

NORMA
TÉCNICA Nº 57

REGULACIÓN DE LA EJECUCIÓN DE
ENSAYOS CLÍNICOS QUE UTILIZAN
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EN SERES
HUMANOS

Elaborado : Grupo de Trabajo, Ministerio de Salud Ad-Hoc

Coordinado : Departamento Programas de las Personas

Con la colaboración: Programa Regional de Bioética para
América Latina y El Caribe, OPS/OMS

2001

00665 24.OS01



APRUEBA NORMA TÉCNICA PARA
LA REGULACIÓN DE ENSAYOS
CLÍNICOS QUE UTILIZAN
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EN
SERES HUMANOS.

EXENTA N°

*** **Tk
952

SANTIAGO, 4

JUN 2001

VISTOS: lo dispuesto en el artículo 102, inciso segundo del Decreto con Fuerza de Ley N°725 de 1968, del Ministerio de Salud, que aprueba el Código Sanitario; en el artículo 16. letra c) del Decreto Supremo N°1876 de 1995, del Ministerio de Salud que aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos; en el artículo 92 bis, del Decreto Supremo N°42 de 1986. que aprueba el Reglamento Orgánico de los Servicios de Salud; en la Resolución N°520 de 1996. de la Contraloría General de la República;

CONSIDERANDO: lo solicitado por la División de Salud de las Personas en su Memorando N°4C/467, de 14 de mayo de 2001.y

TENIENDO PRESENTE, las facultades que me confieren los artículos 4° y 6° del Decreto Ley N°2763 de 1979. dicto la siguiente

RESOLUCION:

1°.-Apruébase el texto de la Norma General Técnica N°57, sobre Regulación de Ensayos Clínicos que Utilizan Productos Farmacéuticos en Seres Humanos.

2°.- La norma que se aprueba en este acto se contiene en un documento titulado "Norma Técnica: Regulación de Ensayos Clínicos que Utilizan Productos Farmacéuticos en Seres Humanos", texto de 29 páginas y cinco anexos, cuyo original, debidamente rubricado por el Sr. Subsecretario de Salud, se mantendrá en custodia en la División de Salud de las Personas, entidad que será responsable de que todas las copias que se extiendan guarden estricta fidelidad con dicho original.

3°.- Remítase copia de esta norma a todas las dependencias del Ministerio de Salud y demás organismos del Sistema Nacional de Servicios de Salud obligados a su cumplimiento.

ANÓTESE Y COMUNIQUÉSE



MICHELLE BACHELET JERIA
MINISTRA DE SALUD

ÍNDICE

PROLOGO	1
ANTECEDENTES GENERALES	3
AUTORES Y COLABORADORES.....	4
REGULACIÓN DE LA EJECUCIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS	
INTRODUCCIÓN.....	5
PRINCIPIOS ÉTICOS GENERALES	10
REQUISITOS PARA LA EJECUCIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS	
REQUISITOS QUE DEBEN CUMPLIR LOS ESTUDIOS CLÍNICOS	11
REQUISITOS QUE DEBEN CUMPLIR LOS INVESTIGADORES	16
REQUISITOS QUE DEBEN CUMPLIR LAS INSTITUCIONES.....	18
REQUISITOS QUE DEBEN CUMPLIR LOS PATROCINANTES.....	19
ROL DEL INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA EN LOS ESTUDIOS.....	19
CLÍNICOS CON AGENTES FARMACOLÓGICOS	20
COMITÉ DE EVALUACIÓN ETICO - CIENTÍFICO	20
CAPACITACIÓN	25
COMENTARIO FINAL	25
BIBLIOGRAFÍA.....	27
ANEXO N° 1: INFORMACIÓN PARA PARTICIPANTES Y	
MODELO CONSENTIMIENTO INFORMADO	
ANEXO N° 2: DISPOSICIONES JURÍDICO SANITARIAS	
ANEXO N° 3: CONCEPTOS Y DEFINICIONES	
ANEXO N° 4: CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS	
ANEXO N° 5: PAUTAS PARA ACREDITACIÓN COMITÉS ETICO CIENTÍFICOS	

PROLOGO

Para el Ministerio de Salud es motivo de una gran satisfacción poder ofrecer a las instituciones profesionales e investigadores ligados al área de la salud, la presente norma para la Regulación de la Ejecución de Ensayos Clínicos que utilizan Productos Farmacéuticos en Seres Humanos.

La satisfacción deriva en gran medida, en el cumplimiento de una responsabilidad claramente agudizada por lo exiguo de la regulación existente - tanto en nuestro país como en el resto de Latinoamérica - en este ámbito de indudable importancia científica y ética.

El documento que se presenta a continuación es fruto de la investigación y reflexión desplegada por destacados profesionales de distintas disciplinas que desde agosto de 1997, a instancia y solicitud expresada de este Ministerio constituyeron una comisión de trabajo en la que han brindado toda su competencia. Cabe mencionar y agradecer el importante apoyo que esta empresa ha recibido del Programa Regional de Bioética para América Latina y el Caribe, de la Organización Panamericana de la Salud y de la Organización Mundial de la Salud.

No cabe duda de que se trata de un tema de enorme complejidad, ¿quién debe decidir cuales experimentos son éticos y seguros? ¿cuales son las consideraciones pertinentes, cuales criterios son válidos y las instancias idóneas para dicho efecto? Estas y otras interrogantes dejan en evidencia la necesidad de la tarea emprendida para contar con principios explícitos y con un claro marco regulatorio que oriente la praxis investigativa.

Se ha tenido a la vista la experiencia nacional e internacional, se han asumido como criterios articuladores, los grandes principios bioéticos de autonomía, beneficencia y justicia, todo en la perspectiva de contribuir a la siempre anhelada conexión entre desarrollo científico y promoción de los derechos de la persona.

Normativas como las que aquí se definen no buscan más que traducir en la práctica, esa gran conquista ética de nuestra civilización que es el reconocimiento de la persona humana como portadora de una dignidad inalienable, la que exige que en todo ámbito - incluido el de la investigación científica - sea estimada como fin en sí misma y nunca tratada sólo como un medio subsumible a una lógica instrumental, por valiosos que puedan parecer los resultados perseguidos. Precisamente por tratarse de una conquista ética, es que requiere para su afirmación y aseguramiento del concurso activo de nuestra libertad y de todos los marcos legales e institucionales que sea necesario concordar.

Los tiempos que vivimos son complejos, caracterizados por fenómenos y procesos que se entrecruzan e influyen gatillando efectos que, por su diversidad y celeridad, exigen incrementar entre nosotros los grados de lucidez y diálogo. La globalización - acontecimiento decisivo en nuestra situación epocal - no deja también de implicar desafíos. Ella supone, por ejemplo, condiciones propicias para la comunicación y la solidaridad en los impulsos éticos y científicos, pero también conlleva la tendencia a prácticas funcionalistas e impersonales, propias de un pragmatismo excesivo y utilitarista.

Se hace importante prevenir y evitar todo oportunismo económico, político o instrumental de cualquier índole, que pudiese reproducir peligros propios de esquemas colonialistas superados, que tendieran a darse ahora encubiertos bajo una modulación técnica y científica. Los marcos regulatorios en áreas tan sensibles como ésta que nos ocupa, debieran contribuir a un intercambio de cultura y ciencia entre los países del mundo que descansa en una fuerte e intransable estimación de la dignidad humana como valor que ha de regir todo fin y todo medio, cualquiera táctica y cualquier estrategia.

Esta norma abierta a todo posible perfeccionamiento responde, en fin, al anhelo permanente e irrenunciable de buscar la unidad profunda entre la ciencia y la ética, búsqueda a la que el Ministerio de Salud se compromete y a la que invita también, a todos los actores relacionados de una u otra manera, con la atención de personas y la investigación científica en el ámbito de la salud.

Dra Michelle Bachelet Jeria
Ministro de Salud

Santiago, mayo 2001

ANTECEDENTES GENERALES

Debido a la escasez de normas y legislación sobre la materia, el Sr. Ministro de Salud, Dr. Alex Figueroa Muñoz, convocó en agosto de 1997 a un grupo de trabajo multiprofesional, para que elaborara una propuesta en tal sentido ⁽¹⁾, la que dio lugar en definitiva a la normativa cuyos contenidos generales se entregan a continuación.

Se ha tenido en consideración la evolución histórica que ha experimentado la normativa internacional sobre investigación en seres humanos, desde los días posteriores a la Segunda Guerra Mundial (Código de Nuremberg) hasta los recientes acuerdos logrados por la Organización Mundial de la Salud, el Consejo de Europa y la Asociación Médica Mundial.

La situación existente en Chile, muy similar a la gran mayoría de los países de Sudamérica, con una normativa específica muy exigua y sólo con referencias generales a los derechos de las personas y a la propiedad intelectual, que emanan de la Constitución Política. Respecto a la regulación, se destaca que ésta reside exclusivamente en el Director del Instituto de Salud Pública, quien necesitaría de apoyo idóneo y permanente, tanto técnico-científico como ético, que le permita fundamentar sus decisiones de aprobación o rechazo de importación de fármacos y productos biológicos destinados a la experimentación en seres humanos en nuestro país.

El decreto supremo N° 494 de 1999, del Ministerio de Salud, crea una entidad denominada *Comité de Evaluación Ético-Científico*, que tendrá a su cargo la revisión de los protocolos de investigación clínica. Por su composición y procedimientos de funcionamiento, se diferencian con claridad de los Comités de Ética Hospitalarios ⁽²⁾ existentes hasta el momento. La puesta en marcha de la norma traslada a los primeros, las funciones asignadas a estos últimos respecto de investigación.

El Ministerio de Salud llevará un registro de los Comités que estén en funciones, al no existir un Comité en funciones en un Servicio de Salud, el director de dicho Servicio definirá un Comité de Referencia. Por último, esta norma establece un procedimiento para la recepción, estudio y conclusiones sobre los proyectos de investigación clínica presentados a los Comités, así como para el seguimiento de los resultados de la investigación.

⁽¹⁾ Resolución Exenta N°2085 de 31 de Diciembre de 1997 del Ministerio de Salud, que constituye la Comisión Ad-hoc.

⁽²⁾ Resolución exenta N°134 de 11 de febrero de 1994 sobre Comité de Ética de los Servicios de Salud y modificada por resolución exenta N°1856 de 19 de noviembre de 1999.

AUTORES

GRUPO DE TRABAJO AD HOC QUE COLABORO ENTRE 1997 Y 1998:

Coordinación general:

Dr. Roberto Mancini Rueda, médico neurocirujano, consultor permanente del Programa Regional de Bioética para América Latina y el Caribe, OPS/OMS.

Integrantes:

Sra. Irene Acevedo Pérez, enfermera, docente de la Facultad de Medicina Oriente de la Universidad de Chile y candidata al Magíster de Bioética impartido por la Universidad de Chile y la Universidad Complutense de Madrid.

Dra. Verónica Larach Walters, médico psiquiatra, docente de la Facultad de Medicina Sur de la Universidad de Chile y experta en psicofarmacología.

Dra. Cecilia Morgado Cádiz, químico-farmacéutica, Jefe del Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacología del Instituto de Salud Pública de Chile.

Dr. Miguel O'Ryan Gallardo, médico pediatra, Coordinador del Comité Consultivo de Inmunizaciones de la Sociedad Chilena de Infectología y representante ante la Comisión ad hoc de las Sociedades Chilenas de Microbiología y de Infectología, de los Programas de Microbiología y de Virología del Instituto de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Chile, del Depto. de Pediatría, Cirugía y Ortopedia Infantil de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y del Programa de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dra. María Josefina Quinteros Ramírez, químico-farmacéutica, Jefe de la Unidad de Farmacia del Departamento de Programas de las Personas del Ministerio de Salud de Chile.

Dra. Norma Sepúlveda Brito, químico-farmacéutica, asesora de Farmacia de la Secretaría Regional Ministerial de Salud de la Región Metropolitana.

Dr. Jaime Sepúlveda Salinas, médico salubrista, Jefe del Departamento de Programas de las Personas del Ministerio de Salud de Chile.

Sra. María Angélica Sotomayor Saavedra, abogada, asesora legal de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y candidata al Magíster de Bioética impartido por la Universidad de Chile y la Universidad Complutense de Madrid.

COLABORADORES ENTRE 1997 Y 1998:

En la elaboración de éste documento, además, han participado activamente o se ha consultado a las siguientes personas:

Dr. Juan Pablo Beca Infante, médico pediatra, Profesor de Pediatría de la Universidad de Chile y consultor permanente del Programa Regional de Bioética para América Latina y el Caribe, OPS/OMS.

Dr. Gerardo Cuevas Chávez, médico internista y químico - farmacéutico, especialista en farmacología clínica, asesor de la Secretaría Regional Ministerial de Salud de la Región Metropolitana.

Dra. Margarita Charlin G., médico cirujano, Cámara de la Industria Farmacéutica de Chile.

Lic. Mahal Da Costa Silva, Licenciada en Filosofía y Máster en Bioética, Profesora de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción y consultora permanente del Programa Regional de Bioética para América Latina y el Caribe, OPS/OMS.

Dra. Ximena González Frugone, químico-farmacéutica, Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia, Instituto de Salud Pública de Chile.

Dr. Gustavo A. Kaltwasser, M.D., Medical Director, Latín America ClinTrials Research, S.A.

Dr. Hernán Lobos Romero, médico cirujano, Instituto de Salud Pública.

Dr. Fernando Lolos Stepke, médico psiquiatra, Profesor Titular de la Universidad de Chile, Director del Centro de Estudios en Bioética de la Universidad de Chile.

Sr. Alfredo Montecinos Soto, Abogado, Jefe Departamento Asesoría Jurídica del Ministerio de Salud de Chile.

Dr. Julio Montt Momberg, médico cirujano vascular, Ministro de Salud en período 1992-1994, Director del Programa Regional de Bioética para América Latina y el Caribe, OPS/OMS.

Dra. María Alicia Mordojovich S., médico cirujano, especialista en Farmacología Cámara de la Industria Farmacéutica de Chile.

Dr. Ignacio Morlans Escalante, médico psiquiatra, Director de Instituto Psiquiátrico “Dr. José Horwitz Barak* de Santiago de Chile.

Dr. Antonio Morris, químico-farmacéutico, Sociedad de Químico-Farmacéuticos de la Industria Farmacéutica de Chile.

Sr. Patricio Seguel, Jefe (S) Oficina de Cooperación y Asuntos Internacionales del Ministerio de Salud de Chile

Dr. Gonzalo Navarrete Muñoz, médico cirujano, Director del Instituto de Salud Pública de Chile,

Dr. José Acosta Sariago, médico cirujano, Magister en Bioética, encargado del Centro Nacional de Bioética del Ministerio de Salud de Cuba.

COLABORADORES DURANTE 2000 Y 2001:

Dra. Marisol Navarrete, Departamento Control Nacional, Instituto de Salud Pública.

Dra. Marie Charlotte Bouésseau, asesora en Bioética, División Salud de las Personas, Ministerio de Salud.

REGULACIÓN DE LA EJECUCIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS QUE UTILIZAN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EN SERES HUMANOS

I. INTRODUCCIÓN

Los avances de la ciencia y la tecnología biomédicas y su aplicación en la práctica de la medicina están provocando cierto grado de inquietud pública al enfrentar a la sociedad con nuevos problemas éticos. Esta expresa su preocupación respecto de la necesidad de estimular el desarrollo de la tecnología biomédica a través de investigación científica de buen nivel, evitando al mismo tiempo posibles excesos derivados de la metodología que necesariamente debe utilizarse para que los resultados sean válidos.

En efecto, el método científico habitual en investigación clínica comienza con la elaboración de hipótesis, que luego se someten a pruebas de laboratorio y con animales experimentales. Por último, para que las conclusiones sean clínicamente útiles, los experimentos deben realizarse en seres humanos.

Por lo tanto, ese tipo de investigación, aunque sea diseñada con el máximo cuidado, supone riesgo para las personas. "Dicho riesgo se justifica no porque signifique un beneficio personal para el investigador o la institución investigadora, sino más bien porque se beneficiará a las personas participantes, y por su posible contribución al conocimiento humano, al alivio del sufrimiento o a la prolongación de la vida".⁽³⁾

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Para protegerse de posibles excesos, la sociedad ha adoptado diversas medidas. El primer Código Internacional de Ética para la investigación en seres humanos fue el de Nuremberg, como respuesta a las atrocidades cometidas por los médicos investigadores del nazismo alemán y realizadas por médicos. Surge desde entonces la ética de la investigación en seres humanos, orientada a impedir toda repetición - por parte de los médicos - de violaciones a los derechos y al bienestar de las personas.

El Código de Nuremberg, publicado en 1947, estableció las normas para llevar a cabo experimentos en seres humanos, dando especial énfasis al consentimiento voluntario de la persona. Completando dicha iniciativa, en 1964, la Asociación Médica Mundial adoptó la Declaración de Helsinki, cuya revisión más reciente tuvo lugar en octubre de 2000, y que establece pautas éticas para la investigación en seres humanos.⁽⁴⁾

⁽³⁾ Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos, preparado por el consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), Ginebra, 1993.

⁽⁴⁾ Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial (Helsinki, junio 1964) y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial (Tokio, octubre 1975), a la 35ª Asamblea Médica Mundial (Venecia, octubre 1983), la 41ª Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, septiembre 1989) y la 52ª Asamblea General (Edimburgo, octubre 2000).

En 1966, la Asamblea General de las Naciones Unidas adoptó el Pacto Internacional sobre Derechos Civiles y Políticos - que entró en vigor en 1976 - y que en su artículo 7 estipula lo siguiente: "Nadie será sometido a torturas ni a penas o tratos crueles, inhumanos o degradantes. En particular, nadie será sometido sin su libre consentimiento a experimentos médicos o científicos". Es a través de esta declaración que la sociedad expresa el valor humano fundamental que ha de regir toda investigación en seres humanos: la protección de los derechos y el bienestar de todos los seres humanos que son objeto de experimentación científica.⁽⁵⁾

También en 1966, a través del Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales (artículo 15, numeral 3) se establece: "el compromiso del Estado, de respetar la indispensable libertad para la investigación científica y para la actividad creadora. Con esto, se busca preservar la iniciativa científica, que podría verse restringida por todos los acuerdos adoptados precedentemente."⁽⁶⁾

A fines del decenio de 1970, considerando las circunstancias especiales de los países en desarrollo, con respecto a la aplicabilidad del Código de Nuremberg y la Declaración de Helsinki, el Consejo de las Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizaron un nuevo examen de esta materia y en 1982 publicaron las Pautas Internacionales Propuestas para la Investigación Biomédica en Seres Humanos. El objetivo de dichas Pautas era señalar cómo "aplicar en forma eficaz los principios éticos que debe regir la ejecución de la investigación biomédica en seres humanos, según se establece en la Declaración de Helsinki, especialmente en los países en desarrollo, dadas sus circunstancias socioeconómicas, leyes y reglamentos y sus disposiciones ejecutivas y administrativas".⁽⁷⁾

Cabe mencionar también la Convención sobre Derechos Humanos y Biomedicina del Consejo de Europa (Oviedo 1997) y la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos de la UNESCO (París 1997)

SITUACIÓN EN CHILE

La Constitución Política del Estado de Chile, respecto del reconocimiento - por parte del Estado - de diversos derechos de las personas relacionados con este tema, así como del deber que se le asigna al mismo Estado, de preservar dichos derechos.⁽⁸⁾

(5) Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos, adoptado por la Asamblea General de las Naciones Unidas, Nueva York, 1966.

(6) Pacto Internacional de Derechos Económicos y Sociales, adoptado por la Asamblea General de la Naciones Unidas, Nueva York, 1966.

(7) Pautas Éticas Internacionales para la investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos, preparado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), Ginebra 1993.

(8) Ver en anexo 2, N°1, Artículos destacados de la Constitución Política de la República de Chile de 1980.

Según lo establecido en el Código Sanitario y en el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de uso Médico y Cosméticos, aprobado por decreto supremo 1.876 de 1995, Ministerio de Salud, le corresponde al director del Instituto de Salud Pública de Chile otorgar la autorización para el uso provisional de productos farmacéuticos para fines de investigación científica o ensayos clínicos, sin registro previo y mediante resolución fundada. Sin embargo, no se establece el procedimiento que debe seguirse para que dicha resolución contenga la fundamentación técnica y ética sobre la protección requerida de las personas que serán usadas como voluntarios de los ensayos clínicos.⁽⁹⁾

Respecto de la reglamentación existente en los campos clínicos, el decreto supremo N° 42 de 1986, del Ministerio de Salud que aprobó el Reglamento Orgánico de los Servicios de Salud y su modificación aprobada por decreto supremo N° 1.935 de 24 de noviembre de 1993, otorga a los directores de hospitales la facultad de autorizar proyectos de investigación en sus establecimientos. Asimismo, concede a los directores de Servicios de Salud y de hospitales la facultad de designar Comités de Ética que supervisen dichas investigaciones.

En este mismo sentido, según lo establecido en la resolución exenta N° 134, 11 de febrero de 1994, Ministerio de Salud, que aprobó la Norma General Técnica N° 2, los Comités de Ética Médica que deben existir en los Servicios de Salud y sus establecimientos dependientes tratan las situaciones en que están involucradas "decisiones sobre procedimientos diagnósticos y terapéuticos de alto costo o controversiales" y también conocerán periódicamente "los protocolos de investigación sometidos a su consideración".

En el transcurso del tiempo, se logró incorporar al Reglamento Orgánico de los Servicios de Salud, los Comités de Evaluación Ético-Científico, cuya responsabilidad es pronunciarse acerca de las investigaciones a efectuarse con pacientes que utilizan productos farmacéuticos.⁽¹⁰⁾

En enero de 2001 se constituyó el Consejo Nacional de Investigación en Salud, estructura permanente cuya función es asesorar al Ministro de Salud en la conducción de una política nacional sobre investigación científica en salud.

Durante el año 2001, se inicia el proceso de acreditación de los Comités de Evaluación Ético-Científicos en los Servicios de Salud, con el objetivo de constituir una red nacional de comités habilitados para la evaluación y seguimiento de los ensayos clínicos. Este proceso es coordinado por la Unidad de Bioética de la División de Salud de las Personas, del Ministerio de Salud, que además incluye a los Comités de Ética en hospitales a cargo de los temas de ética clínica.

A mediano plazo el país debería contar con una ley que regule la investigación en seres humanos y establezca la creación de una Comisión Nacional de Bioética.⁽¹¹⁾

(9) Ver en Anexo 2, N°2, referencias al Código Sanitario de Chile, 9ª edición de 1996 y al Decreto Supremo 1.876 de 1995.

(10) Ver anexo 2, N°3, Artículos pertinentes del Reglamento Orgánico de los Servicios de Salud aprobado por Decreto Supremo N°42 de 1986, Ministerio de Salud y su modificación aprobada por decreto supremo N°494 de 19 de julio de 1999, con lo cual se crean los Comités de Evaluación Ético-Científico.

(11) Ver Iniciativa del Senado, Boletín 1993-11.

II. PRINCIPIOS ÉTICOS GENERALES

Toda investigación o experimentación realizada en seres humanos debe hacerse de acuerdo a tres principios éticos básicos: *el respeto a las personas (principio de autonomía), búsqueda del bien (principio de beneficencia y de no-maleficencia) y la justicia*. En general, hay acuerdo que estos principios - en teoría de igual fuerza moral- son los que guían la preparación prolija de protocolos para estudios científicos. En circunstancias diversas pueden expresarse de manera diferente y también ponderarse en forma distinta desde el punto de vista moral, y su aplicación puede dar lugar a decisiones o cursos de acción diferentes.

El respeto a las personas ⁽¹²⁾ incorpora al menos dos consideraciones éticas fundamentales, a saber:

- * el respeto a la autonomía, que exige que a quienes tienen la capacidad de considerar detenidamente el pro y el contra de sus decisiones se les debe tratar con el debido respeto por su capacidad de autodeterminación, y
- * la protección de las personas con autonomía menoscabada o disminuida, que exige que quienes sean dependientes o vulnerables reciban resguardo contra el daño o el abuso.

Los ensayos clínicos controlados realizados con seres humanos, deben respetar fundamentalmente y básicamente y el principio de autonomía de la persona humana a través de la aplicación del consentimiento basado en una amplia y profunda información referente a su participación en la investigación, considerando su capacidad y respetando los grupos vulnerables.

Por otra parte, *la búsqueda del bien* ⁽¹³⁾ se refiere a la obligación ética de lograr los máximos beneficios y de reducir al mínimo el daño y la equivocación. Este principio da origen a normas, para que los riesgos de la investigación sean razonables frente a los beneficios previstos, que el diseño de la investigación sea acertado y que los investigadores sean competentes para realizar la investigación y para salvaguardar el bienestar de las personas que participan en ella.

La búsqueda del bien significa además condenar todo acto en que se infrinja daño en forma deliberada a las personas; este aspecto de la búsqueda del bien se expresa como un principio distinto, la no-maleficencia (no causar daño). ⁽¹⁴⁾

(12) Ver anexo 2, Nº4, Resolución Exenta Nº134 del 13 de febrero de 1994, del Ministerio de Salud, que aprobó la Norma General Técnica Nº2 que reglamenta la constitución y funcionamiento de los Comités de Ética hospitalarios y de los Servicios de Salud.

(13) Para una mayor descripción del principio de autonomía ver Anexo 3, Nº1

(14) Para un mayor detalle de los principios de beneficencia y no-maleficencia, ver Anexo 3, Nº2.

La justicia ⁽¹⁵⁾ se refiere a la obligación ética de tratar a cada persona de acuerdo con lo que es moralmente correcto y apropiado; de dar a cada persona lo que le corresponde.

En la ética de la investigación con seres humanos este principio se refiere a la *justicia distributiva*, que exige la distribución equitativa tanto de los costos como de los beneficios de la participación en actividades de investigación. Las diferencias que puedan ocurrir en esa distribución se justifican sólo si se basan en distinciones que sean pertinentes desde el punto de vista moral, como lo es la *vulnerabilidad*.

Es fundamental entonces que exista la equidad y la distribución de recursos que hagan eficiente la experimentación en seres humanos en pro del beneficio de las personas. De igual forma tampoco puede existir ninguna discriminación arbitraria en el proceso de inclusión.

De los cuatro principios enunciados - beneficencia, no-maleficencia, autonomía y justicia - en la ética de la investigación en seres humanos son de particular importancia los de *no-maleficencia* y *autonomía*. En especial, el principio de no-maleficencia - "no hacer daño" - que es considerado anterior a cualquier otro y absolutamente obligatorio en su cumplimiento por parte de todos los involucrados en una investigación.

Existe otro principio ético fundamental, el principio de *la prudencia*. Los ensayos clínicos deben realizarse sobre la base de conocimientos científicos actualizados; los investigadores deben cumplir con los requisitos de experiencia e idoneidad.

III. REQUISITOS QUE DEBEN CUMPLIR LOS ESTUDIOS CLÍNICOS CON AGENTES FARMACOLÓGICOS EN SERES HUMANOS. ⁽¹⁶⁾

1. REQUISITOS PARA ESTUDIOS CLÍNICOS FASE I ⁽¹⁷⁾

- 1.1. *Consentimiento informado* de la persona que participará en el estudio. La obtención del consentimiento deberá hacerse siguiendo la pauta establecida en el anexo 1, que no excluye cualquier otra información que estime conveniente entregar el investigador para la mejor comprensión y colaboración voluntaria de la persona.
- 1.2. *Compromiso* del investigador responsable con *pautas éticas* establecidas en anexo 1.
- 1.3. *Seguro o garantía suficiente* para aquellos efectos adversos derivados directamente de la investigación, que cumpla con el principio de proporcionalidad y que cuando existan dudas pueda ser sometido a un arbitraje imparcial.
- 1.4. *Informe de potenciales beneficios* a los participantes voluntarios.

(12)
(13)

Ver en Anexo 3, N°3, otros antecedentes sobre el principio de justicia
Los requisitos necesarios que se presentan en esta Norma se entienden para estudios clínicos fase I a IV en seres humanos. Los estudios pre-clínicos no son considerados, debido a que se ejecutan en animales, aunque la información obtenida de ellos es de gran utilidad para apoyar estudios en humanos. Estudios fase I: son estudios de seguridad y farmacocinética y se ejecutan primordialmente en individuos sanos. Ver mayor descripción en Anexo 4, N°1.

(14)

- 1.5. *Protocolo* que incluya criterios básicos que definan *individuo sano* o, en caso de excepción, que explicita *situación de uso compasivo*.
- 1.6. *Protocolo de investigación* detallado que incluya:
 - i) Objetivo del estudio.
 - ii) Número de pacientes a estudiar.
 - iii) Criterios de inclusión y exclusión.
 - iv) Diseño (ciego, no ciego, etc.).
 - v) Duración.
 - vi) Parámetros a evaluar (por ejemplo: análisis farmacocinético, parámetros de seguridad clínicos y bioquímicos, etc.).
 - vii) Análisis estadístico a utilizar.
- 1.7. *Estudio previo de toxicidad* en animales incluyendo carcinogenicidad y teratogenicidad.
- 1.8. *Investigational Drug Brochure*, que incluya toda la información disponible sobre el producto a evaluar.
- 1.9. *Informe del número de pacientes* en los que ha sido ensayado previamente el producto y en los países en los cuales se han llevado a cabo dichos ensayos clínicos, mencionando si corresponde alguno al país de origen del producto. Se recomienda disponer también de información referente a edad, sexo y raza de dichos pacientes, señalando la edad en meses para menores de dos años.
- 1.10. *Existencia de un establecimiento* que cumpla requisitos básicos de infraestructura y personal adecuados para realizar estudios de Fase I.
- 1.11. *Informe fundamentado del Comité de Evaluación Ético-Científico* correspondiente, que aprobó el estudio luego de haber revisado los antecedentes anteriores.

2. REQUISITOS PARA ESTUDIOS CLÍNICOS FASE II (IIA Y IIB) ⁽¹⁸⁾

- 2.1. *Consentimiento informado* de la persona que participará en el estudio. La obtención del consentimiento deberá hacerse siguiendo la pauta establecida en el anexo 1, que no excluye cualquier otra información que estime conveniente entregar el investigador para la mejor comprensión y colaboración voluntaria de la persona.

(15) Estudios de fase IIA son estudios piloto de eficacia y seguridad, en poblaciones seleccionadas de pacientes: ver mayor descripción en Anexo 4, N°2.
Estudios de fase IIB son estudios piloto que representan la demostración más rigurosa de la eficacia y seguridad de un fármaco: Ver mayor descripción en Anexo 4, N°3.

- 2.2. *Compromiso* del investigador responsable con pautas éticas establecidas en anexo 1.
- 2.3. *Seguro y garantía suficiente* para aquellos efectos adversos derivados directamente de la investigación, que cumpla con el principio de proporcionalidad y que cuando exista dudas pueda ser sometido a un arbitraje imparcial.
- 2.4. *Informe de potenciales beneficios* a los participantes voluntarios.
- 2.5. *Protocolo de investigación* detallado que incluya:
 - i) Objetivo del estudio.
 - ii) Número de pacientes a estudiar.
 - iii) Criterios de inclusión y exclusión.
 - iv) Diseño (ciego, no ciego, etc).
 - v) Duración.
 - vi) Parámetros a evaluar (por ejemplo: análisis farmacocinético, parámetros de seguridad clínicos y bioquímicos, etc.).
 - vii) Análisis estadístico a utilizar.
- 2.6. *Estudio previo de toxicidad* en animales incluyendo carcinogenicidad y teratogenicidad.
- 2.7. *Resultados de estudios de fase I.*
- 2.8. *Investigational Drug Brochure*, que incluya toda la información disponible sobre el producto a evaluar.
- 2.9. *Informe del número de pacientes* en los que ha sido ensayado previamente el producto y de los países en los cuales se han llevado a cabo dichos ensayos clínicos, mencionando si corresponde alguno al país de origen del producto. Se recomienda disponer también de información referente a edad, sexo y raza de dichos pacientes, señalando la edad en meses para menores de dos años.
- 2.10. *Existencia de un establecimiento* que cumpla requisitos básicos de infraestructura y personal adecuados para realizar estudios de Fase II.
- 2.11. *Informe fundamentado del Comité de Evaluación Ético-Científico* correspondiente, que aprobó el estudio, luego de haber revisado los antecedentes anteriores.

3. REQUISITOS PARA ESTUDIOS CLÍNICOS FASE III (IIIA Y IIIB) ⁽¹⁹⁾
- 3.1. *Consentimiento informado* de la persona que participará en el estudio. La obtención del consentimiento deberá hacerse siguiendo la pauta establecida en el anexo 1, que no excluye cualquier otra información que estime conveniente entregar el investigador para la mejor comprensión y colaboración voluntaria de la persona.
- 3.2. *Compromiso* del investigador responsable con pautas éticas establecidas en anexo 1.
- 3.3. *Seguro o garantía suficiente* para aquellos efectos adversos derivados directamente de la investigación, que cumpla con el principio de proporcionalidad y que cuando existan dudas pueda ser sometido a un arbitraje imparcial.
- 3.4. *Informe de potenciales beneficios* a los participantes voluntarios.
- 3.5. *Protocolo de investigación* detallado que incluya:
- i) Objetivo del estudio.
 - ii) Número de pacientes a estudiar.
 - iii) Criterios de inclusión y exclusión.
 - iv) Diseño (ciego, no ciego, etc).
 - v) Duración.
 - vi) Parámetros a evaluar (por ejemplo: análisis farmacocinético, parámetros de seguridad clínicos y bioquímicos, etc.).
 - vii) Análisis estadístico a utilizar y evaluación estadística del tamaño de muestra mínima para que los resultados sean concluyentes. Análisis fármaco-económico y/o de calidad de vida, si son pertinentes.
- 3.6. *Estudio previo de Toxicidad* en animales incluyendo carcinogenicidad y teratogenicidad.
- 3.7. *Resultados de estudios de Fase I, II y IIIa*, si es pertinente.
- 3.8. *Investigational Drug Brochure*, que incluya toda la información disponible sobre el producto a evaluar.
- 3.9. *Reporte acumulativo de efectos adversos*, relacionados y no relacionados
- 3.10. *Informe del Comité de Evaluación Ético-Científico* correspondiente, que aprobó el estudio, luego de haber revisado los antecedentes.

⁽¹⁹⁾ Estudios fase IIIa: son estudios que se realizan después que se ha demostrado la eficacia terapéutica del medicamento: Ver Anexo 4, N°4
Estudios fase IIIb: son aquellos que se realizan durante el periodo de aprobación del medicamento, para la población que lo requiere: Ver Anexo 4, N°5.

4. REQUISITOS PARA ESTUDIOS CLINICOS FASE IV⁽²⁰⁾
- 4.1. *Consentimiento* Informado de la persona que participará en el estudio. La Obtención del consentimiento deberá hacerse siguiendo la pauta establecida en el anexo 1, que no excluye cualquier otra información que estime conveniente entregar el investigador para la mejor comprensión y colaboración voluntaria de la persona.
- 4.2. *Compromiso* del investigador responsable con pautas éticas establecidas en anexo 1.
- 4.3. *Seguro o* garantía suficiente para aquellos efectos adversos derivados directamente de la investigación, que cumpla con el principio de proporcionalidad y que cuando exista dudas pueda ser sometido a un arbitraje imparcial.
- 4.4. *Informe de potenciales beneficios* a los participantes voluntarios.
- 4.5. Protocolo de investigación detallado que incluya:
- i) Objetivo del estudio.
 - ii) Número de pacientes a estudiar.
 - iii) Criterios de inclusión y exclusión.
 - iv) Diseño (ciego, no ciego, etc).
 - v) Duración.
 - vi) Parámetros a evaluar (por ejemplo: análisis farmacocinético, parámetros de seguridad clínicos y bioquímicos, etc.).
 - vii) Análisis estadístico a utilizar y evaluación estadística del tamaño de muestra mínima para que los resultados sean concluyentes. Análisis fármaco-económico y/o de calidad de vida, si son pertinentes.
- 4.6. *Estudio previo de toxicidad* en animales incluyendo carcinogenicidad y teratogenicidad.
- 4.7. *Resultados* de estudios de Fase I, II y III, si es pertinente.
- 4.8. *Investigational Drug Brochure*, que incluya toda la información disponible sobre el producto a evaluar.
- 4.9. *Reporte acumulativo de efectos adversos*, relacionados y no relacionados.
- 4.10 Informe fundamentado y favorable del Comité de Evaluación Ético-Científico, luego de haber revisado los antecedentes anteriores.

(20) Estudio de fase IV: Son los estudios realizados después que el medicamento o agente biológico ha sido aprobado para su venta: Ver mayor descripción en Anexo 4, N°6.

IV. REQUISITOS QUE DEBEN CUMPLIR LOS INVESTIGADORES DE ESTUDIOS CLÍNICOS CON AGENTES FARMACOLÓGICOS EN SERES HUMANOS.

1. REQUISITOS DEL INVESTIGADOR RESPONSABLE DE UN ESTUDIO CLÍNICO:

- 1.1. Definición del investigador: Persona responsable de la realización del estudio clínico en el centro de estudio. Si el estudio está a cargo de un equipo, se denomina *investigador principal* al líder del equipo.
- 1.2. Acreditación profesional : Considerando que los estudios se realizan en humanos, es requisito del investigador principal tener el título de médico- cirujano válido en Chile. Este título asegura una cierta idoneidad en la administración de productos biológicos a humanos y le confiere la responsabilidad "médica" sobre los sujetos participantes.

En situaciones especiales, de profesionales que poseen otro título dentro del área biológica (cirujano-dentista, médico-veterinario, biólogo, enfermera, etc.) que cumplan los requisitos de experiencia en el área del producto a investigar, se requerirá una calificación universitaria no inferior a 5 años.

Se incluye para ello los estudios de postgrado relacionados con el área temática de la investigación propuesta y que acrediten que el Investigador este altamente capacitado en el tema que investigará. En este caso se requerirá de la participación de un médico-cirujano que sea responsable del manejo médico de los sujetos participantes.

- 1.3. *Acreditación de experiencia en el área temática* en que se centra la investigación: se considera altamente deseable tener experiencia previa en investigación clínica o en su defecto, contar con un respaldo de personas calificadas en investigación clínica.
- 1.4. *Acreditación de pertenencia* a alguna de las siguientes instituciones o de constancia de su respaldo explícito para desarrollar el estudio clínico: hospital público, universidad reconocida por el Estado, clínica privada debidamente calificada para este efecto y/o grupo de trabajo clínico que posea un reconocimiento formal en investigación clínica, avalado fundamentalmente a través de trabajos previos difundidos en la literatura científica formal.
- 1.5. *Curriculum vitae* actualizado al año.

2. REQUISITOS DEL COINVESTIGADOR DE UN ESTUDIO CLÍNICO:

- 2.1. *Acreditación profesional*: título universitario con una formación no inferior a cinco años (incluyendo post-grado)

- 2.2. *Curriculum vitae* actualizado al año.
- 2.3. *Carta de respaldo del investigador responsable* del estudio propuesto.
3. RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL:
- 3.1. *En términos generales*, el investigador debe conducir el estudio según lo establecido en el protocolo aprobado por el Comité de Evaluación Ético-Científico respectivo. El patrocinante del estudio deberá cautelar que el investigador pueda asumir su responsabilidad médica, ética y legal sin perjuicio de las disposiciones que él pueda exigir en el cumplimiento del protocolo y desarrollo de la investigación.
- 3.2. *Responsabilidades en el cumplimiento del protocolo:*
- i) No efectuar modificaciones al protocolo sin la aprobación del Comité de Evaluación Ético-Científico respectivo, a menos que exista un peligro inminente para el sujeto en estudio, en cuyo caso deberá informar al Comité tan pronto como sea posible. A su vez, el Comité informará al Ministerio de Salud en un plazo máximo de 15 días.
 - ii) Iniciar el estudio solo una vez obtenida la aprobación escrita y fechada del Comité y la autorización de internación y uso del producto objeto de investigación, otorgada por resolución del Instituto de Salud Pública.
 - iii) Informar al patrocinante si el Comité retira su aprobación al estudio.
- 3.3. *Responsabilidades con el Comité de Evaluación Ético-Científico:*
- i) Informar periódicamente al Comité respecto de la evolución del estudio. La frecuencia de los reportes será fijada según cada protocolo no debiendo ser inferior a una vez al año.
 - ii) Enviar una copia del informe final del estudio al Comité.
- 3.4. *Responsabilidades respecto del producto en investigación:*
- i) Cautelar la integridad y conservación de los productos usados en la investigación.
 - ii) Explicar a cada paciente el uso correcto del producto y verificar, durante el estudio, el cumplimiento de las indicaciones.

3.5. *Responsabilidad en la notificación de eventos adversos:*

- i) Informar los eventos adversos surgidos en el transcurso de la investigación, al Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública, al patrocinante y al Comité de Evaluación Ético-Científico.
- ii) El Comité informará aquellos eventos adversos severos posiblemente relacionados con el estudio, al Ministerio de Salud en un plazo máximo de 15 días.

3.6. *Responsabilidad ante las personas incluidas en el estudio:*

- i) Cumplir con las disposiciones contenidas en la presente norma, respecto del consentimiento informado que debe acompañar toda ensayo clínico en seres humanos.
- ii) Informar a los pacientes incluidos en el estudio, cuando éste haya terminado o ante cualquier eventual suspensión asegurándose que éstos reciban un tratamiento adecuado, si corresponde.

4. *Requisitos del monitor o supervisor de un estudio clínico:*

- i) Acreditación profesional: título universitario en el área biológica o de ciencias de la salud validado en Chile, no inferior a 5 años (incluyendo post-grado)
- ii) Curso aprobado de buenas prácticas clínicas,
- iii) Curriculum vitae actualizado al año.

V. REQUISITOS QUE DEBEN CUMPLIR LAS INSTITUCIONES DONDE SE REALIZARAN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS CON AGENTES FARMACOLÓGICOS EN SERES HUMANOS

1. *Demostrar experiencia previa* en la atención de personas y/o pacientes semejantes a los sujetos a incorporar en el protocolo clínico propuesto.
2. *Carta de proposición del investigador responsable* y carta de aceptación de "la autoridad" de la institución. ⁽²¹⁾

(21) Se considera la "autoridad" de la institución a quien posea dentro de ella el nivel jerárquico mayor. Esta autoridad debe ser responsable final de bienestar de los sujetos dentro de la institución durante el estudio propuesto.

3. *Carta-descripción* del sitio donde se ejecutará el estudio clínico, incluyendo descripción de la infraestructura, recursos humanos y recursos materiales. Esta descripción debe permitir certificar que la institución cumple con los requerimientos básicos para que se desarrolle la investigación propuesta.

VI. REQUISITOS QUE DEBEN CUMPLIR LOS PATROCINANTES DE ESTUDIOS CLÍNICOS CON AGENTES FARMACOLÓGICOS EN SERES HUMANOS

1. *Proponer un estudio clínico* que cumpla con los requisitos indicados en el punto II de la presente norma.
2. *Identificar y proponer a un investigador responsable* del estudio clínico que cumpla con los requisitos indicado en el punto III de la presente norma.
3. *Asegurar* que el campo clínico donde se desarrollará el estudio cumpla con los requisitos indicados en el punto IV de la presente norma.
4. *Facilitar al investigador principal* para su presentación a los comités correspondientes, toda la información química, farmacéutica, toxicológica y farmacológica que garantice la seguridad del fármaco, así como toda información necesaria para la adecuada conducción del estudio clínico.
5. *Asegurar la comunicación inmediata*, tanto al investigador responsable como a los Comités de Evaluación Ético-Científico, autoridades institucionales y al Ministerio de Salud, de todo efecto adverso significativo relacionado al fármaco en estudio, ocurrido tanto en Chile como en el extranjero, previo o durante la conducción del estudio clínico.
6. *Otorgar un seguro (u otra garantía suficiente) que cubra la atención médica por efectos adversos* derivados directamente del uso del fármaco o de procedimientos directamente relacionados con la ejecución del protocolo clínico.
7. *Asegurar la correcta ejecución del estudio*, mediante monitorización permanente y presentación de informes periódicos y finales para ser presentados a los Comités de Evaluación Ético-Científicos correspondientes, a las unidades técnicas ministeriales en los casos mencionados por esta norma.
8. Cancelación del arancel correspondiente a los gastos de evaluación del protocolo y fijado por la autoridad.

VII. ROL DEL INSTITUTO DE SALUD PUBLICA EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS CON AGENTES FARMACOLÓGICOS EN SERES HUMANOS.

Las normas jurídico sanitarias en vigencia, facultan al director del Instituto de Salud Pública para pronunciarse respecto de la solicitud de internación al país de un producto farmacéutico o un fármaco destinado a fines de investigación. Para tal efecto emitirá una resolución que autorice o rechace el uso y disposición del producto respectivo.

La presente norma regula los aspectos científicos y éticos de la investigación y experimentación de productos farmacéuticos y/o biológicos en seres humanos en el país. Esta norma es aplicable a la investigación fármaco-clínica efectuada con productos farmacéuticos no registrados en el país, sean de fabricación nacional o de importación .

Además permite al director del Instituto de Salud Pública disponer de todos los antecedentes científico-técnicos y éticos avalados por expertos en el área, para que sobre esa base, fundamente su aprobación o rechazo a la solicitud de internación de algún producto farmacéutico o fármaco con fines de investigación.

Por lo tanto, podrá otorgar autorización de internación de un producto farmacéutico o fármaco para la ejecución de un estudio clínico en el territorio chileno, que será utilizado exclusivamente según lo estipula el protocolo de estudio y de acuerdo con una evaluación favorable del Comité de Evaluación Ético-Científico que corresponda.

En circunstancias que el director del Instituto de Salud Pública fundamentadamente no acoja el informe sobre algún protocolo de investigación evaluado por un Comité de Evaluación Ético-Científico, deberá proponer al Ministerio de Salud su rechazo. El Ministerio convocará a un comité ad-hoc para definir sobre el protocolo instruyendo al Instituto sobre lo resuelto, en un plazo máximo de 30 días.

VIII. CONSTITUCIÓN DEL COMITÉ DE EVALUACIÓN ETICO - CIENTÍFICO

1. ASPECTOS GENERALES:

- 1.1. *Toda institución donde se realice un protocolo de investigación que incluya a seres humanos que recibirán un fármaco en fase de investigación debe solicitar a un Comité de Evaluación Ético-Científico local, que revise los aspectos científico-técnicos y éticos del protocolo de investigación, de los investigadores, del sitio donde se realice la investigación y de la institución patrocinadora, de acuerdo a lo establecido en los puntos II, III, IV y V de la presente norma.*

- 1.2. En aquellos Servicios de Salud que no cuenten con un Comité de Evaluación Ético - Científico, la Dirección de Servicio de Salud deberá designar un *Comité de Evaluación Ético-Científico de Referencia*. A este Comité deberán recurrir los investigadores cuando se trate de estudios en el área jurisdiccional del Servicio de Salud correspondiente.
- 1.3. A nivel nacional existirán el *Comités de Evaluación Ético-Científico ad-hoc* que tendrán a su cargo la revisión de estudios multicéntricos que sobrepasen el ámbito de tres o más Servicios de Salud o que, no siendo de gran extensión, puedan tener importancia estratégica para las políticas generales de salud del país.
- 1.4. El Ministerio de Salud mantendrá un registro de los Comités en funciones, de los protocolos en ejecución y hará revisiones periódicas de su desarrollo. Asimismo dispondrá de un sistema de acreditación al funcionamiento de los Comités.⁽²²⁾

2. CARACTERÍSTICAS Y FUNCIONAMIENTO DEL COMITÉ:

2.1. *Objetivos:*

- * Evaluar los aspectos éticos del proyecto.
- * Evaluar los aspectos científico-técnicos.
- * Auditar la ejecución del estudio clínico según el protocolo aprobado.

2.2. *Composición:*

- El Comité estará integrado por ocho miembros a lo menos
- Todos sus miembros tendrán carácter de permanentes y, de ellos, uno ejercerá las funciones de *Presidente* y otro de *Secretario* del comité.
- Serán nominados cada cuatro años por la autoridad del nivel correspondiente que se trate, sea el Director de la Institución o el Director del Servicio de Salud respectivo, sobre la base de su conocimiento y experiencia científica y ética reconocidas, en términos amplios.
- Podrá reiterarse su designación solo por una vez.
- El presidente del Comité podrá convocar a expertos en caso necesario.

2.3. *Selección de los integrantes:*

- * La autoridad correspondiente que debe designar a los integrantes del Comité, podrá elegir dentro de profesionales capacitados de su institución o solicitar apoyo a las facultades de Medicina y/o Sociedades Científicas acreditadas en la Sociedad Médica de Chile A.G. y / o organismos dependientes del Ministerio de Salud, para que propongan a un profesional capacitado.

(22) **Ver Pautas de Acreditación Comités Ético-Científicos en anexo N°5**

- ◆ En la nominación de los integrantes de estos Comités debe considerarse la inclusión de representantes de ambos sexos, además de la participación de juristas y de otros profesionales de la salud no médicos. Al menos uno de los integrantes debe poseer conocimiento sobre metodología de la investigación y además debe haber un representante de alguna organización de base extrainstitucional actuando como representante de la comunidad.
- ◆ Cada nominado debe aceptar por escrito su incorporación al Comité, comprometiéndose a cumplir cabalmente su labor.
- ◆ Ninguno de los miembros del Comité deberá estar relacionado con los patrocinante o los investigadores, directa o indirectamente respecto del protocolo de investigación propuesto. En el evento de que una de las personas que integra el Comité tenga conflicto de intereses con la investigación, deberá declararse inhabilitado y será reemplazado para esa evaluación en particular.
- ◆ A los miembros del Comité deberá otorgárseles las facilidades y respaldos necesarios para el mejor cumplimiento de su labor por parte de la autoridad institucional correspondiente. Asimismo, deberá dotárseles de equipamiento y apoyo de secretaría, mientras estén desarrollando su tarea.

2.4. *Funcionamiento*

- ◆ Todo proyecto de investigación que signifique un estudio clínico con agentes farmacológicos en seres humanos deberá ser presentado por el investigador responsable al presidente del Comité de Evaluación Ético-Científico que le corresponda, según sea el Centro donde se efectuará el estudio. Deberá adjuntarse información respecto del pronunciamiento éticos sobre el proyecto de investigación o del producto, según sea el caso.
- ◆ Toda la documentación deberá ser entregada en su idioma original y en idioma castellano, cuando sea pertinente. En todo caso, el documento de información al paciente y el formulario de consentimiento, estarán siempre en castellano
- ◆ El Presidente del Comité comprobará, *en un plazo de 10 (diez) días corridos*, que se adjuntan los antecedentes suficientes como para efectuar la evaluación del proyecto, de acuerdo a los requisitos señalados precedentemente. Si es así, acusará la recepción conforme, iniciándose a partir de esa fecha los plazos establecidos para la evaluación. Si faltan antecedentes, devolverá la documentación al investigador, dejando constancia de los elementos faltantes.

- ◆ Se requerirá sólo el informe de un Comité, para efectos de aprobar o rechazar la investigación. En el caso de estudios multicéntricos, las autoridades institucionales involucradas delegarán formalmente en un solo Comité la evaluación del proyecto.
- ◆ Una vez convocado y constituido dentro de los plazos establecidos y de la forma señalada precedentemente, el Comité de Evaluación Ético-Científico podrá aprobar o rechazar el estudio propuesto, según criterios de tipo científico-técnico y/o ético, en forma fundamentada, *en un plazo máximo de 60 (sesenta) días corridos*, a partir de la fecha de recepción conforme.
- ◆ Podrán asesorarse por otros especialistas para mejor fundamentar su decisión, dejando constancia de ello.

2.5. *Aprobación o rechazo de los estudios*

- ◆ El estudio clínico deberá ser aprobado o rechazado por consenso de los miembros del Comité, pudiendo aceptarse hasta un voto minoritario. El apoyo o rechazo deberá ser siempre explícito y fundado, debiendo concurrir con su firma cada uno de los integrantes, sea que estén de acuerdo o en desacuerdo con el estudio
- ◆ Si el estudio es aprobado, el Comité informará por escrito al investigador responsable.
- ◆ Si se trata de un estudio que corresponda a la solicitud de importación de un producto farmacéutico o fármaco que no cuenta con registro sanitario y se requiere para fines de investigación, el mismo Comité enviará de inmediato la notificación y todos los antecedentes correspondientes al director del Instituto de Salud Pública, para efecto de lo señalado en el punto VII de la presente norma. Esta autoridad tendrá *un plazo de hasta 20 (veinte) días corridos* desde la recepción del informe por oficina de Partes del Instituto.
- ◆ Si el estudio es objetado o rechazado, el Comité informará por escrito al investigador responsable. Este podrá refutar las objeciones también por escrito y de ser necesario en forma oral, ante el Comité, en un plazo no mayor a 15 (quince) días corridos, desde la fecha de la notificación del rechazo. El Comité tendrá luego 30 (treinta) días corridos para una decisión final.
- ◆ Si el investigador no presenta nuevos elementos después de objetado o rechazado su proyecto, en el plazo establecido, se considerará que el estudio es rechazado en definitiva. Lo mismo ocurrirá si la decisión final, después de evaluar los nuevos antecedentes presentados, es de rechazo del proyecto.

- ◆ Si el estudio propuesto por cualquiera de las causas expuestas es rechazado en definitiva, el Comité informará por escrito al investigador responsable y al Ministerio de Salud.
- ◆ El Comité se reunirá *al menos una vez al año* para evaluar la marcha del protocolo. Se reunirá en forma extraordinaria para aprobar o rechazar enmiendas al mismo y/o para evaluar efectos adversos ocurridos durante la ejecución del estudio.
- ◆ Si durante la ejecución del estudio el Comité considera perentorio detener su desarrollo, se citará al investigador responsable para evaluar la situación. Luego de analizado el problema que pueda existir, el Comité recomendará a la autoridad donde se realiza el estudio: mantener la autorización, mantener la autorización con modificaciones, o suspender la autorización de realización del protocolo. La autoridad respectiva tendrá un plazo de 15 (quince) días corridos, a contar de la fecha que reciba las observaciones, para pronunciarse sobre el particular. El Comité deberá informar al Ministerio de Salud en un plazo máximo de 15 días, la decisión adoptada respecto de la investigación.

2.6. *Informes y documentación:*

- ◆ Los informes referidos a la marcha del protocolo de investigación, de las posibles enmiendas del mismo y de *sus resultados finales*, así como de cualquier otra materia que sea de interés para el normal desarrollo del estudio, serán enviados oportunamente por el Comité de Evaluación Ético-Científico al Ministerio de Salud.
- ◆ Todos los procedimientos, antecedentes, informes y resultados relacionados con la investigación y los investigadores, deberán estar resguardadas por las normas de confidencialidad y reserva vigentes, de acuerdo a lo establecido por los preceptos éticos y legales aplicables a este tipo de materias.
- ◆ Cada Comité debe mantener un archivo de los documentos considerados relevantes, por un período de tres años después de concluido el estudio. A lo menos deberán mantener los siguientes archivos:
 - procedimientos escritos
 - lista de identificación y actividad de sus integrantes
 - documentos presentados por el investigador
 - actas de reuniones
 - correspondencia.

2.7. *Compromiso del Comité:*

Todos los integrantes del Comité deberán tener presente el cumplimiento de los plazos establecidos para la revisión de antecedentes de las investigaciones, para evitar retrasos en una decisión que pudiere lesionar los intereses de investigadores y patrocinadores y por su eventual beneficio clínico - los intereses de toda la comunidad.

IX. CAPACITACIÓN DE PROFESIONALES EN MATERIAS DE BIOÉTICA Y METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.

1. Se deberá formar una masa crítica de profesionales calificados en materias de Bioética y Metodología de la Investigación, para ser nominados en los Comités de las distintas Regiones del país
2. Para tal efecto, por iniciativa ministerial, se establece cada año, un Programa de Capacitación continua en materias de Bioética y de Metodología de la Investigación, al que puedan acceder los profesionales que demuestren interés por capacitarse en dichas áreas y que podrá servir también como apoyo para aquellos que integren Comités de Etica Hospitalarios.

X. COMENTARIO FINAL:

La aplicación de esta Norma permitirá resolver, por una parte, el problema de falta de protección en que se encuentra nuestra población en el ámbito de la investigación clínica con medicamentos. Por otro lado, dará a los investigadores y a las instituciones, una orientación ética y una ordenación de exigencias técnicas que les permitirá cumplir cabalmente con su interés de ayudar a la sociedad a través del avance de la ciencia.

De acuerdo a los plazos establecidos, la tramitación total de un protocolo de investigación de un producto farmacéutico o un fármaco cuya solicitud de internación se ha solicitado para tales fines, no debería exceder los ciento veinte (120) días corridos, desde el momento en que sea recibido conforme por el Comité hasta que el Director del Instituto de Salud Pública otorgue o no la autorización de importación del producto. Este plazo esta dentro de los estándares aceptados internacionalmente y no es conveniente que sean prolongados, por cuanto *el retraso* excesivo en decisiones sobre esta materia puede lesionar fuertemente los intereses de los investigadores y patrocinadores, así como de toda la comunidad, por su eventual beneficio clínico posterior.

Esta norma es una matriz de la cual puedan emanar otras disposiciones que permitan el control científico y ético de esas áreas tales como la investigación y la experimentación en seres humanos en términos amplios y con la utilización de productos farmacéuticos de los llamados "genéricos" y también de aquellos que se incluyen en la "medicina alternativa".

Por último, se insiste en cuanto a que todas las disposiciones contenidas en esta norma podrán ser llevadas a cabo sólo en la medida que existan Comités de Evaluación Ético-Científicos, como se describe en el Capítulo VIII. La experiencia demuestra que esos Comités se podrán constituir y funcionarán adecuadamente siempre que las autoridades correspondientes los respalden en su labor y se les brinden las facilidades y los estímulos necesarios para cumplir sus funciones de manera responsable y comprometida.

En este sentido, los estímulos pecuniarios no son la mejor alternativa, dadas las características exigidas a los integrantes y las materias que deberán tratar, pero sin duda es preciso que se les otorgue disponibilidad de tiempo y gratificaciones no económicas (por ej., anotación de mérito en hoja funcionaria), así como capacitación en bioética y en metodología y acceso a información bibliográfica y casuística. Todas estos incentivos y facilidades deberían quedar claramente establecidos en la norma y en la resolución que de origen a dichos Comités.

BIBLIOGRAFIA REVISADA Y RECOMENDADA

1. Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos (D.S. 1.876 de 1995, del Ministerio de Salud). Publicado por el Instituto de Salud Pública de Chile.
2. Normas Eticas Internacionales para las Investigaciones Biomédicas con Sujetos Humanos. Publ. Cientif. N° 563 de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), Washington D.C., 1996.
3. Pautas Eticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos. Preparado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), Ginebra, 1993.
4. Directrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolviendo Seres Humanos. Consejo Nacional de Saude, Resolucao 196 de 1996. Pub. en Informe Epidemiológico do SUS (Brasil), Año V, N° 2, Abr. A Jun., de 1996.
5. Protección de los sujetos participantes en ensayos clínicos, en Los Fundamentos Básicos de la Investigación Clínica, Cap. 3, Ed. Paidós, Madrid, 1993, pp 23-36.
6. Good Clinical Practice. Addendum on Investigator's Brochure. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Released for Consultation 27 October 1993, pp. 1-7.
7. Fernando García Alonso: Valoración de los ensayos clínicos por los Comités Éticos. Pub. Centro Nacional de Farmacobiología del Instituto de Salud Carlos III, Madrid, pp 111-119.
8. Pienre Arpaillage et ais.: Proposal for ethical standards in therapeutic triáis. Br.MedJ., Vol. 291: 887-889, sept. 1985.
9. J.M. Mbuyi-Muamba: Ensayos farmacéuticos en los países en desarrollo: necesidad de la ética. F.Mund.Sal., 14:29-31, 1993.
10. Osvaldo Hubscher: Aspectos éticos de los ensayos de medicamentos en los países en desarrollo. F.Mund.Sal., 14:25-28, 1993.
11. A.S. Russel y M. Grace: Hay que velar por la inocuidad y eficacia de los medicamentos. . F.Mund.Sal., 14:32-35, 1993.
12. P.S. Corda y L.C. Carro: El consentimiento informado: teoría y práctica. Med.Clin. (Barc.), 100:659-663, 1993.

13. P.S. Corda et al.: Legibilidad de los formularios escritos de consentimiento informado. *Med.Clin. (Barc.)*, 107:524-529, 1997.
14. J. Clemens et al.: Evaluating new vaccines for developing countries. Efficacy or Effectiveness?. *JAMA*, 275(5):390-397, Feb 1996.
15. D.A. Kessler: The regulation of investigational drugs. *N.Eng.J.Med.*, 320(5): 281-288, feb 1989.
16. Declaración de Ginebra, de la Asociación Médica Mundial (Ginebra. 1948; Sydney, 1968).
17. Código Internacional de Etica Médica. III Asamblea General de la Asociación Médica Mundial (Londres, 1949). Enmendado por la 22° Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983).
18. Código de las Enfermeras, conceptos éticos aplicados a la enfermería (Comité Internacional de Enfermeras, mayo de 1973).
19. Declaración de Helsinki: Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en seres humanos. 18° Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964). Revisada por la 22° Asamblea Mundial (Tokio, 1965) y enmendada por la 35° Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41° Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, 1989).
20. Declaración de Lisboa, sobre derechos del paciente. Adoptada por la 34° Asamblea Médica Mundial (Lisboa, 1981).
21. Declaración de los derechos del paciente (Asociación Americana de Hospitales, 1973).
22. Recomendación relativa a los derechos de los enfermos y los moribundos. Adoptada por la Asamblea Parlamentaria del Comité de Europa, en la 27° Sesión Ordinaria, 1976.
23. Declaración de la Asociación Latinoamericana de Academias de Medicina (ALANAM) sobre ética en medicina. Aprobada por el Comité Directivo de la Asociación Latinoamericana (Quito, mayo de 1973).
24. Código de Etica del Colegio Médico de Chile.
25. Manuel Lavados: "Etica Clínica". Capítulo 1: Aspectos Éticos Generales de la Investigación clínica.

26. Diego Gracia: Profesión médica, investigación y justicia sanitaria. Etica y Vida, Vol 4, Ed. El Buho Ltda., Santa fe de Bogotá.
27. López Azpizarte, Eduardo: Etica y Vida: desafíos actuales. Ediciones Paulinas. Madrid, 1990
28. Cruz-Coke, Ricardo: Principios Éticos en Investigaciones Científicas Humanas, Rev. Med. Chile: 122:819-824, 1994.
29. Figueroa, Patricio: Aspectos éticos de la investigación biomédica en Ibero América y el Caribe. Documento de trabajo, Georgetown University, Kennedy Institute of Ethics, Washington, D.C., 1994.
30. Lavados, Manuel y Salas, Sofía: Problemas éticos en los proyectos de investigación biomédica, presentados al Comité de Etica de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile, Rev. Med. Chile, 125:1011-1018, 1997.
31. *Whal Makes Clinical Research Ethical". Ezekiel J. Emmemel, David Wendler, Chirstine Gedy, JAMA, May 24/31 2000. Vol 283 N° 20.
32. Belmont Report, Departmen of Health, Education and Welfare US (feb 1976)
33. Comité de Etica Asistencial de la Comunidad Autónoma del País Vasco, Servicio Vasco de Salud (1992-1996)
34. Ethique de la recherche avec des êtres humains, Enoncé de Politique des Trois Conseils Canadá (año 1998)
35. Convención sobre Derechos Humanos y Biomedicina, Consejo de Europa, (Oviedo 1997)
36. Ley 24.742: Comités Hospitalarios de Etica, Argentina
37. Ley Huriet - Sérusclat sobre protección de personas en investigaciones biomédicas, 1988, Francia
38. Comités Consultatif National d'ethique pour les Sciencies de la vie et de la santé: Informe N° 2 act- 1984 sobre ensayos clínicos con seres humanos e Informe N° 58, jun. 1998 sobre consentimiento informado

ANEXO 1

INFORMACIÓN ESENCIAL PARA LOS POSIBLES PARTICIPANTES EN UNA INVESTIGACIÓN.⁽²³⁾

1. *Antes de solicitar el consentimiento de una persona para su participación en una investigación, el investigador debe proporcionarle la siguiente información, en un lenguaje que esa persona sea capaz de entender.*
 - a) que se la invita a ser participante voluntario e individual de una investigación, dándole a conocer los objetivos y métodos de la misma;
 - b) la duración prevista de la participación de la persona;
 - c) los beneficios que razonablemente podrían preverse en favor del participante o de otras personas, como resultado de la investigación;
 - d) todo riesgo o molestia previsible que pueda afectar a la persona, asociado con su participación en la investigación;
 - e) todo otro procedimiento o tratamiento que pudiese ser tan ventajoso para el participante como el procedimiento o tratamiento que se somete a prueba;
 - f) la medida en que se mantendrá la confidencialidad de los archivos en los que se identifique al participante;
 - g) la obligación del investigador, si la tuviera, de proporcionar atención médica al participante y la recomendación que sea un tercero;
 - h) que se ofrecerá terapia gratuitamente, en caso de eventos adversos derivados del uso del fármaco o de procedimientos directamente relacionados con la ejecución de la investigación;
 - i) que el participante, su familia o las personas dependientes del mismo serán indemnizados en caso de discapacidad o muerte resultantes de eventos adversos derivados del uso del fármaco o de procedimientos directamente relacionados con la ejecución de la investigación;
 - k) que la persona es libre de negarse a participar y tendrá plena libertad de retirarse de la investigación en cualquier momento sin sanción o pérdida de beneficios a los cuales en otras circunstancias tendría derecho.

⁽²³⁾ Basado en las Pautas Internacionales para la investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos, preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), Ginebra, 1993.

2. *Respecto del consentimiento informado, el investigador tiene el deber de :*

- a) comunicar al posible participante toda la información necesaria para que otorgue un consentimiento debidamente informado;
- b) dar al posible participante, una oportunidad plena de hacer preguntas y estimularlo a que lo haga;
- c) excluir la posibilidad de un engaño injustificado, de una influencia indebida o de intimidación;
- d) procurar el consentimiento sólo después de que el posible participante tenga un conocimiento suficiente de los hechos pertinentes y de las consecuencias de su participación, y haya tenido suficiente oportunidad de considerar su participación;
- e) obtener de cada posible participante o su representante legal un documento firmado que acredite su consentimiento informado;
- f) renovar el consentimiento informado de cada participante si ocurren cambios importantes de las condiciones o procedimientos de la investigación, este consentimiento corregido debe ser presentado al Comité de Evaluación Ético Científica para su aprobación;
- g) entregar al paciente o su representante legal, cualquier información nueva que pudiera afectar su acuerdo para participar en el estudio;
- h) el consentimiento debe ser redactado por escrito en lenguaje sencillo, no técnico y comprensible para el paciente o su representante legal;
- i) la información entregada, incluyendo el consentimiento, no podrá dar a entender al paciente que su participación en el estudio le hace renunciar a algunos de sus derechos o como asimismo, excusa al investigador o al patrocinante de su responsabilidad en caso de una negligencia médica;
- j) el investigador dará al paciente o su representante legal, el tiempo necesario para decidir su participación en el estudio y la posibilidad de consultar las posibles dudas;
- k) en el caso de que el paciente o su representante legal no supieran leer, durante la discusión del consentimiento escrito, deberá estar presente un testigo imparcial, quien deberá firmar el consentimiento luego que el paciente o su representante haya asentido oralmente;
- l) se deberá entregar al paciente una copia del consentimiento escrito, firmado y fechado.

3. *Antes de emprender una investigación en la que participarán niños, el investigador debe asegurar lo siguiente:*

- a) no se hará participar a niños en una investigación que podría perfectamente realizarse en adultos;
- b) el propósito de la investigación debe ser obtener conocimiento pertinentes a las necesidades de salud de los niños;
- c) uno de los padres o el apoderado legal de cada niño ha otorgado su consentimiento en calidad de apoderado;
- d) el consentimiento de cada niño se ha obtenido en la medida de su capacidad;
- d) la negativa del niño a participar en actividades de investigación debe siempre respetarse a menos que, según el protocolo de la investigación, el niño reciba terapia para la cual no hay una alternativa aceptable desde el punto de vista médico;
- f) el riesgo que representan las intervenciones cuyo objetivo no es beneficiar al niño es bajo y proporcional a la importancia de los conocimientos que se obtendrán, y
- g) es probable que las intervenciones cuyo objetivo es proporcionar un beneficio terapéutico sean al menos tan ventajosos para el niño como cualquier otra alternativa que exista.

4. *Antes de emprender una investigación en la que se contemple la participación de personas con trastornos mentales o conductuales que, por tal motivo, no están en condiciones de otorgar un consentimiento debidamente informado, el investigador debe cerciorarse de lo siguiente:*

- a) esas personas no participarán en actividades de investigación que podrían igualmente llevarse a cabo en personas en plena posesión de sus facultades mentales;
- b) el propósito de la investigación es obtener conocimientos pertinentes a las necesidades de salud de las personas con trastornos mentales o conductuales;
- c) se ha obtenido el consentimiento de cada participante en la medida de su capacidad, y siempre se respeta la negativa de un posible participante a tomar parte en una investigación no clínica;
- d) en el caso de participantes legalmente incompetentes, se obtiene el consentimiento informado del tutor legal u otra persona debidamente autorizada;

- e) el grado de riesgo atribuido a los procedimientos cuyo objetivo no sea beneficiar al participante es bajo y proporcional a la importancia de los conocimientos que se obtendrá, y
- f) es probable que los procedimientos cuyo objetivo es proporcionar un beneficio terapéutico sean al menos tan ventajosos para la persona como cualquier otra opción.

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA⁽²²⁾

INVESTIGADOR RESPONSABLE: (datos completos personales y profesionales)

TITULO DEL PROTOCOLOR (identificación del proyecto de investigación)

TITULO DEL ACTA DE CONSENTIMIENTO (Este título se escribe si tiene un nombre diferente al del protocolo).

Se me ha solicitado participar en un proyecto de investigación que está estudiando
..... (describe el propósito del estudio). Al participar en este estudio, yo
estoy de acuerdo en (describe brevemente en términos corrientes los
procedimientos en los cuales el sujeto está de acuerdo).

Yo entiendo que:

- a) Los posibles riesgos de este procedimiento incluyen (se confecciona una lista de los riesgos conocidos o de los efectos colaterales; si no hay tales riesgos, debe quedar establecido).
- b) Los tratamientos alternativos incluyen (se confecciona una lista, describiendo brevemente las ventajas y desventajas de cada uno; si no existieran, debe quedar establecido).
- c) Los posibles beneficios que tendré en este estudio son: (enumerarlos; si no hay beneficios, debe quedar establecido).
- d) Cualquier pregunta que yo quiera hacer con relación a mi participación en este estudio deberá ser contestada por (deberá hacerse una lista de nombres y cargos de personas que deberán responder a las preguntas).
- e) Yo podré retirarme de este estudio en cualquier momento sin ser obligado/a a dar razones y sin que esto me perjudique en mi calidad de paciente o usuario/a.
- f) Los resultados de este estudio pueden ser publicados, pero mi nombre o identidad no será revelado y mis datos clínicos y experimentales permanecerán en forma confidencial, a menos que mi identidad sea solicitada por ley.
- g) Mi consentimiento está dado voluntariamente sin que haya sido forzado u obligado.
- h) En el caso que sea dañado/a físicamente como resultado del estudio, la atención y el tratamiento médico serán proporcionados preferentemente en esta institución y, en cualquier caso, bajo la responsabilidad médica y legal del investigador o médico responsable que firma este consentimiento.

FIRMA DEL INVESTIGADOR
O MEDICO RESPONSABLE

FIRMA DEL PACIENTE
O REPRESENTANTE LEGAL

FECHA

⁽²²⁾ Purtillo R. Ethical Dimension In The Profession. Section Threep. 134. O. Saunders Company Second Edition, 1993.
Traducción C. Quintana y M. Lavados.

ANEXO 2

REFERENCIA A DISPOSICIONES JURÍDICAS

1. La Constitución Política de Chile, en sus Artículos 1º, 5º y 19, establece:
 - a) el reconocimiento por el Estado:
 - de la libertad e igualdad en dignidad y derechos de los hombres
 - de la familia como núcleo fundamental de la sociedad, y
 - como limitación del ejercicio de la soberanía, al respecto de los derechos esenciales que emanan de la naturaleza humana, sean aquellos garantizados por la Constitución o por tratados vigentes ratificados por Chile.
 - b) el deber del Estado de:
 - actuar al servicio de la persona humana, siendo su finalidad la promoción del bien común,
 - brindar protección a la población,
 - promover la integración armónica de todos los sectores de la Nación, y
 - asegurar el derecho a las personas a participar con igualdad de oportunidades en la vida nacional.
 - c) entre los derechos y deberes constitucionales:
 - el derecho a la vida y la integridad física y psíquica de la persona,
 - la protección de la vida del que está por nacer,
 - la igual protección de la ley en el ejercicio de los derechos de las personas,
 - el respeto y protección a la vida privada y pública y a la honra de las personas de su familia,
 - el derecho a la libertad personal y a la seguridad individual,
 - el derecho a la protección de la salud,
 - el derecho de propiedad en sus diversas especies sobre toda clase de bienes, corporales o incorporales (respecto del sujeto de investigación y del investigador), y
 - el derecho del autor (investigador) sobre sus creaciones intelectuales.

2. Disposiciones del Código Sanitario y del Decreto Supremo N°1.876:

El Código Sanitario de Chile, 9ª edición de 1996, en su Artículo 102º, y el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos, aprobado por Decreto Supremo N°1.876 de 1995, Ministerio de Salud de Chile, en su Artículo 16º, letra c) y su modificación aprobada por decreto supremo N°494 de 19 de julio de 1999, conceden al director del Instituto de Salud Pública, la facultad para autorizar provisionalmente la venta o uso, sin previo registro sanitario, de productos farmacéuticos para investigación científica o ensayos clínicos, previo informe del Comité de Evaluación Etico-Científico del Servicio de Salud u Hospital, conforme a las presentes normas ministeriales.

3. Reglamento Orgánico de los Servicios de Salud:

El Reglamento Orgánico de los Servicios de Salud, aprobado por Decreto Supremo N° 42 de 1986, Ministerio de Salud y su modificación aprobada por decreto supremo N° 494 de 19 de julio de 1999 concede a los Directores de Hospitales, la facultad de designar el Comité de Evaluación Ético-Científico.

La responsabilidad del Comité es informar las investigaciones a efectuarse con pacientes de hospitales públicos y privados, ubicados en el territorio de competencia, utilizando medicamentos aun no registrados en el país.

ANEXO 3

REFERENCIA A CONCEPTOS Y DEFINICIONES INCLUIDOS EN LA NORMA

1. *Respeto por las personas. Principio de Autonomía:*

Se basa en el fundamento de que el sujeto tiene la capacidad de darse a sí mismo su actuar como persona, es decir, determinar su propia norma. En forma autónoma tiene libertad de elegir, aplicando su propio razonamiento y de acuerdo al análisis de los aspectos positivos y negativos determina cual será su conducta frente a una determinada situación. Según Kant, el hombre es persona por la capacidad que tiene de darse "así mismo el imperativo categórico de la ley moral"¹¹, siendo fin en sí mismo que le permite comportarse como sujeto moral autónomo. Señala que ser autónomo es ser autodirigido, no influenciado por otras personas u otras circunstancias. La autonomía se puede considerar operativamente como un acto de elección autónomo, que según Faden y Beauchamp - debe reunir tres condiciones: intencionalidad, conocimiento y ausencia de control.

- * *La intencionalidad* se tiene o no, no tiene grados; existe cuando es querida o deseada de acuerdo a un plan constituyendo actos deseados.
- * *El conocimiento* se refiere al grado de entendimiento o comprensión de la acción, cuando se entiende su naturaleza y se prevén sus consecuencias. La comprensión de los actos debe ser adecuada y completa. Esta característica de la acción sí tendría grados.
- * *La ausencia* de control externo tiene grados, que son la coerción, la manipulación y la persuasión.
 - + La coerción se refiere a la influencia intencional y efectiva en una persona bajo amenaza de provocación de daños indeseados y evitables.
 - + La manipulación es la influencia intencional y efectiva de una persona por medios no coercitivos, por medio no persuasivos de la percepción de esas elecciones por la persona.
 - + La persuasión es la influencia intencional de inducir a aceptar libremente creencias, actitudes, valores del persuasor.

Las acciones autónomas deben ser auténticas y basadas en la deliberación, para llegar a una decisión auténtica. El bien común debe delimitar las decisiones libres para no caer en el anarquismo, teniendo siempre en cuenta el principio de beneficencia.

2. *La búsqueda del bien: Principios de Beneficencia y de No-Maleficencia.*

Se basan en el concepto de maximizar los beneficios y minimizar los daños. Por lo tanto, se deben conocer los riesgos y esto implica definir claramente cuándo y en qué condiciones se justifica conocer los beneficios a pesar de los riesgos de daños posibles o predecibles.

El paternalismo, hoy en día cada vez menos habitual, por la primacía del principio de beneficencia y el respeto por las personas, ha variado en forma notable, de una posición autoritaria, de orden, a una de rechazar-aceptar o a conseguir los deseos, opciones y acciones de otra persona, por el propio beneficio de esa persona.

Hay que diferenciar el principio de "*no-maleficencia*", del de "*beneficencia*". El primero "*obliga a todos de modo primario y por lo tanto es anterior a cualquier tipo de información o de consentimiento*", (Diego Garcia). En cambio, el principio de beneficencia sí tiene que ver con el consentimiento.

En relación con el principio de beneficencia, es éticamente fundamental respecto a la investigación en seres humanos, la validez en cuanto a que el sujeto acepte su participación conociendo los riesgos predecibles y que estos no sean mayores que el riesgo mínimo. Entra entonces, el concepto del poder de decisión que tiene el paciente en la elección de su propio beneficio, al aceptar o rechazar ser sujeto de investigación y en relación con su capacidad de paciente competente.

Para comprender cabalmente la importancia relativa de los principios de no-maleficencia y beneficencia, se ha señalado que "hacer el bien" es una aspiración, "no hacer daño" es una obligación.

3. *Principio de la Justicia:*

Según Ulpiano, un jurista romano de S.III, "la justicia es la constante y perpetua voluntad de dar a cada uno de su propio derecho". Lo justo se identifica con lo correcto y con lo bueno. La justicia comienza como una virtud general "la justificación" y de allí el valor "justo" y "trata a cada uno y a todos en conjunto de modo que puedan realizar su propia perfección". La justificación tendría varios momentos: la libertad contractual, la justicia como igualdad social y la justicia como utilidad pública.

En la relación médico-paciente se encuentra *Injusticia distributiva*, virtud compleja que constituye un caso particular de la justificación moral, aportado por el Estado y las instituciones responsables de la salud de las personas. En la experimentación con seres humanos, el principio de justicia se refiere a considerar a todos los grupos de personas que se beneficien con sus resultados; que se realicen en los grupos en los cuales se requiere estudiar el fenómeno y que sólo se excluya los grupos vulnerables, pero sin ello signifique una injusticia, a privarlos del beneficio de las consecuencias.

4. *La vulnerabilidad:*

Se refiere a la acentuada incapacidad de una persona de proteger sus propios intereses debido a impedimentos tales como imposibilidad para dar un consentimiento informado, no poder recurrir a otra forma de obtener atención médica o de satisfacer otras necesidades costosas, o ser un miembro de nivel inferior o subordinado de un grupo jerárquico. Por consiguiente, se deben establecer disposiciones especiales para la protección de los derechos y el bienestar de las personas vulnerables (ver Anexo 1).

ANEXO 4

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS SEGÚN FASE

Estudio Fase I:

Son estudios de seguridad y farmacocinética y se ejecutan primordialmente en individuos sanos. Su objetivo principal es establecer el rango de dosis tolerada por el sujeto. Los estudios Fase I son de corta duración e incluyen a un pequeño número de sujetos (10-100 sujetos)

Los estudios Fase I pueden - en ocasiones excepcionales- realizarse en *individuos severamente enfermos* en quienes el uso del medicamento y/o agente biológico no modificará el pronóstico sustantivamente, o bien, que se considere un acto de compasión en donde la severidad de la enfermedad y ausencia de tratamiento efectivo conocido para ella avale una decisión informada del paciente para evaluar un medicamento nuevo de resultado incierto (por ejemplo: cáncer terminal o pacientes con VIH avanzado refractario o terapias conocidas).

También se puede realizar estudios Fase I en pacientes menos enfermos con el objetivo de evaluar la farmacocinética del medicamento (por ejemplo: metabolismo de la droga en pacientes con inducción previa de enzimas microsomales, por uso de medicamentos relacionados).

Estudios de Fase IIa:

Son estudios piloto de eficacia y seguridad, en poblaciones seleccionadas de pacientes con la enfermedad o condición a ser tratada, diagnosticada o prevenida. Su objetivo está orientado a determinar la dosis óptima del fármaco, el tipo y severidad de patología en que se ha de utilizar y definir objetivamente su seguridad y eficacia mediante un diseño y métodos adecuados. Generalmente el número de pacientes es inferior a 100.

Estudios de Fase IIb:

Son estudios piloto que representan la demostración más rigurosa de la eficacia y seguridad de un fármaco, en poblaciones seleccionadas de pacientes con la enfermedad o condición a ser tratada. También se denominan estudios clínicos pivotaes ó esenciales y generalmente el número de pacientes estudiados es de 100 a 500.

4. *Estudios de Fase IIIa:*

Son estudios que se realizan después que se ha demostrado la eficacia terapéutica del medicamento, en poblaciones de pacientes para la cual se diseñó el producto. Sirven para la aprobación del fármaco por las agencias de salud reguladoras. Generan datos de eficacia y seguridad en poblaciones relativamente grandes de pacientes (500 o más pacientes). Estos estudios producen gran parte de la información que se usa en el dossier comercial del medicamento (por ejemplo: efectos adversos, dosis, vía de administración, uso propuesto).

5. *Estudios de Fase IIIb:*

Son aquellos que se realizan durante el período de aprobación del medicamento, para la población que lo requiere. Suplementan ó completan información de estudios previos o pueden ser orientados para evaluar otros aspectos, tales como: calidad de vida, análisis fármaco-económico, etc. Generalmente incluyen de 100 a 500, o más pacientes.

6. *Estudios de fase IV:*

Son los estudios realizados después que el medicamento ó agente biológico ha sido aprobado para su venta. Estos estudios proveen principalmente información adicional acerca de la eficacia y del perfil de seguridad del fármaco, luego de su uso a nivel de grandes poblaciones, durante un período prolongado de tiempo.

Son especialmente útiles para la detección y definición de efectos adversos no conocidos previamente y también factores de riesgo adicionales no conocidos. Estos estudios reevalúan formulaciones, dosificaciones, duración de tratamientos, interacción con otros fármacos, comparación con otros fármacos de similar acción clínica y/o farmacológicas.

ANEXO 5

Pautas de acreditación Comités Evaluación Etico Científicos (CEC)

El CEC deben cumplir 2 funciones principales: evaluación de protocolos y seguimiento de los ensayos autorizados.

A) LOS CEC ELABORAN UNA GUÍA DE EVALUACIÓN DE PROTOCOLOS QUE CONSIDERA LOS SIGUIENTES ÍTEMS¹:

Nota: Los CEC solicitan a los investigadores responsables del estudio el número necesario de ejemplares, redactados en, -Castellano e incluyendo: protocolo, *brochure* del investigador, documento de consentimiento informado, *curriculum vitae* de los investigadores responsables, promotores) del estudio.

1. Aspectos técnicos y científicos:

1.1. Tipo de protocolo

1.1.1. Fase del estudio. Doble ciego o no, randomizado o no.

1.1.2. Razón riesgo / beneficio favorable

1.1.3. Con o sin beneficio directo para las personas (no se puede realizar estudios sin beneficio directo con personas menores de edad, legalmente incompetentes o detenidas)

1.1.4. Con personas sanas o con personas enfermas

1.1.5. Número de pacientes a estudiar

1.1.6. Duración del estudio

1.2. Validez científica

1.2.1. Promotor e investigador(es) principal(es) claramente identificados y calificados para realizar el estudio.

1.2.2. Reclutamiento del equipo y modo de contratación transparentes del equipo de investigadores.

1.2.3. Objetivos, hipótesis, criterios de inclusión y exclusión de pacientes sin discriminación arbitraria y tomando en cuenta conocimientos actualizados.

1.2.4. Protocolo claramente formulado (grupo control en particular se examinará con especial atención los grupos placebo, método de randomización).

1.2.5. Técnicas clínicas y de laboratorio pertinentes.

- 1.2.6. Método de análisis de datos claramente establecido y garantizando la confidencialidad.
- 1.2.7. Modalidad de notificación de eventos severos establecida.

2. Aspectos jurídicos

- 2.1. Seguro del promotor del estudio: contempla los gastos relacionados con eventos secundarios adversos relacionados e indemnización en caso de eventos severos, precisa las modalidades de pago.
- 2.2. Seguro de los investigadores ante denuncias de mala praxis relacionada con el estudio (a título de información).
- 2.3. Necesidad o no de establecer un convenio entre el promotor del estudio y el Servicio de Salud, campo clínico del estudio.
- 2.4. Fuentes de financiamiento del estudio.

3. Aspectos éticos

- 3.1. Consentimiento informado
 - 3.1.1. Información clara, comprensible y completa sobre: objetivos, hipótesis, posibles beneficios, posibles molestias y efectos adversos, duración del estudio.
 - 3.1.2. Derecho explícito para la persona a no participar o a retirarse del estudio en cualquier momento sin ningún tipo de perjuicio.
 - 3.1.3. Gratuidad de la participación (modalidad de indemnización para las personas sanas que participan de un estudio sin beneficio directo)
 - 3.1.4. Identificación de investigador (es) responsable(s) y personas a contactar en caso de necesidad
 - 3.1.5. Firma de la persona o de su tutor legal y firma del investigador responsable. En casos de niños o personas incompetentes es recomendable tener además la firma de un testigo.
 - 3.1.6. Timbre del CEC y fecha de aprobación
- 3.2. Confidencialidad de datos personales explícitamente garantizada
- 3.3. Ausencia de discriminación arbitraria (protección de poblaciones vulnerables por diversas razones, en particular menores de edad, mujeres embarazadas, adultos mayores, pacientes en coma o en situación de urgencia, pacientes con trastornos mentales, pacientes socialmente vulnerables, personas detenidas)
- 3.4. Ausencia de coacción o incentivos para participar
- 3.5. Aspectos de justicia sanitaria:
 - 3.5.1. Posibilidad de extensión compasiva del uso del medicamento cuando es efectivo

¹ Ver Norma técnica, capítulos III a V

3.5.2. Posibilidad de implementar el método o el producto objeto de la investigación en la población en un plazo razonable.

Nota: Este tipo de evaluación corresponde a protocolos con intervención en seres humanos. Protocolos de investigación sin intervención directa en seres humanos como son estudios de epidemiología, estudios de costo- efectividad, o protocolos realizados con animales, no requieren del mismo tipo de evaluación. En todo caso, es recomendable que los investigadores informen al CEC el cual evalúa la pertinencia científica del estudio y el manejo confidencial de datos personales conforme a la ley 19.628.

B) LOS CEC DEBEN TENER PAUTAS PARA EL SEGUIMIENTO DE PROTOCOLOS INCLUYENDO LOS SIGUIENTES ÍTEMS:

1. Monitoreo de eventos severos asociados (ESA) con o sin relación probable con el estudio.

Los ESA serán notificados al CEC en un plazo máximo de 5 días. Los ESA con posible relación con el estudio serán notificados por el CEC a la Unidad de Bioética del MINSAL en un plazo máximo de 15 días. Los ESA pueden requerir de un suplemento de información por parte del CEC o del MINSAL.

2. Evidencia de beneficio

Puede implicar la incorporación del grupo control al grupo en experimentación y la consiguiente suspensión del estudio, (notificación a la Unidad de Bioética del MINSAL)

3. Evidencia de razón beneficio / riesgo desfavorable

Puede implicar la suspensión del estudio (notificación a la Unidad de Bioética del MINSAL)

4. Rechazo de participación, pacientes que abandonaron el estudio

Serán notificados de manera anónima al CEC

El MINSAL puede suspender la realización de un estudio en caso de:

- > no respeto de la norma ministerial,
- > evaluación negativa por parte del CEC,
- > riesgo para la salud pública