	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	<b>GUIA PARA LA EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</b>			
	Código: ASS-RSA-GU039	Versión: 04	Fecha de Emisión: 05/03/2019	Página 1 de 11

## 1. OBJETIVO:

Dar a conocer los lineamientos de evaluación, seguimiento y finalización de los protocolos de investigación con medicamentos 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. DEFINICIONES

**Estudio observacional:** Estudio en el 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, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente disociada 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 de los datos recogidos.<sup>1</sup>

### Fases de la investigación Clínica:<sup>2</sup>

**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.

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Ramirez R. y Soto N. Estudios Preclínicos y Clínicos. Dirección Ejecutiva de Autorización de Productos y Establecimientos. COFEPRIS. México

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	<b>GUIA PARA LA EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</b>		
Código: ASS-RSA-GU039	Versión: 04	Fecha de Emisión: 05/03/2019	Página 2 de 11

### 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 posteriores 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

**Desviaciones Críticas o muy graves:** procedimientos o prácticas que afectan negativamente los derechos, la seguridad o el bienestar de los sujetos o la calidad y la integridad de los datos.<sup>3</sup>

**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.<sup>3</sup>

**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.<sup>3</sup>

**Enmienda al proyecto:** Descripción escrita de cambio(s) o aclaración formal de un proyecto<sup>4</sup>.

**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<sup>5</sup>.

**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 las pruebas científicas que respalden el desarrollo del ensayo y no sean significativas desde cualquier otro punto de vista, que afecten el balance beneficio/riesgo para los sujetos participantes.<sup>5</sup>

**Patrocinador<sup>2</sup>:** 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 LA PRESENTACIÓN INICIAL DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN PARA SU EVALUACIÓN

De acuerdo a la Resolución 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 cabo en Colombia entre la Fase I y la Fase IV (con intervención) los cuales son evaluados por el Grupo de Investigación Clínica. Los protocolos de investigación Fase IV observacionales (Estudios observacionales), deben ser notificados ante el Invima, teniendo en cuenta la definición de la guía ASS-RSA-GU030, presentando un resumen del diseño, objetivos, desenlaces, plan de análisis de resultados y código de identificación en registro público de ensayos clínicos.

<sup>3</sup> Classification and analysis of the GCP inspection findings of GCP inspections conducted at the request of the CHMP (Inspection reports to EMA 2000-2012). European Medicines Agency. 01 December 2014. INS/GCP/46309/2012

<sup>4</sup> Resolución 2378 de 2008

<sup>5</sup> Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo del 4 de Abril del 2001; Artículo 10; ítem a) – Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	<b>GUIA PARA LA EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</b>		
Código: ASS-RSA-GU039	Versión: 04	Fecha de Emisión: 05/03/2019	Página 3 de 11

Por lo tanto los documentos deben ser sometidos al Grupo de Investigación Clínica de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del **Invima**, cumpliendo con los requisitos especificados en el Formato de Presentación y Evaluación de Protocolos de Investigación [ASS-RSA-FM055](#).

Este sometimiento debe estar de acuerdo con lo establecido en el Formato de Presentación y Evaluación de Protocolos de Investigación [ASS-RSA-FM055](#) y Formato Lista de verificación para la recepción de documentos relacionados con protocolos de investigación [ASS-RSA-FM046](#) y los demás que estos relacionen.

La decisión de la evaluación realizada del protocolo (aprobación o no), será notificada al patrocinador mediante un acto administrativo. Así mismo, en la página web del **Invima** se encuentra un listado de los Protocolos de Investigación Clínica sometidos al Grupo de Investigación Clínica, el cual es actualizado mensualmente.

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

### EVALUACIÓN DEL PROTOCOLO POR PARTE DEL COMITÉ DE ÉTICA:

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 se debe diligenciar en la "**PARTE II: INFORMACIÓN ACERCA DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN PARA SER DILIGENCIADA POR EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN (CEI)**" que se encuentra en el Formato de Presentación y Evaluación de Protocolos de Investigación [ASS-RSA-FM055](#), el cual debe llevar la firma y el sello del comité.

Los asuntos a evaluar deberán consignarse en los documentos oficiales que el Comité tenga definidos dentro de sus estatutos o manuales y estos podrán estar sujetos a evaluación posterior.

**Investigador Principal (IP):** La evaluación del Investigador Principal 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.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	<b>GUIA PARA LA EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</b>			
	Código: ASS-RSA-GU039	Versión: 04	Fecha de Emisión: 05/03/2019	Página 4 de 11

- La variable principal de valoración (*end point*) es objetiva y relevante desde el punto de vista clínico.
- Los criterios de evaluación de la respuesta tiene 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

- 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 (ICF):** El comité de ética debe 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

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	<b>GUIA PARA LA EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</b>			
	Código: ASS-RSA-GU039	Versión: 04	Fecha de Emisión: 05/03/2019	Página 5 de 11

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](#)

**Enmiendas al protocolo (Si aplica):** Cuando las modificaciones sean relevantes, es decir que incidan en la seguridad del participante o modifiquen el diseño, tratamiento estadístico y/o la interpretación de las pruebas en el protocolo, se deberán evaluar estas características de tal forma que siempre se considere primordial la integridad de los sujetos participantes. Es importante considerar que una enmienda relevante puede tener las siguientes características: Cambios en la seguridad e integridad de los sujetos del ensayo, cambio en criterios de inclusión y exclusión, ampliación del periodo de ventana, cambio en el diseño del protocolo, análisis estadístico, tamaño muestral, cambios relacionados con el medicamento, cambio en los procedimientos, modificación de parámetros de eficacia y seguridad, o aquellas características que considere el Comité de Ética en investigación. 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](#)

## 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 al interesado.

NOTA:

- 1) Para los Protocolos de investigación clínica de impacto en Salud Pública se establecerá la priorización en su evaluación.
- 2) Teniendo en cuenta que los estudios se encuentran autorizados o en reclutamiento en países de referencia y por limitantes de la capacidad operativa del grupo evaluador, será posible realizar procedimiento de evaluación abreviada para estudios clínicos y enmiendas.


## 6. LINEAMIENTOS PARA EL SEGUIMIENTO DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

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

### 6.1 Evaluación de los 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:



	ASEGURAMIENTO SANITARIO	REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	<b>GUIA PARA LA EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</b>		
Código: ASS-RSA-GU039	Versión: 04	Fecha de Emisión: 05/03/2019	Página 6 de 11

- **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](#)

NOTA:


Teniendo en cuenta que los estudios se encuentran autorizados o en reclutamiento en países de referencia y por limitantes de la capacidad operativa del grupo evaluador, será posible realizar procedimiento de evaluación abreviada para estudios clínicos y enmiendas.

- **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](#)

**6.2 Seguimiento a los protocolos de investigación:** Se efectuará mediante visitas a centros de investigación que estén desarrollando el protocolo de seguimiento. 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, entre otras cosas. Las visitas de seguimiento al protocolo de investigación se realizan cada vez que el **Invima** lo considere necesario y sin previo aviso. Estas visitas se realizan de acuerdo a lo establecido en el parágrafo 1, Artículo 4 de la Resolución 2378 del 2008.

A continuación se dan algunas pautas para la conducción de un protocolo de estudios clínicos dentro de un Centro de Investigación, las cuales pueden ser evaluadas en las visitas de seguimiento.

- El desarrollo de un estudio clínico en el país no puede iniciar hasta tanto no se haya emitido un concepto de aprobación por parte del **Invima**.
- El centro de investigación deberá tener un manual en donde se contemplen todos los aspectos operativos generales acerca del procedimiento de investigación. Éste manual debe ser aprobado por el representante legal de la institución y estar alineado a su sistema de gestión de la calidad. Además, debe estar documentado un manual de funciones y/o responsabilidades del equipo de investigador y tener documentada la política de conflictos de interés y la política de confidencialidad.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	<b>GUIA PARA LA EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</b>			
	Código: ASS-RSA-GU039	Versión: 04	Fecha de Emisión: 05/03/2019	Página 7 de 11

- Cada institución tiene la responsabilidad de verificar mediante un procedimiento documentado, los soportes de las hojas de vida de los investigadores y demás integrantes del equipo de investigación, incluyendo la validación de la información de los estudios de pregrado y posgrado.
- El estudio clínico debe conducirse de acuerdo a la normatividad vigente y a lo definido por el comité de Ética en Investigación, por lo tanto debe tener la cantidad adecuada de recurso humano, infraestructura y herramientas técnicas.
- La historia clínica debe ser unificada, de acuerdo a la Resolución 1995 de 1999; es el documento fuente por excelencia y debe consignar todos los datos relacionados con el acto médico, la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, la aceptación del consentimiento informado y el procedimiento de asignación aleatoria de los sujetos participantes. No debe existir una historia clínica paralela dentro del archivo propio del estudio de investigación. Se puede incluir copia de la historia clínica pero esta debe ser de constante actualización y estar acorde con la historia clínica original.
- El estudio clínico debe contar con documentos fuente, que permitan verificar la información registrada al patrocinador por medio del Cuaderno de recogida de datos (Case Report Forms - CRF).
- La inclusión de los sujetos participantes debe hacerse de acuerdo al protocolo de investigación, manteniendo la confidencialidad.
- Toda decisión médica debe estar a cargo de un profesional médico con la competencia científica asistencial adecuada.
- Todo documento entregado al sujeto participante, como anuncios de reclutamiento, material del estudio clínico entre otros, deben haber sido evaluados previamente de acuerdo a los parámetros de confidencialidad y bienestar con el sujeto.
- El consentimiento informado y/o asentimiento informado, independiente del tipo (general, genético, etc), debe ser revisado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación, debe estar de acuerdo a la normatividad vigente y debe ser aplicado únicamente por el IP o IS, quien conoce a cabalidad el protocolo de investigación clínica y la especialidad del mismo. Por otra parte debe realizarse en un sitio adecuado para la lectura, en donde el posible sujeto participante lo pueda leer con tranquilidad sin presiones de tiempo. Este debe ser firmado, aceptado y entendido por parte del participante antes de iniciar cualquier procedimiento y debe estar sustentado en el documento fuente principal que es la historia clínica.
- Con el fin de que se garantice completamente el entendimiento del consentimiento informado por parte de los participantes, se debe buscar mecanismos que permitan evaluar la capacidad de entendimiento y sean soportados documentalmente.
- Cabe aclarar que para el caso de que el sujeto participante sea un menor de edad, se debe aplicar el asentimiento informado de acuerdo a la normatividad vigente y el consentimiento informado al adulto responsable.


#### **Equipo Investigador:**

Este 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):** Es el responsable del protocolo de investigación que asuma, por lo tanto es el responsable de todo el equipo de investigación, 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 tiene la capacidad de soportar una visita de auditoría o monitoria.

**ESTE DOCUMENTO IMPRESO ES UNA COPIA NO CONTROLADA**

Para ver el documento controlado ingrese a <https://www.invima.gov.co/procesos>

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	<b>GUIA PARA LA EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</b>			
Código: ASS-RSA-GU039	Versión: 04	Fecha de Emisión: 05/03/2019	Página 8 de 11	

- **Investigador secundario (IS):** Es la persona en la cual el investigador delega funciones específicas clínicas o de procedimiento en el estudio de investigación. Podrá ser uno o varios investigadores secundarios.
- **Coordinador de investigación:** El coordinador de investigación debe ser un profesional en el área de la salud, delegado para manejar los aspectos administrativos del estudio. 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 cargo para evitar extralimitar su carga.
- **Químico farmacéutico:** Es la persona 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 para el análisis de los Eventos Adversos que se presenten y para realizar actividades de atención farmacéutica.
- **Bacteriólogo (a):** Es la persona responsable de la toma, embalaje, envío, conservación y procesamiento de muestras requeridas por el protocolo de estudios clínicos.

El equipo investigador debe tener diseñado un plan de trabajo en el que se incluyan las funciones y los tiempos que debe cumplir de acuerdo a los procesos llevados a cabo en cada uno de los protocolos que tenga bajo su responsabilidad, estas mismas funciones deben estar registradas en el formato de responsabilidades (log responsibility) de cada estudio. El plan de trabajo está sujeto a verificación en las visitas de seguimiento a protocolos y a la certificación en Buenas Prácticas Clínicas por parte del **Invima**. Por otra parte el Investigador Principal como líder del equipo investigación deberá revisar y supervisar los procesos realizados por cada integrante.

Todo integrante del equipo investigador debe estar entrenado en Buenas Prácticas Clínicas mediante un curso presencial o virtual, el cual deberá incluir la capacitación en la normatividad nacional vigente en investigación, antes de que entre en contacto asistencial con el sujeto de investigación.

El equipo investigador debe tener constantes capacitaciones de acuerdo a las necesidades que considere pertinentes en el proceso de investigación (BPC) o de los protocolos que se está llevando a cabo.

El equipo investigador debe garantizar la adherencia del sujeto participante al protocolo de investigación, por medio de diferentes procedimientos creados internamente. Estos procedimientos deben ser aprobados previamente por el comité de ética.

### Regulaciones Éticas:

El Comité de ética debe contar con procedimiento de recepción, evaluación, análisis, socialización, seguimiento de las decisiones y aprobaciones tomadas con respecto a los protocolos de investigación.


El Centro de investigación no puede iniciar un protocolo de estudio clínico sin que sea aprobado inicialmente por su comité de ética y se tenga la aprobación por parte del **Invima**. Se considera el inicio de un estudio clínico, cuando se incluya el primer sujeto de investigación así sea en el momento de preselección.

Es responsabilidad del Centro de investigación someter a aprobación del Comité de Ética de investigación cualquier cambio que se realice en el estudio de investigación y reportar cualquier desviación que ocurra durante la conducción del estudio. El comité de ética tiene la obligación de recibir la información, analizarla y emitir un concepto, todos estos procesos deben estar documentados en los archivos del comité de ética. Para el caso de las desviaciones se debe definir si afecta o no al sujeto de investigación y generar medidas correctivas o dependiendo de la gravedad un plan de mejoramiento, el cual debe ser verificado por el comité de ética en auditoría u otro mecanismo de seguimiento.

De acuerdo a lo establecido por el comité de ética de investigación y el **Invima**, el centro de investigaciones debe realizar informes periódicos, anuales y finales de cada protocolo en investigación clínica, el cual debe ser remitido al Comité de Ética y al patrocinador para que este último lo consolide y envíe un informe final del estudio al **Invima**.

El investigador deberá tener disponible para revisión todos los registros, correspondencias, presupuesto y otros documentos sometidos y aprobados por el Comité de Ética, los cuales pueden ser sujetos de auditoría por las autoridades competentes y por el Comité de Ética cuando éste lo requiera.



	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	<b>GUIA PARA LA EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</b>			
	Código: ASS-RSA-GU039	Versión: 04	Fecha de Emisión: 05/03/2019	Página 9 de 11

El comité de ética deberá verificar que la póliza se encuentre vigente, la cual cubra los eventos adversos del estudio, indemnizaciones en caso de muerte y además deberá verificar la accesibilidad de dicha póliza, también debe verificar los procesos para la atención de los eventos adversos de los sujetos participantes, mientras se accede a la póliza de seguros.

**Nota:** El Comité de Ética es la máxima autoridad en el sitio de investigación, sin embargo el investigador principal puede utilizar el recurso de informar al **Invima** cualquier observación o inconsistencia que sea generada desde el comité de ética en sus aprobaciones de acuerdo a la normatividad vigente.

#### Eventos Adversos:

Los eventos adversos que se generen en el desarrollo de los protocolos de investigación clínica deben ser reportados de acuerdo a la normatividad vigente al patrocinador y/o agencia reguladora en los formatos correspondientes conforme a la Guía para el diligenciamiento de los formatos de reporte de eventos adversos en protocolos de investigación [ASS-RSA-GU057](#) . Por otro lado estos deben estar registrados en los formatos de reporte de eventos adversos del protocolo de investigación correspondiente.

El investigador principal de acuerdo a su conocimiento, criterio, competencia y experiencia dentro del estudio de investigación y/o con el apoyo de los profesionales del equipo investigador debe determinar la causalidad del evento adverso. De igual manera dentro del análisis realizado por el comité de ética puede calificar al evento adverso de manera diferente.

El centro de investigación debe tener establecido los procesos/actividades que se deben realizar en caso que se presente un evento adverso con el fin de garantizar la atención médica oportuna y adecuada a los sujetos participantes.

#### Producto de Investigación:


El manejo del producto de investigación debe estar bajo la responsabilidad de un profesional idóneo (Químico Farmacéutico), de acuerdo a lo establecido para la gestión de un Servicio Farmacéutico en la normativa nacional vigente.

Entre sus procesos/actividades esta la recepción, almacenamiento, contabilidad, dispensación informada, destrucción y/o devolución del producto de investigación, entre muchas otras que de acuerdo a su conocimiento y capacidades puede desarrollar. Todas las anteriores deben estar documentadas y tener registros implementados que permitan hacer trazabilidad.

En cuanto a la dispensación de medicamentos de investigación, se debe crear un proceso ágil, seguro, confiable y útil para la solicitud de medicamento, el cual debe estar sustentado con la información o asignación dada por el *Interactive Voice Response System* (IVRS). Con esta información el Químico Farmacéutico debe entregar al sujeto participante el medicamento en investigación e informar en un vocabulario claro y común el uso y almacenamiento del medicamento, es decir entre otras cosas condiciones de transporte, condiciones de almacenamiento y tiempos de toma; esto con el fin de evitar o reducir el riesgo de interacción farmacológica con la medicación concomitante. Por lo tanto es responsabilidad dentro de la dispensación generar mecanismos informativos para garantizar que el sujeto tenga la información completa y adecuada del manejo del medicamento en investigación, como por ejemplo por medio de folletos, los cuales deben estar previamente evaluados y aprobados por los Comité de Ética de Investigación.

Durante el proceso de almacenamiento, el Químico Farmacéutico es el responsable del seguimiento a las condiciones de almacenamiento de los productos de investigación, igualmente es el responsable de garantizar el control de las fechas de vencimiento de estos productos para evitar que se dispensen medicamentos vencidos a los sujetos de investigación.

De acuerdo a lo planteado en la normativa colombiana para el manejo del medicamento vencido o con problemas evidentes en cuanto a su calidad o que por previa autorización del patrocinador deban ser retirados, debe existir un área de almacenamiento separada e identificada.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	<b>GUIA PARA LA EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</b>			
	Código: ASS-RSA-GU039	Versión: 04	Fecha de Emisión: 05/03/2019	Página 10 de 11

Con respecto a la devolución y/o destrucción del medicamento en investigación, se debe establecer un proceso implementado en el cual se conserve registros de esta actividad. En los casos que sea devuelto el medicamento al patrocinador o enviado a otra institución para su destrucción, es responsabilidad del Centro de investigación exigir una copia de este proceso, la cual debe reposar en el file donde se lleve el control del medicamento garantizando el manejo del inventario del producto en investigación de forma clara y confiable. Para este último caso, se podrán desarrollar bases de datos donde se especifiquen como mínimo los siguientes campos: código de identificación del medicamento, fecha de vencimiento, número de lote, fecha de recibido en el centro, fecha de dispensación, datos del sujeto de investigación, fecha de retorno de los medicamentos al centro (si aplica) y fecha de devolución al patrocinador o CRO (*Contract Research Organization*) (si aplica).

Cabe recordar es responsabilidad del Investigador Principal y/o el Químico Farmacéutico realizar seguimiento a la adherencia del tratamiento.

### Coordinación de estudios clínicos

Dentro de la institución deberá existir un sitio específico en donde se lleve a cabo la parte administrativa del estudio de investigación, la cual debe tener la infraestructura, espacio, capacidad técnica y recurso humano competente, de acuerdo al número, complejidad y dificultad de los estudios de investigación que se lleven a cabo en la IPS. Este sitio debe guardar la privacidad, confidencialidad y seguridad que requiere las Buenas Prácticas Clínicas, por lo tanto no puede estar compartida con otra área del Centro de Investigación.

El archivo de investigación debe contener los documentos mínimos enunciados en la Resolución 2378 del 2008, debe encontrarse en un espacio adecuado de acuerdo al número de estudios que se lleven a cabo en la institución, que garantice la custodia e integridad de los documentos. Este debe estar separado del área asistencial y de cualquier otra área administrativa de la institución incluyendo el área de investigación, pero al alcance del equipo investigador, por último este debe estar bajo llave de manera que se guarde la confidencialidad propia del estudio.

Para el caso de estudios cerrados se debe tener un espacio definido. Su almacenamiento será al menos de dos (2) años después la aprobación de la solicitud de comercialización o hasta que haya transcurrido al menos dos años desde la suspensión formal del desarrollo clínico del producto de investigación.

### PATROCINADOR:


Tiene la responsabilidad de realizar la capacitación al equipo investigador en la monitoria de inicio de los siguientes temas: Protocolo de investigación, Buenas Prácticas Clínicas, Regulación Nacional, Manejo del producto de investigación, CRF, aleatorización, manejo de desviaciones y reporte de eventos adversos, entre otros.

El patrocinador deberá notificar al **Invima** solo las desviaciones ocurridas durante el desarrollo del estudio clínico clasificadas como críticas o muy graves y mayores o graves, mediante el Formato notificación de desviaciones en Ensayos Clínicos **ASS-RSA-FM101**. Estas desviaciones deberán ser notificadas al correo [invimabpc@invima.gov.co](mailto:invimabpc@invima.gov.co) en un tiempo máximo de 15 días hábiles desde que el Patrocinador/CRO tenga conocimiento.

Debe existir un acuerdo contractual entre el patrocinador y la institución/investigador, el cual debe estar firmado por el representante legal de cada una de las partes. El documento debe incluir aspectos como: término del contrato, presupuesto y forma de pago, responsabilidades de las partes, confidencialidad, seguro o indemnización, conflicto de intereses, medidas o sanciones en caso de incumplimiento, tiempo de conservación del archivo, entre otros.

Igualmente, los pactos realizados entre otras partes implicadas para el desarrollo del estudio clínico deben estar por escrito, entre la institución y servicios contratados como son el comité de ética, laboratorio clínico u otros servicios.

Es responsabilidad del Patrocinador someter a aprobación del **Invima** cualquier cambio que se realice en el estudio de investigación.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	<b>GUIA PARA LA EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</b>		
Código: ASS-RSA-GU039	Versión: 04	Fecha de Emisión: 05/03/2019	Página 11 de 11

## 7. ANEXOS

- Formato de Presentación y Evaluación de Protocolos de Investigación [ASS-RSA-FM055](#)  
 Guía para la presentación de protocolos de investigación [ASS-RSA-GU030](#)  
 Formato Lista de verificación para la recepción de documentos relacionados con protocolos de investigación [ASS-RSA-FM046](#)
- Formato para la presentación de enmiendas, nuevos centros, nuevos investigadores y consentimientos informados de protocolos de investigación [ASS-RSA-FM047](#)  
 Guía para la presentación de las enmiendas, nuevos centros, nuevos investigadores y consentimientos informados de protocolos de investigación [ASS-RSA-GU031](#)
- Formato para Notificación de Cierre de Estudios Clínicos (Protocolos) [ASS-RSA-FM049](#)  
 Guía para la Notificación de Cierre de Estudios Clínicos (Protocolos) [ASS-RSA-GU033](#)
- Formato de Presentación y Evaluación de Nuevas solicitudes de Importación de suministros para protocolos de Investigación [ASS-RSA-FM052](#)  
 Formato de Presentación y Evaluación de Nuevas solicitudes de Exportación de Muestras Biológicas para protocolos de Investigación [ASS-RSA-FM053](#)  
 Guía para la Presentación de Nuevas solicitudes de Importación de Suministros y Exportación de Muestras Biológicas para protocolos de Investigación [ASS-RSA-GU036](#)
- Formato Informe Anual de Proyectos de Investigación [ASS-RSA-FM063](#)  
 Guía para el diligenciamiento del formato anual de proyectos de investigación [ASS-RSA-GU041](#)
- Formato de Presentación y evaluación de modificaciones al manual del investigador [ASS-RSA-FM054](#)  
 Guía para la Presentación y Evaluación de Modificaciones al Manual del Investigador [ASS-RSA-GU037](#)
- Formato para la presentación de estudios de estabilidad de medicamentos en investigación [ASS-RSA-FM088](#)  
 Guía para la Presentación de Estudios de Estabilidad de Medicamentos en Investigación [ASS-RSA-GU055](#)
- Guía para los Comités de Ética en Investigación [ASS-RSA-GU040](#)
- Guía de Medicamentos y Suministros de Investigación Clínica [ASS-RSA-GU045](#)
- Guía para el diligenciamiento de los formatos de reporte de eventos adversos en protocolos de investigación [ASS-RSA-GU057](#)
- Formato notificación de desviaciones en ensayos clínicos [ASS-RSA-FM101](#)
- Listado de protocolos de investigación desarrollados por la institución (IPS): estudios activos y cerrados [ASS-AYC-FM046](#)