



INSTRUCTIVO EXTERNO

Criterios para seleccionar al investigador principal, sus funciones y responsabilidades.

(Versión 1.0)

**Coordinación Técnica de Certificaciones,
Autorizaciones y BPs Sanitarias.
Dirección Técnica de Ensayos Clínicos
Septiembre, 2017**

INSTRUCTIVO EXTERNO Criterios para seleccionar al investigador principal, sus funciones y responsabilidades	CODIGO	IE-B.3.3.1-EC-02
	VERSIÓN	1.0
	Página 3 de 14	

CONTROL DE CAMBIOS

VERSIÓN	DESCRIPCIÓN	FECHA DE ACTUALIZACIÓN
1.0	Creación	SEPTIEMBRE 2017

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.

INSTRUCTIVO EXTERNO Criterios para seleccionar al investigador principal, sus funciones y responsabilidades	CODIGO	IE-B.3.3.1-EC-02
	VERSIÓN	1.0
	Página 4 de 14	

CONTENIDO

1.	OBJETIVO	5
2.	DEFINICIONES.....	5
3.	CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL	6
4.	RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL	6
5.	FUNCIONES DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL	8
6.	REGISTRO DE INVESTIGADORES EN SALUD EN ECUADOR	8
7.	ELABORACIÓN DEL MANUAL DEL INVESTIGADOR.....	8
8.	ANEXO.....	9
9.	DOCUMENTOS DE REFERENCIA.....	9

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.

INSTRUCTIVO EXTERNO Criterios para seleccionar al investigador principal, sus funciones y responsabilidades	CODIGO	IE-B.3.3.1-EC-02
	VERSIÓN	1.0
	Página 5 de 14	

1. OBJETIVO

Establecer los lineamientos para la selección del investigador principal, sus funciones y responsabilidades; adicional indicar el contenido general del Manual del Investigador, este documento forma parte de la aprobación de un ensayo clínico solicitado.

2. DEFINICIONES

Estudio multicéntrico: estudio clínico conducido de acuerdo a un solo protocolo pero en más de un lugar y, por tanto, realizado por más de un investigador.

Investigador Principal: El investigador principal es el profesional responsable de la realización del ensayo clínico en un centro de investigación clínica y quien lidera el equipo de investigación. De acuerdo a la complejidad del estudio determinado por la ARCSA, el investigador principal deberá ser un profesional de la salud con título de cuarto nivel, relacionado con el área a investigar. Dichos títulos deberán estar registrados en la Secretaria Nacional de Educación Superior, Ciencia, Tecnología e Innovación (SENESCYT) y ante el Ministerio de Salud Pública.

Manual del investigador: es una compilación de los datos clínicos y no clínicos del producto en investigación, que son relevantes para el estudio del mismo en seres humanos. Su objetivo es proporcionar a los investigadores y a otras personas involucradas en el estudio, la información para facilitar el entendimiento del fundamento y el cumplimiento de varias características importantes del protocolo, como la dosis, frecuencia/intervalo de dosis, métodos de administración y procedimientos de monitoreo de seguridad.

Patrocinador: El patrocinador es el individuo, empresa, institución u organización, incluidas las académicas, con representación legal en el país, responsable del financiamiento, administración, iniciación, desarrollo, monitoreo y cierre de un ensayo clínico.

Protocolo: documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo. El término protocolo se refiere al protocolo original, a sus sucesivas versiones y a sus modificaciones.

INSTRUCTIVO EXTERNO Criterios para seleccionar al investigador principal, sus funciones y responsabilidades	CODIGO	IE-B.3.3.1-EC-02
	VERSIÓN	1.0
	Página 6 de 14	

3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

Para la conducción de un estudio clínico el investigador principal deberá cumplir los siguientes requisitos:

- Formación Académica¹: Profesional de la salud con especialización en el área del tema del protocolo de investigación o Profesional con título de cuarto nivel registrado en el Secretaría Nacional de Educación Superior, Ciencia y Tecnología e Innovación - SENESCYT y ante el Ministerio de Salud Pública;
- Experiencia: Debe tener experiencia de al menos cinco años en el ejercicio profesional como especialista en el tema, dos años de experiencia en investigación y producción científica en el área de la investigación propuesta;
- Conocimientos adicionales: Debe contar con las certificaciones actualizadas de entrenamiento en las Buenas Prácticas Clínicas, cursos adicionales referentes a investigación clínica o conducción de estudio clínicos, protocolos de investigación.

Nota¹: En caso que su formación académica fue realizada en el exterior, se presentará la convalidación del título obtenido emitido por la Autoridad u Organismo Competente.

4. RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

- Conocer en detalle el protocolo de investigación y toda la información disponible sobre el producto investigación;
- Conocer y cumplir las Buenas Prácticas Clínicas y regulación sanitaria nacional aplicable;
- Obtener, previo al inicio del ensayo clínico, la carta declaración de interés institucional de ejecución estudio, suscrita por el representante legal establecimiento de salud en el que se desarrollará mismo;
- Obtener el consentimiento informado de los sujetos participantes en el estudio;
- Obtener la aprobación del protocolo, del consentimiento informado, del Manual del Investigador y otros documentos que se describen en las Buenas Prácticas Clínicas, por parte de un Comité de Ética Investigación en Seres Humanos aprobado por Ministerio de Salud Pública, previo al inicio del ensayo clínico;
- Seleccionar al personal involucrado en el ensayo clínico y verificar que esté debidamente informado y capacitado respecto al estudio;
- Establecer claramente los procedimientos a seguir ante cualquier situación que se pudiera presentar y funciones que puedan ser delegadas a los miembros equipo de investigación, entre otras, el almacenamiento del producto en investigación y el manejo documentación;

INSTRUCTIVO EXTERNO Criterios para seleccionar al investigador principal, sus funciones y responsabilidades	CODIGO	IE-B.3.3.1-EC-02
	VERSIÓN	1.0
	Página 7 de 14	

- h. Vigilar que el estudio se desarrolle conforme el protocolo de investigación autorizado y que el producto investigación se almacene, dispense y utilice según establecido en dicho protocolo;
- i. Tomar las medidas necesarias para que el proceso reclutamiento de los participantes en la investigación, realice de conformidad con lo establecido en protocolo de investigación autorizado;
- j. Velar por la seguridad de los sujetos en investigación realizar el seguimiento adecuado del tratamiento al que están sometidos, a fin de que se identifiquen posibles reacciones adversas y eventos adversos que podría alterar sus condiciones de salud;
- k. Responsabilizarse de las decisiones médicas que se tomen con los sujetos en investigación, en relación con el ensayo clínico y, en caso de presentar algún posible evento adverso, asegurarse de que los sujetos investigación reciban la atención médica apropiada;
- l. Responsabilizarse de la custodia y el manejo del producto en investigación;
- m. Mantener actualizados todos los registros y documentos correspondientes al ensayo clínico;
- n. Presentar los informes de seguridad, incluyendo reportes de eventos adversos graves y sospechas de reacciones adversas graves inesperadas que se presenten durante el desarrollo del ensayo clínico a la ARCSA, al patrocinador o a la Organización de Investigación por Contrato, según corresponda y al Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos que aprobó el protocolo de investigación, observando los periodos establecidos de reporte, conforme a la gravedad del evento o la reacción adversa;
- o. Garantizar que el consentimiento informado cumpla con lo establecido en los Reglamentos vigentes, así como también lo expresado en el art 39 de la Resolución 20, Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para el funcionamiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia y el instructivo Externo Notificación de Eventos Adversos y Reacciones adversas graves inesperadas en los ensayos clínicos;
- p. Adoptar las medidas necesarias a fin de garantizar la protección de la confidencialidad de la información del sujeto en investigación y de los datos obtenidos en el ensayo clínico.
- q. Facilitar las visitas de inspección del patrocinador, del monitor, del Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos o de la ARCSA antes, durante o al terminar el ensayo clínico;
- r. Presentar los informes parciales y el informe final al patrocinador, así como otros informes que le sean solicitados por la ARCSA, en relación al desarrollo del ensayo clínico en base al protocolo de investigación autorizado;
- s. Elaborar un informe de avance del ensayo clínico, al menos una vez al año, para entregarlo al patrocinador, al Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos y a la ARCSA;
- t. Dedicar, según la complejidad de la investigación y el número de sujetos en investigación, el tiempo necesario para cumplir con el rol de investigador principal.

INSTRUCTIVO EXTERNO Criterios para seleccionar al investigador principal, sus funciones y responsabilidades	CODIGO	IE-B.3.3.1-EC-02
	VERSIÓN	1.0
	Página 8 de 14	

5. FUNCIONES DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

- a. Liderar el proceso de información y firma del consentimiento informado, dando el tiempo suficiente al participante para su aceptación voluntaria.
- b. Asegurar que el sujeto participante en estudios clínicos, reciba la información de forma clara y adecuada sobre los objetivos, métodos, fuente de financiación, posibles conflictos de interés, beneficios, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento, y todo otro aspecto pertinente de la investigación. Así mismo el sujeto en investigación debe ser informado del derecho de participar o no en la investigación, sin exponerse a represalias;
- c. Proporcionar la atención médica a los sujetos del estudio; así como también se deberá garantizar la atención médica adecuada al sujeto en caso que sufriera un EAS o RAGI. En casos excepcionales, después de culminado el ensayo clínico, el investigador deberá garantizar la atención médica, por ejemplo, el seguimiento por mínimo de dos (2) años a niños nacidos durante el proceso de ensayo;
- d. Realizar la conducción y cumplimiento del protocolo;
- e. Mantener comunicación con el CEISH encargado del monitoreo del estudio;
- f. Manejar el producto en investigación;
- g. Seguir los procesos de asignación aleatoria y ruptura del seguimiento;
- h. Obtener y documentar el consentimiento informado;
- i. Controlar y actualizar los registros e informes.

6. REGISTRO DE INVESTIGADORES EN SALUD EN ECUADOR

Los investigadores que participan en el ensayo clínico deberán registrarse en la base de datos del Ministerio de Salud Pública a cargo de la Dirección Nacional de Inteligencia de la Salud; para lo cual deberán llenar y enviar el formulario que se encuentra en la página web detalla a continuación:

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfwlGo_145SgFrQUZOEFdx7unqTASIFUWFh3rj1AHoEhRmZg/viewform

7. ELABORACIÓN DEL MANUAL DEL INVESTIGADOR.

El manual del investigador es un documento necesario en el proceso de aprobación de un ensayo clínico, y debe contener los siguientes parámetros mínimos.

INSTRUCTIVO EXTERNO Criterios para seleccionar al investigador principal, sus funciones y responsabilidades	CODIGO	IE-B.3.3.1-EC-02
	VERSIÓN	1.0
	Página 9 de 14	

- Resumen.
- Introducción.
- Propiedades físicas, químicas y farmacéuticas, y formulación.
- Estudios pre-clínicos, incluyendo la farmacología preclínica, farmacocinética y metabolismo del medicamento en animales y la toxicología.
- Efectos en humanos, incluyendo la farmacocinética y metabolismo del medicamento en humanos, datos de seguridad y eficacia y la experiencia posterior a su comercialización.

Para conocer el detalle de la información que debe contener el manual *Ver anexo 1. Contenido del Manual del Investigador.*

8. ANEXO.

Anexo 1: CONTENIDO DEL MANUAL DEL INVESTIGADOR

9. DOCUMENTOS DE REFERENCIA.

- Normas de Buenas Prácticas Clínicas CIARM (Conferencia Internacional de Armonización) Lineamientos para la Buena Práctica Clínica.
- Acuerdo Ministerial 0075 Reglamento para la Aprobación, Desarrollo, Vigilancia y Control de los Ensayos Clínicos, Registro Oficial Edición Especial N°23 (30-VI-2017).

ANEXO 1
CONTENIDO GENERAL
MANUAL DEL INVESTIGADOR

1. OBJETIVO

Esta guía define la información mínima que deberá ser incluida en un Manual de Investigador e incluye sugerencias sobre su formato.

2. CONSIDERACIONES GENERALES

El manual debe contener los siguientes datos:

- **Nombre Del Patrocinador.**
- **Producto:**
- **Número de Investigación:**
- **Nombre:** Químico, Genérico (si está aprobado/autorizado), Nombre Comercial (si es legalmente permitido y autorizado por el patrocinador)
- **Declaración de confidencialidad.**
- **El patrocinador:** El promotor podrá incluir una declaración en la que se indicará al investigador y a otros destinatarios, que traten el MI como un documento confidencial, exclusivamente para la información y uso del equipo investigador y del CEIC.

3. CONTENIDO DEL MANUAL DEL INVESTIGADOR

3.1. RESUMEN

Se proporcionará un resumen breve, destacando la información física, química, farmacéutica, farmacológica, toxicológica, farmacocinética, metabólica y clínica importante y disponible que sea relevante para la fase del desarrollo clínico del medicamento en investigación.

3.2. INTRODUCCIÓN

Se proporcionará una breve introducción que contenga el nombre químico (y la denominación común internacional y el nombre comercial cuando estén autorizados) del medicamento en investigación, la clase farmacológica del medicamento en investigación y las diferencias con respecto a los de su clase (por ejemplo: ventajas), la justificación para realizar el ensayo clínico propuesto con el medicamento y sus previstas indicaciones profilácticas, terapéuticas y diagnósticas. Finalmente, la introducción deberá proporcionar el enfoque general a seguir en la evaluación del medicamento en investigación.

3.3. PROPIEDADES FÍSICAS, QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS, Y FORMULACIÓN

- Nombre/s genérico/s [DCI (Denominación Común Internacional) o similar].
- Clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) hasta el 4º nivel.
- Clasificación CAS (Chemical Abstract Service).
- Propiedades físico-químicas.

ANEXO 1
CONTENIDO GENERAL
MANUAL DEL INVESTIGADOR

- Fórmula/s cuali-cuantitativa/s.
- Forma/s farmacéutica/s a estudiar.

Se deberá facilitar una descripción de las sustancias activas del medicamento en investigación (incluyendo la fórmula química y/o estructura), y un resumen breve de las propiedades físicas, químicas y farmacéuticas relevantes.

Para permitir que se tomen medidas de seguridad apropiadas durante el ensayo, se debe facilitar y justificar, si es clínicamente relevante, una descripción de la formulación que se utilizará, incluyendo los excipientes. Deberá proporcionarse también instrucciones sobre el almacenamiento y manejo de las formas farmacéuticas.

Se deberá mencionar cualquier similitud estructural con otros compuestos conocidos.

3.4. ESTUDIOS NO CLÍNICOS

Introducción: Deberá facilitarse, de forma resumida, los resultados de todos los estudios no clínicos relevantes sobre la farmacología, toxicología, farmacocinética y el metabolismo de medicamento en investigación. Este resumen deberá considerar la metodología utilizada, los resultados y una discusión de la relevancia de los hallazgos para la indicación terapéutica investigada y los posibles efectos adversos y no intencionados en humanos. La información facilitada incluirá, lo siguiente, según proceda en caso de ser conocido o estar disponible:

- Especies estudiadas.
- Número y sexo de los animales en cada grupo.
- Unidad de dosis (p.e. miligramo/kilogramo (mg/kg.)).
- Intervalo de dosis.
- Vía de administración.
- Intervalo de dosificación.
- Información sobre la distribución sistémica.
- Duración del seguimiento posterior a la exposición.
- Resultados, incluyendo los siguientes aspectos: Naturaleza y frecuencia de los efectos farmacológicos o tóxicos, severidad o intensidad de los efectos farmacológicos o tóxicos, tiempo transcurrido hasta la aparición de los efectos, reversibilidad de los efectos, duración de los efectos, relación dosis respuesta.

Deberán proporcionarse los datos tabulados o listados, siempre que sea posible, para reforzar la claridad de la presentación.

Las siguientes secciones deberán analizar los hallazgos más importantes de los estudios, incluyendo la relación dosis respuesta de los efectos observados, su relevancia y cualquier aspecto que debería ser estudiado en humanos. Cuando proceda, se deberán comparar los

ANEXO 1
CONTENIDO GENERAL
MANUAL DEL INVESTIGADOR

hallazgos con las dosis efectivas y no tóxicas en las mismas especies animales (es decir, se deberá discutir el índice terapéutico). Deberá valorarse la relevancia de esta información para la dosificación propuesta en humanos. Cuando sea posible, se deberán comparar los niveles en sangre o tejido en base mayor que una relación mg/kg.

Farmacología Pre-Clínica

Deberá incluirse un resumen de los aspectos farmacológicos del medicamento en investigación y si es necesario, de los metabolitos más importantes estudiados en animales. Dicho resumen deberá especificar los estudios que evalúen la actividad terapéutica potencial (por ejemplo modelos de eficacia, unión a receptores y especificidad) así como aquellos que evalúen la seguridad (por ejemplo estudios especiales para evaluar acciones farmacológicas aparte de los efectos terapéuticos deseados).

Farmacocinética y Metabolismo del Medicamento en Animales

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

Toxicología

Cuando sea apropiado, deberá incluirse un resumen de los efectos toxicológicos hallados en los estudios relevantes realizados en diferentes especies animales bajo los siguientes títulos:

- Dosis única.
- Dosis repetidas.
- Carcinogénesis.
- Estudios especiales (irritabilidad y sensibilización)
- Toxicidad reproductiva.
- Genotoxicidad (mutagénesis).

3.5. EFECTOS EN HUMANOS

Introducción: Deberá facilitarse una discusión rigurosa de los efectos conocidos de los medicamentos de investigación en humanos incluyendo información sobre farmacocinética, metabolismo, farmacodinamia, dosis-respuesta, seguridad, eficacia y otras actividades farmacológicas. Deberá proporcionarse, cuando sea posible, un resumen de cada ensayo clínico finalizado. También, se deberá facilitar información en relación a los resultados de

ANEXO 1
CONTENIDO GENERAL
MANUAL DEL INVESTIGADOR

cualquier uso de los medicamentos de investigación fuera de los ensayos clínicos, como por ejemplo la experiencia durante la comercialización.

Farmacocinética y Metabolismo del Medicamento en Humanos

Deberá presentarse un resumen de información sobre la farmacocinética del medicamento en investigación incluyendo lo siguiente, si está disponible:

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

Seguridad y Eficacia

Se deberá facilitar un resumen de los datos referentes a la seguridad, farmacodinamia, eficacia así como los estudios dosis-respuesta de los medicamentos en investigación (incluyendo metabolitos, si es necesario) obtenidos en ensayos previos en humanos (voluntarios sanos y/o pacientes). Deberán analizarse las implicaciones que conlleva esta información. En el caso de que se hayan realizado otros ensayos clínicos, el uso de resúmenes de la seguridad y eficacia de los distintos estudios por indicaciones y subgrupos facilitará la comprensión de los datos. Sería útil realizar resúmenes tabulados de las reacciones adversas aparecidas en todos los ensayos (incluyendo los de todas las indicaciones estudiadas). Deberán discutirse las diferencias importantes encontradas en los patrones y la incidencia de las reacciones adversas en las diferentes indicaciones o subgrupos.

3.6. EXPERIENCIA POSTERIOR A SU COMERCIALIZACIÓN

El investigador deberá identificar los países donde el medicamento en investigación esté aprobado o comercializado. Cualquier información importante que surja del uso del medicamento comercializado debe resumirse (formas farmacéuticas, dosis, vías de administración, RAM, etc.). El MI también debe identificar todos los países en donde no haya sido autorizado el registro del medicamento en investigación o su comercialización, como también aquellos países en los que se hayan retirado dichas autorizaciones.

4. RESUMEN DE LOS DATOS Y GUÍA PARA EL INVESTIGADOR.

Esta sección debe incluir una discusión global de los datos clínicos y no clínicos, y resumir, siempre que sea posible, la información procedente de varias fuentes sobre los diferentes

ANEXO 1
CONTENIDO GENERAL
MANUAL DEL INVESTIGADOR

aspectos del medicamento en investigación. De esta manera, el investigador dispondrá de la mejor información de los datos disponibles y de la evaluación de las implicaciones que conlleva esta información para futuros ensayos clínicos.

Cuando proceda, se deberán discutir los informes publicados referentes a medicamentos relacionados. Estos podrían ayudar al investigador a anticipar reacciones adversas al medicamento u otros problemas que pudieran surgir en el ensayo clínico.