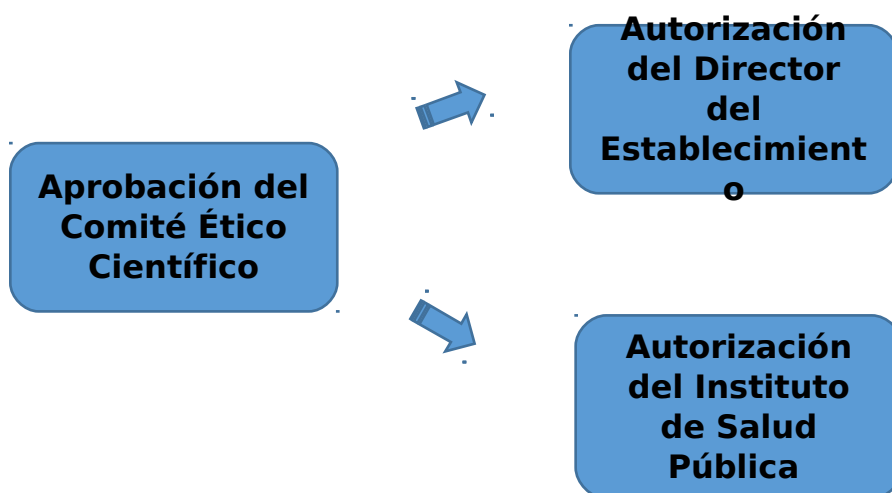


## REQUISITOS ÉTICOS Y REGULATORIOS PREVIOS AL INICIO

Antes de iniciar el ensayo clínico en los sitios de investigación, esto es antes de comenzar el reclutamiento de los participantes voluntarios, es necesario obtener las autorizaciones regulatorias exigidas por la normativa chilena. Las tres principales formalidades a cumplir son:



**Figura. Flujo de autorizaciones regulatorias exigidas por la normativa chilena a un ensayo clínico.**

El trámite ante el CEC es el primero que se debe llevar a cabo, pues sin él, por ley, ni el Director del establecimiento ni el ISP pueden considerar sus correspondientes autorizaciones. Nada impide al investigador consultar previamente la opinión de la Dirección sobre la oportunidad y condiciones institucionales para la realización del ensayo clínico en el establecimiento, ya que podría encontrarse con una negativa o dificultades prácticas *a priori* que hicieran innecesario continuar el proceso en ese establecimiento.

### APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO

El Decreto 114 y la Ley 20.120 del MINSAL establece que toda investigación científica en seres humanos deberá contar con la revisión e informe favorable de un CEC acreditado por la Autoridad Sanitaria e independiente del equipo de investigación. En el caso de los estudios multicéntricos la revisión la realizará un solo CEC acreditado.

Para conocer los CEC acreditados se debe visitar el sitio internet de la Oficina de Bioética del MINSAL (<http://ish.redsalud.gob.cl/>) donde se puede descargar una planilla Excel con el listado actualizado de ellos. La duración de la acreditación del CEC es de tres años. También se puede consultar allí las normas de acreditación de los CEC.

Las normas de acreditación establecen (Circular 40/13, acápite 9.2) la documentación que los CEC deben requerir para revisar el proyecto y emitir su opinión. En consecuencia, el investigador debe hacer llegar al CEC, como mínimo, los siguientes documentos:

1. Formato específico de solicitud
2. Protocolo
3. Consentimiento(s) informado(s)

4. CV de los investigadores acompañados de sus respectivos certificados de título
5. Material de reclutamiento
6. *Brochure* del Investigador
7. Contrato del Seguro de protección

Es recomendable que el investigador, ante cualquier duda sobre el trámite y sus requisitos, dirija su consulta directamente al CEC correspondiente. Por otro lado, ante una duda de fondo, por ejemplo, sobre la interpretación del CEC relativa a un aspecto de la normativa vigente, es posible dirigirse a la Oficina de Bioética de la Subsecretaría de Salud Pública del MINSAL, quien mantiene un espacio de “preguntas frecuentes” (por ejemplo, se puede consultar el documento emitido por el órgano asesor Comisión Ministerial de Ética de Investigación en Salud (CMEIS) sobre el “Acceso excepcional a la Ficha Clínica sin consentimiento informado con fines de investigación”). También es posible hacer una consulta directamente a la CMEIS mediante un correo electrónico dirigido a [cmeis@minsal.cl](mailto:cmeis@minsal.cl).

## **PLAZOS PARA EL INFORME**

El plazo del CEC para emitir su informe es de 45 días desde su presentación y puede prorrogarlo, por razones fundadas y por una sola vez, por 20 días (artículo 18 del Decreto 114 \_ Reglamento de la ley 20.120).

## **REVISIÓN EXPEDITA**

**En Chile:** Los CEC deben contemplar en sus reglas de funcionamiento la posibilidad de una “revisión expedita” del protocolo en casos de excepción o urgencia (Circular 40/13, acápite 9.4) o por necesidades de salud pública de la población (Resolución Exenta 403 - Norma Técnica de Estándares de Acreditación de los CEC).

**En otros países:** La revisión expedita existe en otros países, pero con otro propósito. Por ejemplo, en Estados Unidos la regulación define la revisión expedita como aquella que se puede aplicar a investigaciones que representan un riesgo potencial que no sobrepasa lo que ellos denominan “riesgo mínimo” (definido como la probabilidad y la magnitud de posible daño o malestar, fruto de la investigación, que no es mayor que la probabilidad y la magnitud a la que se encuentran sometidas las personas en su vida cotidiana o durante los cuidados rutinarios de salud). También pueden ser objeto de revisión expedita las modificaciones menores a un protocolo previamente aprobado y que le son informadas al Comité durante la conducción del ensayo clínico. Estas modificaciones menores son por lo general de tipo administrativo o representan cambios que mejoran el seguimiento y que no alteran la razón riesgo/beneficio de los pacientes que participan en el estudio.

La revisión expedita significa que el presidente del Comité o uno a dos miembros del Comité con experiencia y elegidos por el presidente, pueden revisar y aprobar un protocolo que cumple con la definición mencionada sobre el “riesgo mínimo”. Nótese que no pueden rechazar dicho protocolo, porque ello sólo lo puede hacer el Comité en pleno.

El presidente debe asegurarse de que todos los miembros del Comité están informados de las revisiones expeditas tramitadas por el Comité. La autoridad regulatoria se guarda el derecho de restringir, suspender, interrumpir o no autorizar el uso de la revisión expedita de un Comité en particular. La revisión expedita, así entendida, mejora la eficiencia de los Comités, sin renunciar a su misión supervisora. Así lo entiende la OMS que, en sus

“Estándares y guías operacionales para la revisión ética de investigación en salud con seres humanos”, también incorpora la revisión expedita (Estándar 8) como una opción en los procedimientos de revisión de los Comités<sup>1</sup>.

## **AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DEL ESTABLECIMIENTO**

La Ley 20.120, en su artículo 10, exige que el director del establecimiento dentro del cual se efectuará la investigación biomédica con seres humanos, otorgue expresamente su autorización, previo informe favorable del CEC correspondiente.

Lo que se puede inferir de los documentos disponibles en la Biblioteca del Congreso, respecto a la intención de los legisladores al incluir este acápite en la ley, es que el director del establecimiento es la autoridad sanitaria y por ende debe estar en conocimiento de las actividades de investigación que se realizan en su establecimiento. Se infiere de ello, por lo tanto, que el director autorizará la investigación basándose en las políticas institucionales existentes a nivel local, regional o nacional relativas a la investigación con seres humanos, así como en consideraciones administrativas y de gestión clínica del establecimiento, pero no en consideraciones éticas y científicas que son resorte de evaluación por otras instancias, de ahí la frase “previo informe favorable del CEC correspondiente”.

El Reglamento asociado a esta ley (Decreto 114 del MINSAL) establece en su artículo 10, que:

- El director debe comunicar su decisión dentro del plazo de 20 días hábiles.
- En el caso de rechazar la autorización, el director debe fundamentar su decisión.
- En el caso de autorizar la investigación, ello será producto de los acuerdos entre el director, el patrocinador y el investigador respecto a los términos en que ésta se desarrollará.

Resulta evidente que los requisitos que impone el Reglamento a las condiciones en que el director puede autorizar o rechazar la realización de una investigación con seres humanos en su establecimiento, pone aún mayor énfasis en la necesidad de que existan estructuras *ad hoc* (Unidades de Apoyo a la Investigación Clínica) que faciliten el análisis administrativo, financiero y legal (ver Capítulo Etapa Preparatoria: Consideraciones Administrativas) de estas solicitudes y que apoyen al Director en su decisión. **Una nueva normativa que aún no ha entrado en vigor prevé la acreditación de estas unidades.**

## **AUTORIZACIÓN DEL INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA**

La Ley 20.724 del MINSAL, publicada en 2014, modifica el Código Sanitario en materia de Regulación de Farmacias y Medicamentos. En su artículo 99 la Ley establece que “el Instituto de Salud Pública (ISP) podrá autorizar provisionalmente la distribución, venta o expendio y uso de productos

---

<sup>1</sup> Standards and operational guidance for ethics review of health-related research with human participants. © World Health Organization 2011.  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44783/1/9789241502948\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44783/1/9789241502948_eng.pdf)

farmacéuticos sin previo registro, para ensayos clínicos u otro tipo de investigaciones científicas ...”

La solicitud que debe presentar el patrocinador del ensayo clínico al ISP se hace a través del Formulario 4111035 “Autorización de importación, fabricación o uso provisional de productos farmacéuticos para fines de estudios clínicos”. El Formulario y la Ficha Técnica que lo acompaña se pueden descargar en el sitio *web* del ISP<sup>2</sup>.

El artículo 10 bis del Decreto 114, indica que, en orden, son necesarios los siguientes documentos:

1. Informe favorable del CEC más la autorización del director del establecimiento.
2. Certificado de aprobación del centro de investigación por el ISP.

### 3. RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN

Cumplidos los requisitos exigidos, el Director del ISP autoriza formalmente al patrocinador, mediante una Resolución, para hacer uso del fármaco no registrado en el ensayo clínico, por un período de un año, después del cual es necesario solicitar una renovación de la autorización. En la Resolución se identifican el titular de la autorización, el producto autorizado (forma farmacéutica, cantidad, concentración, fabricante, etc.), su procedencia, el sitio de investigación, lugar de almacenamiento y el responsable de garantizar la calidad del producto importado, cuando corresponda.

La Resolución a su vez detalla las obligaciones que el **patrocinador** asume al hacer uso provisional de un fármaco sin registro sanitario. Esas son:

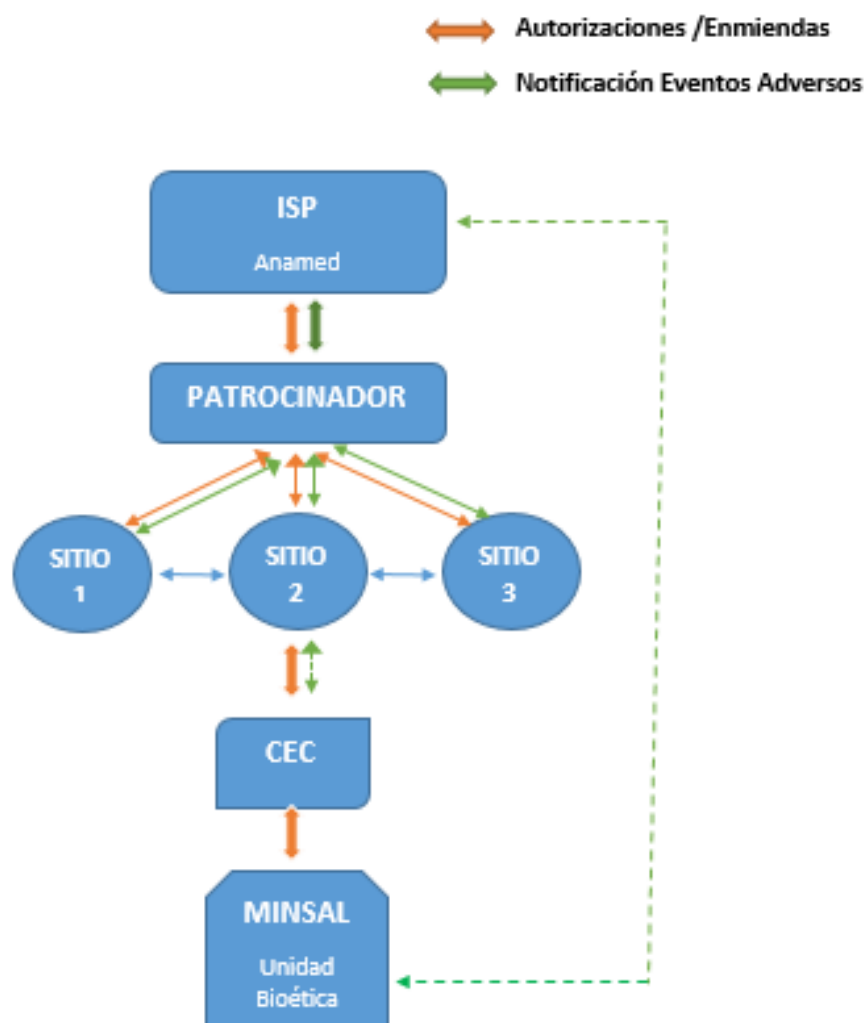
- Informar al ISP, durante la ejecución del ensayo clínico, sobre los eventos adversos serios inesperados y juzgados, por el patrocinador o por el investigador, como relacionados al producto en investigación (más información en el acápite “Reporte de Eventos Adversos”, más abajo).
- Remitir al ISP los “Informes Periódicos de Seguridad” del fármaco en desarrollo que se está evaluando en el ensayo clínico en cuestión (IPSI, en inglés: *DSUR - Development Safety Update Report*).
- Cumplir con el protocolo del ensayo clínico en referencia y con las Buenas Prácticas Clínicas durante su ejecución.
- Acceder a las inspecciones que puedan ser realizadas por la autoridad sanitaria con el fin de verificar el cumplimiento de las obligaciones contraídas y anteriormente expuestas.
- Notificar al ISP cambios de orden administrativo relacionados con la ejecución del estudio clínico.
- Remitir al ISP un Informe de Cierre Anticipado, o en su defecto, el Informe Final al término del ensayo clínico.

La figura propone un Flujo de Comunicaciones entre los diferentes actores involucrados en un ensayo clínico.

---

<sup>2</sup> Formulario 4111035 Autorización de importación, fabricación o uso provisional de producto farmacéutico para fines de estudios clínicos:  
<http://www.ispch.cl/prestacion/4111035>

## FLUJO DE COMUNICACIONES



**Figura. Flujo de comunicaciones de los actores involucrados en un ensayo clínico.**

## CONSTITUCIÓN DE OTROS COMITÉS

La opinión favorable de un CEC y la obligación del investigador de mantenerlo informado durante la conducción del ensayo clínico es una exigencia regulatoria en todos los países donde estos se llevan a cabo para fines de registro sanitario de nuevos fármacos.

Existen otros Comités que pueden constituirse antes del inicio del ensayo clínico, los que, sin ser obligatorios, pueden ser de gran ayuda en el aseguramiento de la calidad de la investigación, en la toma de eventuales decisiones y en el fortalecimiento de la seguridad de los participantes durante su ejecución.

## COMITÉ DE MONITOREO DE LOS DATOS

Algunos ensayos clínicos pueden requerir la constitución de un Comité de Monitoreo de los Datos (DMC, por su sigla en inglés) para optimizar la supervisión continua de la conducción del ensayo clínico. Estos son, por lo general, los ensayos clínicos multicéntricos, que presentan una o más de las siguientes características:

- Gran tamaño de muestra, lo que hace difícil la supervisión y el análisis oportuno de los eventos adversos y de los resultados principales que se van sucediendo en lugares geográficamente apartados.
- Larga duración del seguimiento de los pacientes y, por ende, del estudio en general, lo que puede distorsionar el peso de cada evento aislado y dificultar su visión de conjunto.
- La gravedad inmediata o letalidad de la patología tratada, a raíz de la cual existe mucha presión en acortar los tiempos de un ensayo clínico para poner el nuevo fármaco a disposición de los pacientes en el plazo más corto posible.

El DMC es un grupo de expertos externos e independientes del patrocinador y de los investigadores, que evalúa en fechas preestablecidas el progreso (reclutamiento, seguimiento y adherencia de los participantes) y los datos de seguridad disponibles hasta ese momento. Dependiendo de lo que estuviese previsto en el protocolo, también pueden revisar los datos de eficacia. Es así que, según lo previsto, el DMC puede revisar los datos de manera no ciega para entregar recomendaciones al patrocinador, las que pueden ser:

- Introducir eventuales modificaciones al protocolo
- Su continuación sin modificaciones
- Su término anticipado, originado por razones de seguridad (el DMC observó una tasa superior a la esperada de eventos adversos serios) o por razones de futilidad (el DMC concluyó con una alta probabilidad que el ensayo no llegará a probar el beneficio esperado) o por razones de eficacia (El DMC observó un efecto benéfico claramente superior al esperado en una patología de mal pronóstico).

El DMC debe estar integrado por clínicos expertos en la indicación terapéutica estudiada, expertos en farmacovigilancia, bioestadísticos, metodólogos y éticistas con experiencia en ensayos clínicos. Los expertos clínicos no solo deben conocer profundamente la patología, su pronóstico y tratamiento: es también deseable que hayan conducido ensayos clínicos para comprender los problemas y limitaciones que tienen los ensayos clínicos.

La constitución de un DMC acarrea una cantidad de trabajo adicional que debe ser bien aquilatada. El DMC debe funcionar con POE escritas y conocidas por todos sus miembros. Los conflictos de intereses deben ser considerados con cuidado y los riesgos de sesgos que puedan introducirse, fruto de la revisión no ciega de los datos, deben ser manejados adecuadamente.

Existe mucha información disponible sobre la constitución y funcionamiento de los DMC. Recomendamos comenzar por el documento publicado por la Agencia Europea del Medicamento <sup>3</sup> y el documento de la autoridad regulatoria del Reino Unido <sup>4</sup> que trata sobre los DMC desde la perspectiva de los CEC. La FDA también publicó una Guía que se puede descargar en su sitio *web*<sup>5</sup>.

<sup>3</sup> Guideline on Data Monitoring Committees – 2005 – European Medicines Agency. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003635.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003635.pdf)

<sup>4</sup> Data Monitoring Committees in Clinical Trials – Guidance for Research Ethics Committees – May 2010 <http://www.hra.nhs.uk/documents/2013/10/data-monitoring-committees-in-clinical-trials.pdf>

<sup>5</sup> Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees – FDA 2006 <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm127073.pdf>

Son sinónimos de DMC (*Data Monitoring Committee*) las siglas DMB (*Board*), DSMB y DSMC (*Data Safety Monitoring Board / Committee*).

## **COMITÉ DIRECTIVO**

Este comité (*Steering Committee*, en inglés) se constituye cuando el ensayo clínico será conducido en varios sitios de investigación y su duración total se prolongará lo suficiente de manera que se reúna varias veces. Normalmente, está conformado por los investigadores principales de cada sitio, algunos expertos clínicos invitados y personal que trabaja para el patrocinador (jefe de proyecto, *data manager*, médico asesor del área terapéutica).

Este comité no debe conocer la identidad de los centros durante las reuniones y su función principal es asegurarse de mantener la validez científica del estudio. Esto implica revisar el progreso del reclutamiento según lo planeado, verificar los problemas encontrados (tasa de rechazo del consentimiento, violaciones del protocolo, etc.)

Una importante tarea de este comité consiste en la preparación y redacción del informe final del ensayo clínico y del manuscrito para su publicación.

## **COMITÉ DE ADJUDICACIÓN DE LOS RESULTADOS**

Este Comité (*Endpoint Adjudication Committee*, en inglés) se constituye cuando la precisión o exactitud, al momento de calificar un resultado principal como tal, puede ser puesto en duda posteriormente. Esto ocurre, con más frecuencia, cuando el resultado es un evento “blando”, o sea, revestido de cierto grado de subjetividad, donde el evaluador que está calificando el evento puede interpretarlo de diferentes maneras, quedando el resultado sujeto únicamente a su juicio clínico. El riesgo de introducir sesgos en este contexto llevó a la creación de estos comités. Ellos se encargan, primero, de estandarizar y armonizar la definición del resultado en cuestión y, luego, de revisar, a medida que ocurren, los resultados observados durante el estudio, verificando así que estos cumplen con la definición preestablecida.

Los ensayos clínicos donde con frecuencia se constituyen Comités de Adjudicación de resultados son:

- Cuando el resultado es, por ejemplo, una imagen radiológica, de ecografía, RM.
- Cuando el resultado es una combinación de varios desenlaces, algunos de los cuales son resultados “duros” (ejemplo, mortalidad) y otros corresponden a resultados “blandos” por lo que la calificación final de estos puede ser complicada.
- Cuando es imposible implementar el ciego en el ensayo clínico.

Estos comités son conformados por expertos clínicos, independientes de los investigadores, y deben revisar los casos de manera ciega y decidir sobre su validez, de acuerdo con un POE predefinido.