

BASES METODOLÓGICAS PARA ASEGURAR LA CALIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO

**Institución: Centro Nacional Coordinador de
Ensayos Clínicos**

2016

Resumen

Documento basado en las Buenas Prácticas Clínicas, de uso para los promotores que realizan ensayos clínicos. En su contenido se establecen las bases metodológicas que permiten asegurar la calidad de los ensayos clínicos, además se brindan herramientas fáciles de emplear con este fin.

Introducción

La calidad de un EC depende de un protocolo correcto, de Cuadernos de Recogida de Datos (CRD) adecuadamente diseñados, completados, con datos fiables y trazables y de que el investigador clínico esté interesado en la pregunta planteada en el EC.

Las normas de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) pueden contribuir a que se cumplan estas premisas. En este sentido es necesario cumplimentar acciones que evidencien la protección del sujeto en investigación y aseguren la validez de los resultados obtenidos.

El Ministerio de Salud Pública (MINSAP) con el objetivo de perfeccionar los ensayos clínicos llevados a cabo en el país, aprobó los "PRINCIPIOS PARA PERFECCIONAR EL DESARROLLO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN CUBA". El sexto de los principios declarados en este documento es: "***Para lograr una conducción, según buenas prácticas clínicas, de la totalidad de los ensayos clínicos que se realizan en el país, se hace necesario establecer nuevas bases metodológicas que aseguren la calidad de los mismos***". Para dar respuesta al principio se elabora este documento que tiene como finalidad servir de guía a los promotores que no tenga herramientas establecidas previamente, que le permitan de manera estandarizada y cumpliendo con los requisitos de las Buenas Prácticas Clínicas, asegurar la calidad de los ensayos.

Este documento declara elementos a tener en cuenta en lo referido con: la documentación que se genera antes, durante y al finalizar, los monitoreos y las auditorías.

Términos o definiciones

Acontecimiento o Evento Adverso: Cualquier acontecimiento médico desfavorable que se presenta en un paciente o sujeto de investigación clínica al que se administra un producto farmacéutico, y que no tiene necesariamente una relación causal con este tratamiento. Un acontecimiento o evento adverso puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable e inesperado (incluyendo un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un producto en investigación, esté o no relacionado con este producto.

Acontecimiento Adverso Grave o Reacción Adversa Grave al producto en investigación: Cualquier acontecimiento médico desfavorable que a cualquier dosis:

- Provoca la muerte del paciente,
- Amenaza la vida del paciente,
- Requiere hospitalización o prolonga una hospitalización existente,

- Produce una incapacidad /invalidez significativa o persistente,
- Produce un defecto de nacimiento o una anomalía congénita.

Aprobación de los Comité de Ética de Investigación (CEI): Decisión afirmativa de los CEI en los ensayos clínicos multicéntricos y los monocéntricos, respecto a que el ensayo clínico ha sido revisado y puede ser realizado en una institución (es) dentro de las normas establecidas por las BPC y los requisitos reguladores vigentes.

Aseguramiento de la Calidad: Todas aquellas acciones planificadas y sistemáticas que se establecen a fin de asegurar que el ensayo sea realizado y los datos sean generados, documentados (registrados) y comunicados de acuerdo con las BPC y los requisitos reguladores vigentes.

Auditoría: Examen independiente y sistemático de las actividades y documentos relacionados con el ensayo para determinar si dichas actividades evaluadas fueron realizadas y si los datos fueron registrados, analizados y correctamente comunicados, de acuerdo con el protocolo, los procedimientos normalizados de trabajo del promotor (PNTs), las BPC y los requisitos reguladores vigentes.

Buenas Prácticas Clínicas (BPC): Guía para el diseño, dirección, realización, cumplimiento, monitorización, auditoría, registro, análisis e información de ensayos clínicos que asegura que los datos y resultados obtenidos son correctos y creíbles y que se protegen los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del ensayo.

Consentimiento Informado: Proceso por el cual un sujeto confirma voluntariamente su disposición a participar en un ensayo determinado, después de haber sido informado y haber comprendido, todos los aspectos del ensayo que son relevantes para la decisión del sujeto. El consentimiento estará documentado por medio de un formulario de consentimiento escrito, firmado y fechado.

Cuaderno de recogida de datos (CRD): Documento impreso, óptico o automatizado, diseñado para recoger y transmitir al promotor toda la información requerida en el protocolo de cada sujeto del ensayo clínico.

Documentos Esenciales: Documentos que individual y colectivamente, permiten evaluar la realización de un estudio y la calidad de los datos producidos.

Documentos Originales: Documentos datos y registros hospitalarios, cartas clínicas y de oficina, notas de laboratorio, memorándums, listas de evaluación diarias de los sujetos, registros de dispensación de fármacos, datos registrados por instrumentos automatizados,

copias o transcripciones certificadas después de su verificación como copias correctas, microfichas, negativos fotográficos, microfilms y medios magnéticos, rayos x, historias clínicas y registros guardados en la farmacia, laboratorios o departamentos médico-técnicos implicados en un ensayo clínico.

Enmienda al Protocolo: Descripción escrita de modificación o aclaración formal de un protocolo.

Estudio / Ensayo Clínico: Cualquier investigación en sujetos humanos dirigida a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos u otros efectos farmacodinámicos de un producto(s) en investigación y/o a estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción del producto en investigación y/o a identificar cualquier reacción adversa al producto(s) en investigación con el objeto de determinar su seguridad y/o eficacia. Los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos.

Inspección: Es el acto mediante el cual la autoridad reguladora realiza una revisión oficial de los documentos, instalaciones, registros y de cualquier otro expediente relacionado con el ensayo clínico y que pueden estar localizados en el sitio donde se realiza el ensayo, en las sedes del promotor o de la organización de investigación por contrato, así como en otros lugares considerados apropiados por dicha autoridad.

Institución (médica): Cualquier entidad médica u odontológica donde se realicen ensayos clínicos.

Investigador: Persona responsable de la realización de un ensayo clínico en el lugar del ensayo. Si el ensayo lo realiza un equipo de personas, el investigador es el responsable del equipo y puede ser denominado investigador principal.

Manual del Investigador: Recopilación de los datos clínicos y no clínicos sobre el producto en investigación que son relevantes para el mismo en los seres humanos.

Monitorización: Acto de vigilancia del progreso de un ensayo clínico y de aseguramiento de que el mismo es realizado, registrado e informado de acuerdo con el protocolo, los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNTs), las BPC y los requisitos reguladores vigentes.

Organización de Investigación por Contrato (CRO): Persona u organización (comercial, académica u otras) contratada por el promotor para realizar una o más de las funciones y obligaciones del promotor relacionadas con el ensayo.

Promotor: Individuo, compañía, institución (ejemplo: una Facultad, Universidad, Unidad de salud, etc.) u organización que tiene la responsabilidad del inicio, dirección y/o financiación de un ensayo clínico.

Protocolo: Documento que describe el objetivo(s), diseño, metodología, consideraciones éticas, estadísticas y organización de un ensayo. El protocolo habitualmente proporciona también los antecedentes y la justificación del ensayo, aunque ambos pueden quedar explícitos por otros documentos a los que haga referencia el protocolo. El término protocolo incluye también las modificaciones que se realizan durante la ejecución del mismo.

Desarrollo

Para garantizar la calidad de un ensayo clínico el promotor debe tener en cuenta los requisitos establecidos en el documento de Buenas Prácticas Clínicas (ver bibliografía).

A continuación se establecen bases metodológicas que permiten asegurar la calidad de un ensayo clínico, en este sentido se recomienda que:

1. Si el promotor considera necesario puede auto diagnosticar si el EC cumple o no con los requisitos establecidos por las BPC para "Controlar y garantizar la calidad". Para ello puede aplicar la lista de verificación reflejada en el anexo 1.
2. El promotor/CRO es el responsable de instaurar y mantener los sistemas de garantía y control de la calidad. Para ello debe realizar actividades como: el monitoreo y las auditorías.
3. Los monitoreos son sistemáticos, se recomienda establecer un programa de visitas a los sitios clínicos participantes que debe incluir el monitoreo antes de que comience el ensayo en el sitio, durante y al terminar.
4. Cuando el ensayo está iniciado en el sitio clínico se deben efectuar los monitoreos con una frecuencia de cuatro a ocho semanas, no obstante, si se considera necesario por las características del ensayo se pueden llevar a cabo con una mayor frecuencia.
5. El monitoreo debe ser realizado por un monitor nombrado por el promotor que debe estar declarado en el protocolo para realizar la actividad. Esta persona debe seguir los procedimientos establecidos por el promotor y los específicos del ensayo.
6. El monitor debe estar adecuadamente formado y tener el conocimiento científico y/o clínico necesario para monitorizar. Sus cualificaciones deben quedar documentadas,

- estar familiarizado con el producto en investigación, el protocolo, el formulario de consentimiento informado, los procedimientos, las BPC y los requisitos reguladores.
7. El monitoreo de un ensayo debe verificar que los derechos y bienestar de los pacientes están protegidos, que los datos obtenidos son exactos, completos y verificables a partir de documentos originales y que el ensayo se lleva a cabo según el protocolo aprobado y sus enmiendas, las BPC y los requisitos reguladores. Para ello es importante que el monitor, en los casos que proceda, cumpla con las responsabilidades descritas en las BPC para el monitor, reflejadas en el anexo 2 de este documento .
 8. En cada monitoreo debe quedar un informe escrito, que se archivará por el promotor.
 9. Los informes de monitoreo incluirán la fecha, el lugar, el nombre del monitor, del investigador u otro individuo que se contacte. Además de un resumen de lo que se ha revisado y de los hallazgos, hechos significativos, desviaciones o deficiencias, conclusiones, acciones emprendidas o a ser emprendidas y/o acciones recomendadas para asegurar el cumplimiento.
 10. Lo redactado en cada informe debe ser revisado y seguido por parte del promotor quedando este acto documentado por el representante designado por éste.
 11. Las auditorías son independientes de la monitorización de rutina y de las funciones de control de calidad. La auditoría se puede realizar en cualquier etapa del ensayo, con esta se evalúa su realización, el cumplimiento del protocolo, de los procedimientos de trabajo, las BPC y los requisitos reguladores pertinentes.
 12. Las auditorías deben ser realizadas por individuos independientes del ensayo clínico. Los auditores deben estar cualificados por formación y experiencia, aspectos que deben quedar documentados.
 13. La auditoría se debe realizar de acuerdo con los procedimientos escritos sobre cómo auditar, dónde auditar, la frecuencia de las auditorías, la forma y contenido de los informes de auditoría.
 14. El plan de auditoría del promotor/CRO y los procedimientos para auditar el ensayo deben estar guiados por la importancia del mismo, el tipo y complejidad del ensayo, el nivel de riesgos, o cualquier problema que se identifique.
 15. Los hallazgos de la auditoría deben quedar documentados. En caso de no conformidades detectadas se solicita al auditado propuesta de acciones para su

solución, que deberá verificarse por los auditores una vez cumplimentado el tiempo establecido para su solución.

16. En los casos donde en los monitoreos o auditorías se detecten incumplimientos serios y/o persistentes por parte de un investigador /institución, el promotor debe retirar al investigador/institución del ensayo e informarlo de manera inmediata a las autoridades reguladoras.
17. Para la realización de las actividades de monitoreo y auditoría al ensayo el promotor debe establecer Procedimientos Normalizados de Trabajo. En los procedimientos debe tener en cuenta los requisitos establecidos en las BPC para la monitorización y auditorías.

Un ensayo clínico transita por diferentes etapas: la planificación, la ejecución y la terminación, en cada una se realizan actividades que generan documentos esenciales que deben ser archivados para evidenciar un adecuado cumplimiento de las BPC. A continuación se establecen las pautas en este sentido.

Planificación del ensayo

- Se elabora el protocolo del ensayo clínico. Para su correcta confección se deben tener en cuenta los requisitos establecidos en las BPC referidos al "Protocolo".
- En esta etapa se recomienda habilitar por el promotor, dos carpetas para archivar los documentos que se van generando en el EC.
- Una carpeta será archivada en las instalaciones del promotor y la otra en la institución médica donde se realiza el EC, los documentos que se conservarán en estas serán:
 - a) El protocolo y sus versiones si las hubiese. Una copia del CRD, del Modelo de Consentimiento Informado (Debe quedar archivado en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).
 - b) El Manual del Investigador. Para su confección se deben tener en cuenta los requisitos para el Manual del investigador establecidos en las BPC (Debe quedar archivado en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).
 - c) Aspectos financieros del ensayo (Debe quedar archivado en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).
 - d) Contrato firmado entre las partes implicadas: investigador/institución y promotor, investigador/institución y CRO, promotor y CRO (Debe quedar archivado en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).

- e) Aprobación del protocolo y sus anexos (CRD, modelo de CI, Etc.) por el CEI (Debe quedar archivado en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).
- f) Composición del CEI (Debe quedar archivado en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).
- g) Aprobación/autorización/notificación del protocolo por las autoridades reguladoras (Debe quedar archivado en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).
- h) Curriculum vitae y otros documentos que evidencien las cualificaciones de los investigadores y co-investigadores (Debe quedar archivado en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).
- i) Rangos de valores normales de laboratorio de test incluidos en el protocolo (Debe quedar archivado en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).
- j) Documentos que evidencien la competencia de los laboratorios para realizar los test requeridos y respaldar la fiabilidad de los resultados (Debe quedar archivado en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).
- k) Muestra de la etiqueta del producto en investigación (Debe quedar archivado en la carpeta del promotor).
- l) Instrucciones para el manejo del producto en investigación (si no están en el protocolo) (Debe quedar archivado en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).
- m) Registros de envío para el producto en investigación (Debe quedar archivado en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).
- n) Certificado de análisis de los productos en investigación enviados (Debe quedar archivado en la carpeta del promotor).
- o) Procedimientos de decodificación para ensayos a ciego (Debe quedar archivado en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).
- p) Lista de aleatorización principal (Debe quedar archivado en la carpeta del promotor).

- q) Informe de monitoreo con la evaluación inicial. El informe deberá documentar que el local es adecuado para el EC (Debe quedar archivado en la carpeta del promotor).
- r) Informe de monitoreo con el inicio del ensayo. El informe debe documentar que los procedimientos del EC fueron revisados por el investigador y el resto del personal participante. (Debe quedar archivado en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).

Ejecución del ensayo

La ejecución del EC se lleva a cabo en las instituciones médicas, en esta etapa es vital garantizar la calidad del dato que se está generando y evidenciar su trazabilidad. En este sentido el promotor o en su representación el CRO, deben efectuar visitas de monitoreo para controlar la calidad del ensayo en las instituciones médicas y auditorías.

Los documentos que se generan y deben quedar en la carpeta de la institución y del promotor son:

- a) Las actualizaciones del Manual del investigador (Deben quedar archivadas en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).
- b) Cualquier modificación del protocolo, del CRD, del modelo de CI (Debe quedar archivado en la carpeta de la institución participante y en las del promotor).
- c) Aprobación de las modificaciones del: protocolo y sus anexos (CRD, modelo de CI, etc.) por el CEI (Debe quedar archivado en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).
- d) Revisiones continuadas del EC por el CEI (Debe quedar archivado en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).
- e) Aprobación/autorización/notificación de modificaciones del protocolo por las autoridades reguladoras (Debe quedar archivado en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).
- f) Curriculum vitae actualizado y otros documentos que evidencien las cualificaciones de nuevos investigadores y co-investigadores (Debe quedar archivado en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).
- g) Actualización de los rangos de valores normales de laboratorio de test incluidos en el protocolo (Debe quedar archivado en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).

- h) Actualización de los documentos que evidencien la competencia de los laboratorios para realizar los test requeridos y respaldar la fiabilidad de los resultados (Debe quedar archivado en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).
- i) Registros de envío para el producto en investigación (Debe quedar archivado en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).
- j) Certificado de análisis de los productos en investigación enviados (Debe quedar archivado en la carpeta del promotor).
- k) Informes de visitas de monitorización. Debe quedar archivado en la carpeta del promotor).
- l) Comunicaciones relevantes diferentes a las vistas a las instituciones (cartas, notas de reuniones, notas de llamadas telefónicas) (Deben quedar archivadas en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).
- m) Consentimientos informados firmados (Deben quedar archivados en la carpeta de la institución participante).
- n) Documentos originales (Deben quedar archivados en la carpeta de la institución participante).
- o) CRD completados, fechados y firmados (Deben quedar el original con el promotor y la copia archivada en la carpeta de la institución participante).
- p) Documentación de las correcciones en el CRD (Deben quedar el original con el promotor y la copia archivada en la carpeta de la institución participante).
- q) Notificaciones por el investigador al promotor de acontecimientos o eventos adversos graves (Deben quedar archivadas en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).
- r) Notificaciones por el promotor y/o investigador, cuando sea pertinente, a las autoridades reguladoras y CEI de acontecimientos o eventos adversos graves (Deben quedar archivadas en la carpeta de la institución participante y en la del promotor) (Deben quedar archivadas en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).
- s) Notificación por el promotor a los investigadores de la información sobre seguridad (Deben quedar archivadas en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).

- t) Informes anuales e intermedios, si son requeridos, al CEI y autoridades reguladoras (Deben quedar archivadas en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).
- u) Sistema de selección de sujetos. Se debe documentar la identificación de los sujetos que entraron en la selección previa al EC (Deben quedar archivadas en la carpeta de la institución participante y en la del promotor)
- v) Lista de códigos de identificación de los sujetos (Deben quedar archivadas en la carpeta de la institución participante).
- w) Registro de inclusión de sujetos (Deben quedar archivadas en la carpeta de la institución participante).
- x) Responsabilidad sobre el producto en investigación en el lugar del EC (Debe quedar archivada en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).
- y) Hojas de firmas. Deben documentar las firmas e iniciales de las personas autorizadas a realizar entradas y o correcciones en los CRD. (Deben quedar archivadas en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).
- z) Registros de fluidos corporales/muestras de tejidos guardados (si los hay). Documentar la localización e identificación de las muestras guardadas por si fuese necesario repetir los análisis. (Deben quedar archivadas en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).

Terminación del ensayo

En esta etapa se debe garantizar la calidad del archivo de la información que se generó en el EC. Para evidenciar esto es importante que en las carpetas del EC se recopilen los siguientes documentos:

- a) Responsabilidades sobre el producto en investigación en el lugar del EC. Estos documentos evidencian que el producto en investigación ha sido utilizado de acuerdo con el protocolo, la responsabilidad de recepción, dispensación, y devolución por los sujetos y al promotor (Deben quedar archivadas en la carpeta de la institución participante y en la del promotor).
- b) Documentación de la destrucción del producto en investigación (Deben quedar archivadas en la carpeta de la institución participante si es destruido en el lugar del EC y en la del promotor).

- c) Lista con los códigos de identificación de los sujetos (Deben quedar archivadas en la carpeta de la institución participante).
- d) Certificado de auditoría (Deben quedar archivadas en la carpeta del promotor).
- e) Informe de monitoreo final y de cierre del EC. Debe recoger elementos que muestren que se han completado todas las actividades requeridas para finalizar el ensayo y que las copias de los documentos esenciales están guardadas en los archivos adecuados (Deben quedar archivadas en la carpeta del promotor).
- f) Documentación de asignación de tratamiento y decodificación (Deben quedar archivadas en la carpeta del promotor).
- g) Informe final del investigador al CEI cuando sea requerido y a las autoridades reguladoras cuando sea pertinente (Deben quedar archivadas en la carpeta de la institución participante).
- h) Informe del ensayo clínico (Debe quedar archivado en la carpeta de la institución participante si es requerido, y en la del promotor).

Bibliografía consultada

1. CECMED. (2000). *Directrices sobre Buenas Prácticas Clínicas en Cuba*.
2. ICH. (1996). *Guía Tripartita y Armonizada para la Buena Práctica Clínica*. Recomendada para su adopción tras alcanzar el paso 4 del proceso ICH en la reunión del Comité Directivo.
3. Organización Panamericana de la Salud. (2005). *Buenas Prácticas Clínicas: documento de las Américas*.

Anexo 1

Lista de verificación para autodiagnóstico del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas durante el desarrollo de un EC

Responsabilidades del promotor				
Apartado de las BPC	Pregunta	Si	No	observaciones
6.1	Control y garantía de la calidad			
6.1.1	Existen PNTs para asegurar que los ensayos realizados y los datos generados están acordes al protocolo, las BPC y los requisitos reguladores vigentes.			
6.1.2	Existen acuerdos entre el promotor-CRO que permitan que el CRO pueda monitorizar y auditar además de inspeccionar las autoridades reguladores (deben estar por escrito)			
6.1.2 6.1.4	Existen acuerdos entre el sitio-promotor que permitan que el promotor pueda monitorizar y auditar además de inspeccionar las autoridades reguladores. (deben estar por escrito)			
6.1.2 6.1.4	Existen acuerdos entre el promotor y los investigadores que permitan que el promotor pueda monitorizar y auditar además de inspeccionar, el EC, las autoridades reguladores. (deben estar por escrito)			
6.1.2	Existen acuerdos entre el CRO-sitio que permitan que el promotor pueda monitorizar y auditar además de inspeccionar el EC, las autoridades reguladores. (deben estar por escrito)			
6.1.3	El promotor aplica un control de calidad a cada fase del manejo de datos para asegurar que todos ellos son fiables y que han sido procesados correctamente.			
6.2	Organización de Investigación por Contrato (CRO)			
6.2	Si el promotor transfirió alguna o todas las obligaciones y funciones relacionadas con el ensayo a un CRO. El CRO tiene implementado el aseguramiento y control de calidad en el EC.			
6.2.2	Cualquier función y obligación relacionada con el ensayo que sea transferida y asumida por un CRO se especificó por escrito.			
6.3	Pericia Médica			

Anexo 1

Lista de verificación para autodiagnóstico del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas durante el desarrollo de un EC

6.3	El promotor tiene designado personal médico calificado y apropiado que esté rápidamente disponible para aconsejar sobre cuestiones o problemas médicos relacionados con el ensayo.			
6.4	Diseño del Ensayo			
6.4	El promotor utilizó en la medida de lo posible, individuos calificados en todas las fases del desarrollo del ensayo, desde el diseño del protocolo, incluyendo la conformación del cuaderno de recogida de datos, plan de análisis intermedios e informes clínicos finales del ensayo.			
6.4.2	El Protocolo del ensayo clínico cumple con los requisitos establecidos en las BPC.			
6.5	Ensayo, Manejo de Datos y Conservación de Documentos			
6.5.1	El promotor utilizó individuos debidamente calificados para supervisar el desarrollo global del ensayo, manejar los datos, verificar los mismos, realizar análisis estadísticos y preparar los informes del ensayo.			
6.5.2	El promotor estableció un comité independiente de monitorización de datos (CIMD) con la finalidad de que analice periódicamente los datos de seguridad y las variables críticas de eficacia y le asesore sobre la conveniencia de continuar modificar o detener el ensayo (Si es requerido).			
6.5.2	Si hay un CIMD tiene procedimientos de trabajo escritos y conserva las actas de todas sus reuniones.			
6.5.3	<p>Cuando se manejen los datos con sistemas automatizados y/o sistemas automatizados remotos, se:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asegura y documenta que los sistemas automatizados de procesamiento de datos se adaptan a los requisitos establecidos por el promotor en cuanto a la integridad, exactitud, fiabilidad y consistencia (es decir, validación). • Se mantienen los PNTs para estos sistemas. • Se asegura que el diseño de estos sistemas permite modificar los datos de tal modo, que estos cambios estén documentados y no haya eliminación completa de datos entrados (esto es mantener auditorías, datos y edición del ensayo). 			

Anexo 1

Lista de verificación para autodiagnóstico del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas durante el desarrollo de un EC

	<ul style="list-style-type: none"> • Hay un sistema de seguridad que impida el acceso no autorizado a los datos. • Hay una lista de los individuos que están autorizados a hacer cambios en los datos • Se hacen copias de seguridad de datos. • Se salvaguarda el cegaje, si lo hay (esto es mantener el ciego durante la entrada y proceso de datos). 			
6.5.4	Si se transforman los datos, durante el procesamiento, éstos se pueden comparar siempre, así como, las observaciones originales.			
6.5.5	El código de identificación para los sujetos no es ambiguo y permite la identificación de todos los datos de cada sujeto.			
6.5.6	El promotor u otros propietarios, guardan todos los documentos esenciales pertenecientes al ensayo.			
6.5.7	El promotor guarda todos los documentos esenciales específicos de acuerdo con los requerimientos reguladores vigentes.			
6.5.8	Si se interrumpe el desarrollo clínico de un producto en investigación (para alguna o para todas las indicaciones, vías de administración o dosificaciones), se guardan todos los documentos esenciales específicos del producto, por lo menos 2 años, después de su interrupción formal o de acuerdo con los requisitos reguladores vigentes.			
6.5.9	Si el promotor interrumpe el desarrollo clínico de un producto en investigación, lo notificó a todos los investigadores, instituciones y a la autoridad reguladora.			
6.5.10	Cualquier transferencia de la propiedad de los datos, se comunica a las autoridades apropiadas como requieren los requisitos reguladores.			
6.5.11	Los documentos esenciales específicos del promotor, se guardan por el período de tiempo que establecen los requisitos reguladores vigentes o que defina el promotor, o hasta al menos 2 años después de la interrupción formal del desarrollo clínico de un producto en investigación. El promotor comunicó al investigador/institución por escrito, de la necesidad de guardar los documentos y notificó, a partir de cuándo no son necesarios estos documentos.			

Anexo 1

Lista de verificación para autodiagnóstico del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas durante el desarrollo de un EC

6.6	Selección del Investigador			
6.6.1	El promotor seleccionó al investigador/institución. Cada investigador seleccionado está calificado por formación y experiencia y tiene resultados adecuados para conducir apropiadamente el ensayo para el cual es seleccionado. Si es necesario un comité coordinador y/o investigadores coordinadores para ensayos multicéntricos, su organización y/o selección fueron efectuadas por el promotor.			
6.6.2	Antes de llegar a un acuerdo con el investigador/institución para realizar un ensayo, el promotor le facilita el protocolo y un Manual del Investigador actualizado y le da tiempo suficiente para que revise el protocolo y la información suministrada.			
6.6.3	El promotor obtiene el compromiso del investigador / institución para: <ul style="list-style-type: none"> • Realizar el ensayo de acuerdo con las BPC, con los requisitos reguladores vigentes y con el protocolo facilitado por el promotor y aprobado por el CEI, • Cumplir con los procedimientos de registro/informe de datos; • Permitir la monitorización, auditoría e inspección y • Guardar los documentos esenciales relacionados con el ensayo hasta que el promotor informe al investigador/institución de que no se necesitan por más tiempo. 			
6.7	Asignación de las Obligaciones y Funciones			
6.7	Previamente al inicio del ensayo, el promotor definió, estableció y asignó todas las funciones y obligaciones relacionadas con el mismo.			
6.8	Indemnización a los Sujetos e Investigadores			
6.8.1	Si lo establecen los requisitos reguladores vigentes, el promotor asegura o indemniza (cobertura legal y financiera) al investigador/institución contra reclamaciones surgidas del ensayo, excepto para aquellos daños surgidos por negligencia y/o mala práctica.			
6.8.2	Los procedimientos del promotor cubren los costos del tratamiento de los sujetos del ensayo, en caso de producirse daños derivados de éste, de acuerdo con los requisitos reguladores vigentes.			

Anexo 1

Lista de verificación para autodiagnóstico del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas durante el desarrollo de un EC

6.8.3	Cuando los sujetos del ensayo reciban indemnización, el método y la forma de compensación deben cumplir los requisitos reguladores vigentes.			
6.9	Financiación			
6.9	Los aspectos financieros del ensayo deben ser documentados en un contrato entre el promotor o su representante (OIC) y el investigador/institución			
6.10	Notificación/Solicitud a las Autoridades Reguladoras			
6.10	Previo al inicio del ensayo clínico, el promotor presentó a la autoridad reguladora nacional (CECMED), la documentación requerida para la aprobación del estudio, acorde con lo que se establece en los "Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos".			
6.11	Confirmación de Revisión por el CEI			
6.11.1	El promotor obtuvo del investigador / institución: <ul style="list-style-type: none"> • El nombre y dirección de cada uno de los integrantes del CEI. • Una declaración del CEI que confirme que está organizado y opera de acuerdo con la BPC y las leyes y normas reguladoras vigentes. • Opinión favorable/aprobación del CEI documentada y, si lo requiere el promotor, una copia actualizada del protocolo, formulario de consentimiento informado, cualquier otra información escrita que se le facilite a los sujetos, procedimientos de reclutamiento de sujetos y documentos relacionados con la atención a los sujetos y cualquier otro documento que pueda haber solicitado el CEI. 			
6.11.2	Si el CEI condiciona su opinión favorable/aprobación a la realización de cambios en cualquier aspecto del ensayo, tales como modificación del protocolo, formulario de consentimiento informado o cualquier otra información escrita que se le facilite a los sujetos y/u otros procedimientos, el promotor obtiene del investigador/institución una copia de las modificaciones hechas y la fecha en que el CEI dio su opinión favorable/aprobación.			

Anexo 1

Lista de verificación para autodiagnóstico del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas durante el desarrollo de un EC

6.11.3	El promotor obtiene del investigador /institución la documentación y las fechas de las nuevas aprobaciones/ nuevas evaluaciones con opinión favorable del CEI y de cualquier suspensión o retirada de opinión favorable / aprobación.			
6.12	Información sobre el Producto en Investigación			
6.12.1	Cuando se planifican los ensayos, el promotor se asegura que existen suficientes datos preclínicos sobre eficacia y seguridad y/o que existen ensayos clínicos que apoyan la aplicación en humanos por la vía, a las dosis, para la duración y en la población que van a ser estudiados en el ensayo.			
6.12.2	El promotor actualiza el Manual del Investigador a medida que está disponible nueva información significativa.			
6.13	Producción, Empaque, Etiquetado y Codificación del Producto en Investigación			
6.13.1	El promotor se asegura de que el producto en investigación (incluyendo el producto de referencia, activo y placebo, si procede) tiene las características apropiadas para la fase de desarrollo del producto, es producido de acuerdo con las Buenas Prácticas de Producción (BPP) vigentes y está codificado y etiquetado de manera que protege el ciego, si es pertinente. Además, el etiquetado cumple los requisitos reguladores vigentes sobre el manejo de los medicamentos.			
6.13.2	El promotor indica, para el producto en investigación, las temperaturas adecuadas de almacenamiento, reconstitución de fluidos y procedimientos e instrumentos para la infusión del producto si los hubiera. Informa a todas las partes implicadas (monitores, investigadores, farmacéuticos, jefes de almacén) de estas indicaciones).			
6.13.3	El producto en investigación está empaquetado para prevenir la contaminación y el deterioro durante su transporte y almacenamiento según los requisitos reguladores vigentes sobre el manejo de los medicamentos.			

Anexo 1

Lista de verificación para autodiagnóstico del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas durante el desarrollo de un EC

6.13.4	En ensayos a ciegas, el sistema de codificación para el producto en investigación incluye un mecanismo que permita la identificación rápida del producto en caso de emergencia médica, pero que no permita roturas indetectables del cegaje.			
6.13.5	Previo al uso de una nueva formulación en ensayos clínicos, o cuando se realizan cambios en la formulación del producto en investigación o de referencia durante el curso del desarrollo de la evaluación clínica, se dispone, de los resultados de cualquier estudio adicional del producto formulado (ej. Estabilidad, tasa de disolución, biodisponibilidad) que sean necesarios para evaluar cambios que podrían alterar significativamente el perfil farmacocinético, seguridad. Cuando ocurre algún cambio en la formulación durante la ejecución de un ensayo clínico se presenta a la autoridad reguladora la solicitud de modificación para su aprobación, como se establece en los requisitos reguladores vigentes.			
6.14	Manejo del Producto en Investigación			
6.14.1	El promotor suministra al investigador/institución el producto en investigación posterior a que obtiene las aprobaciones requeridas (opinión favorable/aprobación del CEI y aprobación de la autoridad reguladora).			
6.14.2	El promotor se asegura de que los procedimientos escritos incluyen las instrucciones que el investigador/institución debe seguir para el manejo y almacenamiento del producto en investigación y de la documentación relacionada. Los procedimientos dan las normas para que la recepción sea adecuada y segura, y para el manejo, almacenamiento, dispensación, recuperación del producto no utilizado por los sujetos y devolución al promotor del producto en investigación no utilizado (o disposición alternativa si el promotor lo autoriza y está de acuerdo con los requisitos reguladores vigentes).			
6.14.3	El promotor se: <ul style="list-style-type: none"> • Asegura de que el investigador recibe a tiempo el producto en investigación. • Mantiene registros de los documentos de envío, recepción, disposición, devolución y destrucción de los productos en investigación. 			

Anexo 1

Lista de verificación para autodiagnóstico del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas durante el desarrollo de un EC

	<ul style="list-style-type: none"> Mantiene un sistema para recuperar productos en investigación y documentar estas recuperaciones (ej. Retirada de productos deficientes, reclamación del producto después de la finalización del ensayo, reclamaciones de productos caducados). 			
6.14.4	El promotor toma medidas para asegurar que el producto en investigación sea estable durante el período de uso.			
6.14.5	El promotor mantiene cantidades suficientes del producto en investigación utilizado en los ensayos para reconfirmar especificaciones, si ello es necesario, y mantiene registros de las muestras de los lotes, los análisis y las características. En la medida en que la estabilidad lo permita, las muestras se guardan bien, hasta que se complete el análisis de los datos del ensayo o bien como indican los requisitos reguladores vigentes.			
6.15	Acceso a los Documentos			
6.15.1	El promotor se asegura de que en el protocolo o en otro acuerdo escrito queda especificado que el investigador/institución facilita el acceso a los datos/documentos originales para la monitorización del ensayo, auditorías, revisiones del CEI e inspecciones reguladoras.			
6.15.2	El promotor verifica que cada sujeto ha consentido por escrito el acceso directo a su historial médico original para la monitorización del ensayo, auditorías, revisiones del CEI e inspecciones reguladoras.			
6.16	Información de Seguridad			
6.16.1	El promotor evalúa la seguridad del producto en investigación.			
6.16.2	El promotor notifica rápidamente al investigador/institución implicados y a las autoridades reguladoras, los hallazgos que pudieran afectar negativamente a la seguridad de los sujetos, o a la realización del ensayo o bien pudieran alterar la opinión favorable/aprobación del CEI para continuar el ensayo.			
6.17	Informes de Reacciones Adversas al Fármaco.			

Anexo 1

Lista de verificación para autodiagnóstico del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas durante el desarrollo de un EC

6.17.1	El promotor informa a todos los investigadores/instituciones a los CEI, cuando sea necesario y a las autoridades reguladoras, de todas las reacciones adversas al fármaco que sean graves e inesperadas. Tales informes cumplen con los requisitos reguladores vigentes.			
6.17.2	El promotor envía a las autoridades reguladoras todos los informes periódicos y actualizaciones de seguridad, tal como establezcan los requisitos reguladores vigentes.			
6.18	Monitorización			
6.18.1	El monitoreo verifica que: los derechos y bienestar de los sujetos humanos están protegidos. (Evidencias del trabajo del CEI y de los Consentimientos informados)			
6.18.1	El monitoreo verifica que: los datos informados en el ensayo son exactos, completos y verificables a partir de las fuentes originales.			
6.18.1	El monitoreo verifica que: la conducción del ensayo observa el protocolo aprobado y sus enmiendas, las BPC y los requisitos reguladores vigentes.			
6.18.2	Los monitores son seleccionados y nombrados por el promotor			
6.18.2	Los monitores están formados y tienen el conocimiento científico y/o clínico necesario para controlar el ensayo adecuadamente.			
6.18.2	Las calificaciones de los monitores están documentadas.			
6.18.2	Los monitores están familiarizados con el producto en investigación, el protocolo, el formulario de consentimiento informado y cualquier otra información escrita que sea facilitada a los sujetos, los PNOs del promotor, la BPC y los requisitos reguladores vigentes.			
6.18.3	El monitoreo del EC en el sitio se realiza antes, durante y después del mismo.			
6.18.4	El monitor actúa como la principal vía de comunicación entre el promotor y el investigador.			
6.18.4	El monitor verifica que el investigador tiene las calificaciones y recursos adecuados y que siguen siendo adecuados mientras dura el ensayo.			

Anexo 1

Lista de verificación para autodiagnóstico del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas durante el desarrollo de un EC

6.18.4	El monitor verifica que las facilidades, incluyendo laboratorios, equipamiento y personal son apropiadas para la realización correcta y segura del ensayo y que siguen siendo así, mientras dura el ensayo.			
6.18.4	El monitor verifica que los tiempos de almacenamiento del producto en investigación son aceptables y que los suministros son suficientes durante el ensayo.			
6.18.4	El monitor verifica que el producto en investigación es suministrado sólo a los sujetos seleccionados y a las dosis especificadas en el protocolo.			
6.18.4	El monitor verifica que a los sujetos se les proporcionan las instrucciones necesarias para el uso adecuado, manejo, almacenamiento y devolución del producto en investigación			
6.18.4	El monitor verifica que la recepción, uso y devolución del producto en investigación en los locales del ensayo están adecuadamente controlados y documentados.			
6.18.4	El monitor verifica que la disposición del producto en investigación no utilizado en los centros del ensayo cumple con los requisitos de las regulaciones vigentes y está de acuerdo con el promotor.			
6.18.4	El monitor verifica que el investigador sigue el protocolo aprobado y todas las enmiendas aprobadas, si las hubiere.			
6.18.4	El monitor verifica que se obtuvo el consentimiento informado escrito de cada sujeto antes de la participación en el ensayo.			
6.18.4	El monitor verifica que el investigador recibe el Manual del Investigador actualizado, todos los documentos y todo el material necesario para que el ensayo se realice adecuadamente y de acuerdo con los requisitos reguladores vigentes.			
6.18.4	El monitor verifica que el investigador y su personal están adecuadamente informados del ensayo.			
6.18.4	El monitor verifica que el investigador y su personal realizan las funciones específicas del ensayo de acuerdo con el protocolo y con cualquier otro acuerdo escrito entre el promotor y el investigador/institución y que no tiene delegadas estas funciones en individuos autorizados.			

Anexo 1

Lista de verificación para autodiagnóstico del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas durante el desarrollo de un EC

6.18.4	El monitor verifica que el investigador incluye sólo sujetos que cumplan los criterios de inclusión.			
6.18.4	El monitor informa de la tasa de reclutamiento, cuando proceda.			
6.18.4	El monitor verifica que se guardan los documentos originales y otros registros relacionados con el ensayo, que son fidedignos e íntegros y que están actualizados.			
6.18.4	El monitor verifica que el investigador facilita todos los informes, notificaciones y formularios solicitados y que todos esos documentos son exactos e íntegros, están entregados en el plazo adecuado, son legibles, están fechados e identifican el ensayo.			
6.18.4	El monitor verifica la fiabilidad e integridad de las anotaciones hechas en el CRD contrastándolas con los documentos originales y con cualquier otro registro relacionado con el ensayo.			
6.18.4	El monitor verifica que cualquier modificación en las dosis y/o terapia está documentada adecuadamente para cada uno de los sujetos del ensayo.			
6.18.4	El monitor verifica que los datos requeridos por el protocolo son anotados con exactitud en el CRD y son consistentes con los documentos originales.			
6.18.4	El monitor verifica que los acontecimientos adversos, medicaciones concomitantes y enfermedades intercurrentes están anotados, de acuerdo con el protocolo, en el CRD.			
6.18.4	El monitor verifica que las visitas, pruebas y exámenes que no se han realizado constan claramente como tales en los CRDs.			
6.18.4	El monitor verifica que todos los abandonos y retiradas de los sujetos incluidos en el ensayo constan y son explicados en los CRDs.			
6.18.4	El monitor informa al investigador de cualquier error, omisión o ilegalidad en las anotaciones del CRD.			
6.18.4	El monitor se asegura que se han hecho las correcciones apropiadas y que constan la fecha, explicación (si es necesario) e iniciales del investigador o de un miembro			

Anexo 1

Lista de verificación para autodiagnóstico del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas durante el desarrollo de un EC

	del personal del ensayo que esté autorizado por el investigador para cambiar el CRD inicial.			
6.18.4	Está documentado el personal del ensayo que está autorizado por el investigador para cambiar el CRD.			
6.18.4	El monitor verifica que todos los eventos adversos se comunican adecuadamente y en los períodos de tiempo requeridos por la BPC, el protocolo, el CEI, el promotor y los requisitos reguladores vigentes.			
6.18.4	El monitor verifica sí el investigador guarda los documentos esenciales			
6.18.4	El monitor comunica al investigador las desviaciones del protocolo, PNTs, BPC y requisitos reguladores vigentes y emprende las acciones apropiadas para prevenir la reaparición de las desviaciones detectadas.			
6.18.6	El monitor sigue los PNTs establecidos por el promotor, así como aquellos procedimientos especificados por el mismo para la monitorización de un ensayo concreto.			
6.18.7	El monitor presenta un informe escrito al promotor después de cada visita al lugar del ensayo o después de cada comunicación relacionada con el ensayo.			
6.18.7	Los informes de monitoreo incluyen la fecha, el lugar, el nombre del monitor y el nombre del investigador u otro individuo con el que se contacte.			
6.18.7	Los informes de monitoreo incluyen un resumen de lo revisado por el monitor y de los hallazgos, hechos significativos, desviaciones o deficiencias, conclusiones, acciones emprendidas o a ser emprendidas y/o acciones recomendadas para asegurar el cumplimiento.			
6.18.7	La revisión y seguimiento del informe de monitorización por parte del promotor, está documentada por el representante designado por éste.			
6.19	Auditoría			
6.19	Cuando el promotor realiza una auditoría, como aseguramiento de calidad, considera:			

Anexo 1

Lista de verificación para autodiagnóstico del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas durante el desarrollo de un EC

	a) El propósito, el cual es independiente de una monitorización de rutina y de las funciones de control de calidad, debe evaluar la realización de un ensayo y el cumplimiento del protocolo, PNTs, BPC y requisitos reguladores vigentes.			
6.19.1	Para las auditorias se seleccionan individuos que sean independientes de los sistemas/ensayos clínicos.			
6.19.1	En las auditorias se asegura que los auditores estén calificados por formación y experiencia, para realizar la auditoría adecuadamente. Sus calificaciones están documentadas.			
6.19.2	Los Procedimientos de Auditoría permiten: a) realizarlas según los procedimientos escritos, describen cómo auditar, dónde auditar, la frecuencia de las auditorías y la forma y contenido de los informes de auditoría. b) El plan de auditoría y los procedimientos para auditar un ensayo están guiados por la importancia del ensayo en cuanto a datos a presentar a las autoridades reguladoras, el número de sujetos del ensayo, el tipo y la complejidad del ensayo, el nivel de riesgos para los sujetos del ensayo y cualquier problema que se identifique. c) Las observaciones y hallazgos del auditor están documentadas. d) que las autoridades reguladoras puedan solicitar el acceso a un informe de auditoría caso cuando exista evidencia de un serio incumplimiento de las BPC o exista una demanda legal. e) Cuando sea requerido por la norma o ley pertinente, el promotor facilita un certificado de auditoría.			
6.20	Incumplimiento			
6.20.1	El incumplimiento del protocolo, los PNTs, las BPC y/o los requisitos reguladores vigentes por parte de un investigador/institución o por los miembros del personal del promotor conduce a una intervención, rápida, por parte del promotor, para asegurar el cumplimiento.			
6.20.2	Si la monitorización y/o la auditoría identifican un incumplimiento serio y/o persistente por parte de un investigador/institución, el promotor retira al investigador/institución del ensayo. Cuando se retira al investigador/institución			

Anexo 1

Lista de verificación para autodiagnóstico del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas durante el desarrollo de un EC

	debido a incumplimiento, el promotor debe notificarlo rápidamente a las autoridades reguladoras.			
6.21	Finalización Prematura o Suspensión de un Ensayo.			
6.21	Si el ensayo finaliza prematuramente o se suspende, el promotor informa rápidamente al investigador/institución y a las autoridades reguladoras de la finalización o suspensión y de la razón para ello. El promotor o investigador/institución informa rápidamente al CEI y facilita la razón de la finalización o suspensión, tal y como especifiquen los requisitos reguladores vigentes.			
6.22	Ensayo Clínico/Informes del Estudio.			
6.22	Si se completa el ensayo o finaliza prematuramente, el promotor se asegura que los informes del ensayo clínico se prepararan y se facilitan a las autoridades reguladoras tal y como especifican los requisitos reguladores vigentes.			
6.23	Ensayos Multicéntricos			
6.23	<p>Para los ensayos multicéntricos, el promotor se asegura de que:</p> <p>a) Todos los investigadores realizan el ensayo con estricto cumplimiento del protocolo acordado con el promotor y, con las autoridades reguladoras, así como con la opinión favorable/aprobación del CEI.</p> <p>b) Los CRDs están diseñados para recoger los datos requeridos en todos los sitios clínicos del ensayo multicéntrico. Para aquellos investigadores que recogen datos adicionales, se deben facilitar CRDs complementarios diseñados para esto.</p> <p>c) Las responsabilidades de los investigadores coordinadores y de los otros investigadores participantes se documenten antes del inicio del ensayo.</p> <p>d) Todos los investigadores deben recibir instrucciones sobre cómo seguir el protocolo, cómo evaluar los hallazgos clínicos y de laboratorio de manera uniforme y cómo completar los CRDs.</p> <p>e) Se facilita la comunicación entre investigadores.</p>			

Anexo 2

Acciones que debe desplegar el monitor durante un monitoreo al sitio clínico

El monitor debe asegurarse de que el ensayo se realiza y documenta adecuadamente, para ello debe actuar como la principal vía de comunicación entre el promotor y el investigador, desplegando las siguientes acciones:

- Verificar que el investigador tiene las calificaciones y recursos adecuados y que se mantienen adecuadas mientras dura el ensayo.
- Verificar que las facilidades, incluyendo laboratorios, equipamiento y personal son apropiadas para la realización correcta y segura del ensayo y que siguen siendo así, mientras dura el ensayo.
- Verificar que el investigador sigue el protocolo aprobado y todas las enmiendas aprobadas, si las hubiere.
- Verificar que se obtuvo el consentimiento informado escrito de cada sujeto antes de la participación en el ensayo.
- Asegurar que el investigador recibe el Manual del Investigador actualizado, todos los documentos y todo el material necesario para que el ensayo se realice adecuadamente y de acuerdo con los requisitos reguladores vigentes.
- Verificar que el investigador y su personal realizan las funciones específicas del ensayo de acuerdo con el protocolo y con cualquier otro acuerdo escrito entre el promotor y el investigador/institución y que no tiene delegadas estas funciones en individuos autorizados.
- Verificar que el investigador incluye sólo sujetos que cumplan los criterios de inclusión.
- Asegurar que el investigador y su personal están adecuadamente informados del ensayo.
- Informar de la tasa de reclutamiento, cuando proceda.
- Verificar para el producto en investigación:
 - a) Que los tiempos de almacenamiento son aceptables y que los suministros son suficientes durante el ensayo.
 - b) Que el producto en investigación es suministrado sólo a los sujetos seleccionados y a las dosis especificadas en el protocolo.
 - c) Que a los sujetos se les proporcionan las instrucciones necesarias para el uso adecuado, manejo, almacenamiento y devolución del producto en investigación.

Anexo 2

Acciones que debe desplegar el monitor durante un monitoreo al sitio clínico

- d) Que la recepción, uso y devolución del producto en investigación en los locales del ensayo están adecuadamente controlados y documentados.
- e) Que la disposición del producto en investigación no utilizado en los centros del ensayo cumple con los requisitos de las regulaciones vigentes y está de acuerdo con el promotor.
- Verificar que se guardan los documentos originales y otros registros relacionados con el ensayo, que son fidedignos e íntegros y que están actualizados.
 - Verificar que el investigador facilita todos los informes, notificaciones y formularios solicitados y que todos esos documentos son exactos e íntegros, están entregados en el plazo adecuado, son legibles, están fechados e identifican el ensayo.
 - Comprobar la fiabilidad e integridad de las anotaciones hechas en el CRD contrastándolas con los documentos originales y con cualquier otro registro relacionado con el ensayo. El monitor debe verificar específicamente que:
 - a) Los datos requeridos por el protocolo son anotados con exactitud en el CRD y son consistentes con los documentos originales.
 - b) Cualquier modificación en las dosis y/o terapia está documentada adecuadamente para cada uno de los sujetos del ensayo.
 - c) Los acontecimientos adversos, medicaciones concomitantes y enfermedades intercurrentes están anotados, de acuerdo con el protocolo, en el CRD.
 - d) Las visitas, pruebas y exámenes que no se han realizado constan claramente como tales en los CRDs.
 - e) Todos los abandonos y retiradas de los sujetos incluidos en el ensayo constan y son explicados en los CRDs.
- Informar al investigador de cualquier error, omisión o ilegalidad en las anotaciones del CRD. Debe asegurarse de que se han hecho las correcciones apropiadas y que constan la fecha, explicación (si es necesario) e iniciales del investigador o de un miembro del personal del ensayo que esté autorizado por el investigador para cambiar el CRD inicial. Esta autorización debe estar documentada.
 - Determinar si todos los eventos adversos se comunican adecuadamente y en los períodos de tiempo requeridos por la BPC, el protocolo, el CEI, el promotor y los requisitos reguladores vigentes.
 - Determinar sí el investigador guarda los documentos esenciales.

Anexo 2

Acciones que debe desplegar el monitor durante un monitoreo al sitio clínico

- Comunicar al investigador las desviaciones del protocolo, procedimientos, BPC y requisitos reguladores vigentes y emprender las acciones apropiadas para prevenir la reaparición de las desviaciones detectadas.