento en investigación, la documentación actual aprobada por el Invima, la documentación necesaria para el desarrollo del estudio clínico y el seguimiento al protocolo por parte del comité de ética en investigación, y demás aspectos competencia del Invima.

Las visitas de seguimiento al protocolo de investigación se realizan cada vez que el Invima lo considere necesario y sin previo aviso tanto a Centros de investigación como a Patrocinadores/CRO's. Estas visitas se realizan de acuerdo a lo establecido en el parágrafo 1, Artículo 4 de la Resolución 2378 del 2008 y a los lineamientos establecidos en las guías: Guía de seguimiento a la certificación en Buenas Prácticas Clínicas, [ASS-AYC-GU004](#), y Guía de Inspección a patrocinadores y/o CRO de Estudios Clínicos [ASS-RSA-GU058](#).

#### 5. DIAGRAMA DE FLUJO ESTUDIOS FASE IV:<sup>[3]</sup>



[1] Resolución 2378 de 2008  
 [2] Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano., 25 Diciembre 2009.  
 [3] THE RULES GOVERNING MEDICINAL PRODUCTS IN THE EUROPEAN UNION VOLUME 10 - GUIDANCE DOCUMENTS APPLYING TO CLINICAL TRIALS QUESTIONS & ANSWERS. VERSION 11.0 (MAY 2013) EUROPEAN COMMISSION HEALTH AND CONSUMERS DIRECTORATE-GENERAL Health products and systems Medicinal products – quality, safety and efficacy

ADJUNTOS INTERNOS



ASS-RSA-GU030-GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN (ASS-RSA-GU30)  
 ASS-RSA-GU031-GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE LAS ENMIENDAS, NUEVOS CENTROS, NUEVOS INVESTIGADORES Y CONSENTIMIENTOS INFORMADOS DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN (ASS-RSA-GU31)  
 ASS-RSA-GU033-GUÍA PARA LA NOTIFICACIÓN DE CIERRE DE ESTUDIOS CLÍNICOS (PROTOCOLOS) (ASS-RSA-GU33)  
 ASS-RSA-GU040-GUÍA PARA LOS COMITÉS DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN (ASS-RSA-GU40)  
 ASS-RSA-GU041-GUÍA PARA EL DILIGENCIAMIENTO DEL FORMATO ANUAL DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN (ASS-RSA-GU41)  
 ASS-RSA-GU045-GUÍA DE MEDICAMENTOS Y SUMINISTROS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (ASS-RSA-GU45)  
 ASS-RSA-GU054-GUÍA PARA LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE ENVASES PLÁSTICOS PARA REUSO (USO REPETIDO) PARA CONTACTO CON ALIMENTOS Y BEBIDAS (ASS-RSA-GU54)  
 ASS-RSA-GU055-GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN (ASS-RSA-GU55)  
 ASS-RSA-GU057-GUÍA PARA EL DILIGENCIAMIENTO DE LOS FORMATOS DE REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN (ASS-RSA-GU57)  
 ASS-RSA-FM036-FORMATO DE INFORME DE EVALUACIÓN TÉCNICA-MODIFICACIÓN A REGISTRO SANITARIO MEDICAMENTOS IMPORTADOS CAMBIO / ADICIÓN DE FABRICANTE / ENVASADOR Y/O ACONDICIONADOR (ASS-RSA-FM36)  
 ASS-RSA-FM046-FORMATO LISTA DE VERIFICACIÓN PARA LA RECEPCIÓN DE DOCUMENTOS RELACIONADOS CON PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN (ASS-RSA-FM46)  
 ASS-RSA-FM049-FORMATO PARA NOTIFICACIÓN DE CIERRE DE ESTUDIOS CLÍNICOS (PROTOCOLOS) (ASS-RSA-FM49)  
 ASS-RSA-FM052-FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE NUEVAS SOLICITUDES DE IMPORTACIÓN DE SUMINISTROS PARA PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN (ASS-RSA-FM52)  
 ASS-RSA-FM053-FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE NUEVAS SOLICITUDES DE EXPORTACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS PARA PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN (ASS-RSA-FM53)  
 ASS-RSA-FM055-FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN (ASS-RSA-FM55)  
 ASS-RSA-FM063-FORMATO INFORME ANUAL DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN (ASS-RSA-FM63)  
 ASS-RSA-FM088-FORMATO PARA LA PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN (ASS-RSA-FM88)  
 ASS-RSA-FM101-FORMATO NOTIFICACIÓN DE DESVIACIONES EN ENSAYOS CLÍNICOS (ASS-RSA-FM101)

## DEFINICIONES

**Bacteriólogo /Microbiólogo:** Es la persona responsable de la toma, embalaje, envío, conservación y procesamiento de muestras requeridas por el protocolo de estudios clínicos.

**Coordinador de investigación:** Profesional en el área de la salud, encargo de manejar todas las actividades del estudio delegadas por el investigador principal. Debe tener la experiencia e idoneidad en investigación evaluada y definida por el Comité de ética de investigación. Puede llevar a cabo varios estudios de acuerdo a su capacidad técnica y laboral, sin embargo se debe contemplar el número de estudios clínicos y pacientes que tiene a su cargo para evitar extralimitar su carga.

**Desviaciones críticas o muy graves:** Procedimientos o prácticas que hayan afectado negativamente los derechos, la seguridad, el bienestar de los sujetos, o la calidad y la integridad de los datos.[1] Esto abarca incumplimientos a las Buenas Prácticas Clínicas y al protocolo que hayan afectado negativamente la seguridad del paciente.

**Desviaciones leves:** Procedimientos o prácticas que no se espera que afecten negativamente los derechos, la seguridad o el bienestar de los sujetos o la calidad y la integridad de los datos. Incluye incumplimientos que en el protocolo se definan como no significativos.

**Desviaciones mayores o graves:** Procedimientos o prácticas que podrían afectar negativamente los derechos, la seguridad o el bienestar de los sujetos o la calidad y la integridad de los datos. Esto abarca incumplimientos al protocolo que podrían afectar negativamente la seguridad del paciente, los cuales están definidos por el patrocinador del estudio.

**Enmienda al proyecto:** Descripción escrita de cambio(s) o aclaración formal de un proyecto.

**Enmienda no relevante:** Se considerarán todas aquellas modificaciones del protocolo que no incidan en la seguridad de los sujetos de estudios, no modifiquen la interpretación de la pruebas científicas que respalden el desarrollo del ensayo y no sean significativas desde cualquier otro punto de vista, que afecte el balance beneficio/riesgo para los sujetos participantes.

**Enmienda relevante:** Se considerarán aquellas modificaciones del protocolo que puedan incidir en la seguridad de los sujetos de estudio o de modificar la interpretación de las pruebas científicas que respalden el desarrollo del estudio o sean significativas desde cualquier otro punto de vista que afecten el balance beneficio/riesgo para los sujetos participantes

**Equipo investigador:** Es el encargado de llevar a cabo el desarrollo del protocolo de estudio clínico en el centro de investigación, liderado por el Investigador principal y conformado por profesionales de la salud de acuerdo a las características de cada estudio. Los miembros mínimos que debe contener son: • Investigador principal (IP) • Investigador secundario (IS) • Coordinador de investigación • Químico farmacéutico • Bacteriólogo (a)/Microbiólogo (a)

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

**Fase I (Farmacología humana):** Son estudios que incluyen administración inicial de un nuevo fármaco en investigación a humanos. Los estudios en esta fase de desarrollo pueden realizarse en sujetos voluntarios sanos o en una población seleccionada de pacientes con la afección o la enfermedad, según las propiedades del fármaco y los objetivos del programa de desarrollo. Los estudios suelen abordar uno o una combinación de los siguientes aspectos: • Estimación de seguridad inicial y tolerabilidad • Estudios de farmacocinética • Farmacodinamia y medición temprana de la actividad farmacológica.

**Fase II (Exploratorios):** Son estudios que respaldan la prueba clínica del concepto del medicamento en una población seleccionada de pacientes que tienen la afección o enfermedad para la cual está destinado el medicamento. Estas evaluaciones pueden apuntar a ajustar la(s) dosis(es) efectiva(s) y los regímenes terapéuticos (incluida la medicación concomitante) para estudios posteriores, definir la población objetivo, proporcionar un perfil de seguridad más robusto para el medicamento y pueden incluir la evaluación de posibles desenlaces para un posterior estudio. Los estudios exploratorios iniciales pueden usar una variedad de diseños de estudio, incluidos controles concurrentes, comparaciones con el estado basal y búsqueda de dosis adaptativa. Otros estudios pueden involucrar el modelado de datos de resultados tempranos o intermedios para predecir resultados clínicos y, por lo tanto, informar el diseño de los estudios de confirmación más grandes y de seguimiento.

**Fase III (Confirmatorios):** Son estudios que están diseñados para confirmar la evidencia preliminar acumulada en fases anteriores de la seguridad y efectividad de un medicamento para su uso en la indicación prevista y la población receptora. Estos estudios a menudo están destinados a proporcionar una base adecuada para la aprobación de comercialización, y para apoyar las instrucciones adecuadas para el uso del medicamento y la información oficial del producto. Su objetivo es evaluar el medicamento en una población más grande de pacientes con o en riesgo de condición o enfermedad. Estos sujetos representan con mayor precisión la población de pacientes que recibirán el medicamento una vez aprobado y pueden incluir subgrupos de pacientes con comorbilidades frecuentes o potencialmente relevantes (por ejemplo, enfermedades cardiovasculares, diabetes, insuficiencia hepática y renal) para caracterizar la seguridad y la eficacia del uso del medicamento en pacientes con estas condiciones basales. Los estudios confirmatorios pueden explorar aún más la relación dosis-respuesta o el uso del medicamento en diferentes etapas de la enfermedad o en combinación con uno o más medicamentos. Los estudios confirmatorios a menudo usan diseños paralelos aleatorios. Pueden usar diseños adaptativos o innovadores complejos para lograr eficiencias o suposiciones de prueba a medida que los datos se acumulan durante el estudio.

**Fase IV (post registro sanitario):** Son estudios realizados después de la obtención del registro sanitario. Se pueden realizar por una variedad de razones, que incluyen proporcionar información adicional sobre la eficacia, seguridad y uso del medicamento. Por ejemplo, en ciertas circunstancias, un medicamento puede ser aprobado con base a criterios de valoración sustitutos que pueden predecir resultados clínicos. Después de dicha aprobación, se realizarían estudios para demostrar los efectos sobre los desenlaces clínicos. Se pueden realizar estudios en poblaciones especiales, como las poblaciones pediátricas y de ancianos, para comprender los efectos del fármaco en las mismas. Se pueden realizar estudios de seguridad después de la autorización de comercialización para fortalecer la comprensión de los riesgos potenciales. Los estudios con seguimiento a largo plazo o con comparaciones entre medicamentos autorizados pueden proporcionar información importante sobre seguridad y eficacia a la comunidad médica.

**Fases de la investigación clínica:** Fase I: Son estudios de seguridad iniciales de un nuevo medicamento, usualmente conducido en voluntarios sanos. Se pueden evaluar diversos rangos de dosis. Se pueden hacer en pacientes con enfermedad cuando el mecanismo de acción del medicamento o aspectos éticos así lo requieran (VIH o cáncer). Estudios de farmacocinética son considerados usualmente de fase I Fase II a: Ensayos clínicos (pilotos) para evaluar eficacia y seguridad en población seleccionada de pacientes con la enfermedad o condición a ser tratada, diagnosticada o prevenida. Los objetivos pueden ser: Dosis-respuesta, tipo de paciente, frecuencia de dosis, o preguntas de seguridad y eficacia. Fase II b: Ensayos bien controlados para evaluar eficacia y seguridad en pacientes que sufren de la condición o enfermedad. Son los estudios clínicos que usualmente representan la demostración más rigurosa de la eficacia de un fármaco. Son los llamados estudios pivote. Fase III a: Ensayos que se realizan después de que se demostró la eficacia del fármaco, pero antes del sometimiento regulatorio de autorización sanitaria. Estudios en pacientes a donde va dirigido el fármaco. Datos de eficacia y seguridad + número de pacientes. Estudios controlados y no controlados, grupos de pacientes con condiciones especiales (p. ej. Insuficiencia renal). Proveen información muy importante para la IPP y etiquetado en general. Fase III b: Estudios clínicos que se realizan después del sometimiento regulatorio y dossiers relacionados, pero antes de que sea aprobado y lanzado. Estudios de calidad de vida. Fase IV con intervención: Ensayos conducidos posterior al lanzamiento del fármaco. Provee datos adicionales de eficacia y seguridad. Diferentes formulaciones, dosis, duración de Tx, interacciones con otros, y comparaciones. Grupos poblacionales (edad, raza, género). Crítico para recoger datos de seguridad. Estudios controlados y no controlados, grupos de pacientes con condiciones especiales. Ref: Ramirez R. y Soto N. Estudios Preclínicos y Clínicos. Dirección Ejecutiva de Autorización de Productos y Establecimientos. COFEPRIS. México

**Investigador principal (IP):** Profesional con formación en medicina con las aptitudes y competencias necesarias para ser el, responsable del protocolo de investigación que asuma, por lo tanto es el encargado de todo el equipo investigador; es quien podrá delegar funciones de acuerdo a la idoneidad de cada profesional. Debe tener pleno conocimiento del protocolo, metodología, antecedentes, conducción, archivo y todos los aspectos que tengan que ver con el estudio clínico de investigación y por lo tanto tener la capacidad de soportar una visita de auditoria o monitoria.

**Investigador secundario (IS):** Profesional con formación en medicina con las aptitudes y competencias necesarias para que el investigador principal pueda delegar en él funciones específicas clínicas o de procedimientos relacionados con el estudio de investigación. Podrán ser uno o varios investigadores secundarios.

**Organización de investigación por contrato (CRO) (OIC):** Persona u organización (comercial, académica o de otro tipo), contratada por el patrocinador, para realizar una o más labores y funciones del patrocinador relacionadas con el estudio.

**Patrocinador:** 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.

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

**Protocolo/proyecto:** Documento que describe el o los objetivos, diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización de un estudio. Generalmente, también proporciona los antecedentes y fundamentos para el estudio, pero éstos podrían ser proporcionados en otros documentos referenciados en el proyecto. Este término incluye las enmiendas del mismo.

**Químico farmacéutico:** Responsable de todo el manejo del producto de investigación (medicamentos e insumos), desde la recepción, almacenamiento, contabilidad, dispensación y la devolución y/o destrucción. Por otra parte, es un apoyo en el análisis de los eventos adversos y responsable de las actividades del estudio que requieran atención farmacéutica.

## CONTROL DE CAMBIOS

Versión	Fecha	Usuario	Comentario
5	12/02/2020	Mary Jazmin Luengas Moreno	Solicitud para actualización de la Guía para evaluación y seguimiento de protocolos de investigación por compromiso adquirido en mesas de trabajo.

ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
Ingrid Astrid Morales Cubillos <b>Profesional Universitario Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos</b>  Fecha de elaboración: 14/02/2020	Judith Del Carmen Mestre Arellano <b>Director Medicamentos y Productos Biológicos</b> Elisa Marcela Carrillo Zapata <b>Profesional Universitario Grupo de Sistemas de Gestión Integrado</b> Sindy Pahola Pulgarin Madrigal <b>Asesor Dirección General</b>  Fecha de revisión: 17/02/2020	Lucia Ayala Rodriguez <b>Director Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías</b>  Fecha de aprobación: 18/02/2020