

VICH GL9 (GCP)
Junio de 2000
Para Ejecución en el paso 7

BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

ESTE DOCUMENTO GUÍA HA SIDO DESARROLLADO POR EL GRUPO DE TRABAJO DE EXPERTOS DE VICH Y HA SIDO SOMETIDO A CONSULTA POR LAS DISTINTAS PARTES DE ACUERDO CON EL PROCESO VICH. SE RECOMIENDA SU ADOCIÓN POR LOS ORGANISMOS REGULADORES DE LA UNIÓN EUROPEA, JAPÓN Y USA EN EL PASO 7.

Certifico que la versión traducida del documento «VICH GL9 para adopción en el paso 7» es una traducción fiel y completa del documento original.

I certify that the translated version of the document «VICH GL9 for Implementation at Step 7» is an accurate translation of the original document.

P.Sarasola, DMV, MRCVS, PhD
Ondax Scientific
Apto. 336
20280 Hondarribia
Gipuzkoa, Spain

INDICE

	Introducción	4
1	Glosario	5
1.1	Acontecimiento Adverso (AA).....	5
1.2	Requisitos Aplicables de Registro	5
1.3	Auditoría.....	5
1.4	Copia Autenticada	5
1.5	Ciego (enmascaramiento)	5
1.6	Formularios sobre Informes de Casos/ Formularios para la Recogida de Datos/ Hojas de Apuntes.....	5
1.7	Estudio Clínico	5
1.8	Conformidad	5
1.9	Producto Control	5
1.10	Organización de Investigación por Contrato (CRO).....	6
1.11	Destino de los Productos Veterinarios en Fase de Investigación.....	6
1.12	Destino de los Animales del Estudio.....	6
1.13	Informe Final del Estudio	6
1.14	Buenas Prácticas Clínicas	6
1.15	Consentimiento Informado	6
1.16	Inspección.....	6
1.17	Producto Veterinario en Fase de Investigación	6
1.18	Investigador.....	7
1.19	Monitor	7
1.20	Estudio Multicéntrico	7
1.21	Garantía de Calidad (QA).....	7
1.22	Control de Calidad (QC).....	7
1.23	Randomización	7
1.24	Datos Originales.....	7
1.25	Autoridades Reguladoras o de Registro	7
1.26	Promotor	7
1.27	Procedimiento Normalizado de Trabajo (SOP).....	8
1.28	Animal del Estudio.....	8
1.29	Protocolo del Estudio	8
1.30	Enmiendas al Protocolo del Estudio	8
1.31	Desviación del Protocolo del Estudio.....	8
1.32	Animal de destino.....	8
1.33	Producto Veterinario.....	8
2	Principios de VICH GCP	9
3	El Investigador	10
3.1	General	10
3.2	Responsabilidades.....	10
4	El Promotor	13
4.1	General	13
4.2	Responsabilidades.....	13
4.3	Delegación en una Organización de Investigación por Contrato (CRO)	15
5	El Monitor	15
5.1	General	15
5.2	Responsabilidades.....	16
6	Protocolo del Estudio	17
6.1	General	17
6.2	Revisión del Protocolo del Estudio	17
6.3	Puntos de Comprobación en el Protocolo del Estudio	17
6.3.1	<i>Título del estudio</i>	18
6.3.2	<i>Identificador único para el estudio</i>	18
6.3.3	<i>Contactos del Estudio</i>	18

6.3.4	<i>Identidad de los emplazamientos del estudio</i>	18
6.3.5	<i>Objetivo(s)/ propósito del estudio.</i>	18
6.3.6	<i>Justificación</i>	18
6.3.7	<i>Programa de operaciones</i>	18
6.3.8	<i>Diseño del estudio</i>	18
6.3.9	<i>Selección e identificación de los animales</i>	19
6.3.10	<i>Criterios de Inclusión / exclusión y de retirada post-inclusión</i>	19
6.3.11	<i>Manejo y alojamiento de los animales</i>	19
6.3.12	<i>Alimentación animal</i>	19
6.3.13	<i>Producto(s) veterinario en fase de investigación y producto(s) control</i>	20
6.3.14	<i>Tratamientos</i>	20
6.3.15	<i>Destino de los animales del estudio, de los productos procedentes de los animales del estudio y de los productos veterinarios en investigación y productos control</i>	20
6.3.16	<i>Valoración de la eficacia</i>	21
6.3.17	<i>Estadística / Biometría</i>	21
6.3.18	<i>Manejo de los registros</i>	21
6.3.19	<i>Acontecimientos adversos (AA) Describir el procedimiento para:</i>	21
6.3.20	<i>Suplementos que deben adjuntarse al protocolo</i>	22
6.3.21	<i>Cambios en el protocolo del estudio</i>	22
6.3.22	<i>Referencias</i>	22
7	Informe Final del Estudio	22
7.1	General	22
7.2	Autoría	22
7.3	Contenidos del Informe Final del Estudio	23
7.3.1	<i>Título e identificación del estudio</i>	23
7.3.2	<i>Objetivos del estudio</i>	23
7.3.3	<i>Titulación, nombres, cualificaciones y funciones desempeñadas</i>	23
7.3.4	<i>Identificación del emplazamiento(s) donde se realizó el estudio</i>	23
7.3.5	<i>Fechas clave del estudio</i>	23
7.3.6	<i>Materiales y métodos</i>	23
7.3.7	<i>Resultados y su evaluación</i>	25
7.3.8	<i>Conclusiones basadas.</i>	25
7.3.9	<i>Elementos administrativos y de conformidad</i>	25
7.3.10	<i>Información adicional</i>	25
7.4	Enmiendas al Informe	25
8	Documentación del Estudio	26
8.1	General	26
8.2	Categorías de la documentación del estudio	26
8.2.1	<i>Protocolo del estudio</i>	26
8.2.2	<i>Datos originales</i>	26
8.2.3	<i>Informes Los informes consisten en:</i>	27
8.2.4	<i>Procedimientos Normalizados de Trabajo y materiales de referencia</i>	27
8.3	Registro y manejo de la documentación del estudio.....	27
8.4	Retención de la documentación del estudio	28

BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS (GCP)

Introducción

El objetivo de este documento es proporcionar una guía para el diseño y realización de todos los estudios clínicos con productos veterinarios en las especies de destino.

Está dirigido a todos los individuos y organizaciones involucrados en el diseño, realización, monitorización, documentación, auditoría, análisis o redacción de informes sobre estudios clínicos llevados a cabo en las especies de destino. El objetivo de dicho documento consiste en asegurar que dichos estudios se realicen y documenten de acuerdo con los principios de Buenas Prácticas Clínicas (GCP).

El objetivo de las Buenas Prácticas Clínicas consiste en establecer un estándar internacional de calidad, ético y científico para el diseño, realización, monitorización, auditoría, análisis y redacción de informes sobre estudios clínicos para la evaluación de productos veterinarios. La conformidad con este estándar significa una garantía de cara al público en lo referente a la integridad de los datos del estudio clínico. Asimismo, dicha conformidad garantiza que se haya tomado en cuenta la debida consideración en lo que respecta al bienestar animal y a la protección del personal involucrado en el estudio, al medio ambiente y a las cadenas de alimentación para destino humano y animal.

Este documento guía se ha desarrollado de acuerdo con los principios de Cooperación Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Medicinales Veterinarios (VICH) y proporcionará un estándar unificado para la Unión Europea (EU), Japón y los Estados Unidos de América (USA) para facilitar la aceptación mutua de datos clínicos por las autoridades de registro relevantes. Esta directiva se desarrolló teniendo en cuenta las prácticas actuales en EU, Japón y USA junto con las de Australia y Nueva Zelanda.

Este documento guía está dirigido a aquellos estudios clínicos cuyos datos sean recopilados y posteriormente presentados a las autoridades responsables del registro de medicamentos veterinarios.

Este documento guía representa el mejor criterio actual sobre las Buenas Prácticas Clínicas por parte de las autoridades de registro relevantes. Sin embargo, dicho documento no conlleva ni otorga derechos para o sobre ninguna persona y no vincula a las autoridades de registro relevantes o al público. Se podrá utilizar un procedimiento alternativo siempre y cuando dicho procedimiento satisfaga los requisitos de registro aplicables. En el caso de que un promotor decida utilizar procedimientos o prácticas alternativas, se aconseja contactar con las autoridades de registro de medicamentos veterinarios.

Cuando un documento guía incluye un requisito legal, dicho requisito es ley y su efecto no se verá modificado por el hecho de haber sido incluido en el presente documento guía.

1 Glosario

1.1 ACONTECIMIENTO ADVERSO (AA)

Cualquier observación en animales que sea desfavorable y no intencionada y que ocurra después del uso de un producto veterinario o de un producto veterinario en fase de investigación, tanto si se considera relacionada con el producto como si no.

1.2 REQUISITOS APLICABLES DE REGISTRO

Cualquier ley(es) y regulación(es) de las autoridades de registro pertinentes que hagan referencia a la realización de estudios utilizando productos veterinarios en fase de investigación.

1.3 AUDITORÍA

Examen sistemático e independiente de las actividades relacionadas con el estudio y la documentación para determinar si el estudio evaluado es o ha sido realizado de forma apropiada y si los datos son o han sido registrados, analizados y expuestos con exactitud de acuerdo con el protocolo del estudio, procedimientos normalizados de trabajo (SOP) relacionados con el estudio, Buenas Prácticas Clínicas (GCP) y los requisitos de registro aplicables.

1.4 COPIA AUTENTIFICADA

Copia que es reflejo completo de un documento original y que lleva o contiene una declaración, firmada y fechada por el individuo(s) que ha realizado la copia, certificando que dicha copia es completa y exacta.

1.5 CIEGO (ENMASCARAMIENTO)

Procedimiento para reducir influencias subjetivas potenciales durante un estudio por el cual no se informa sobre la asignación(es) de tratamientos al personal designado para el estudio.

1.6 FORMULARIOS SOBRE INFORMES DE CASOS/ FORMULARIOS PARA LA RECOGIDA DE DATOS/ HOJAS DE APUNTES.

Documentos impresos, ópticos, electrónicos o magnéticos diseñados específicamente para la inscripción de las observaciones requeridas por el protocolo del estudio o para la inscripción de otras observaciones sobre animales del estudio o resultados de laboratorio.

1.7 ESTUDIO CLÍNICO

Un experimento científico único realizado en una especie de destino para evaluar por lo menos una hipótesis relativa a la indicación(es) propuesta sobre la eficacia o sobre la seguridad del producto veterinario en fase de investigación en la especie de destino. En lo que a este documento guía se refiere, los términos estudio clínico y estudio son sinónimos.

1.8 CONFORMIDAD (CON RELACIÓN A LOS ESTUDIOS)

Adherencia al protocolo del estudio, los Procedimientos Normalizados de Trabajo (SOPs) relevantes, Buenas Prácticas Clínicas y los requisitos de registro pertinentes.

1.9 PRODUCTO CONTROL

Cualquier producto aprobado que sea utilizado siguiendo las instrucciones de la etiqueta, o cualquier placebo, que sea utilizado como referencia en un estudio clínico

para compararlo con el producto veterinario en fase de investigación sujeto a la evaluación.

1.10 ORGANIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN POR CONTRATO (CRO)

Individuo u organización contratado por el promotor o por el investigador para llevar a cabo una o más de las obligaciones del promotor o del investigador.

1.11 DESTINO DE LOS PRODUCTOS VETERINARIOS EN FASE DE INVESTIGACIÓN

El destino de los productos veterinarios en fase de investigación y productos control durante o después de la finalización del estudio. Por ejemplo, una vez haya sido cumplimentadas las restricciones necesarias para salvaguardar la salud pública, los productos se podrán devolver al promotor, incinerar o eliminar por otro método aprobado.

1.12 DESTINO DE LOS ANIMALES DEL ESTUDIO

El destino de los animales del estudio o de sus derivados comestibles durante el estudio o después de que el estudio haya sido finalizado. Por ejemplo, una vez haya sido cumplimentadas las restricciones necesarias para salvaguardar la salud pública, los animales podrán ser sacrificados, devueltos al rebaño, vendidos o devueltos a su dueño.

1.13 INFORME FINAL DEL ESTUDIO (IFE)

Una descripción completa y detallada del estudio llevado a cabo con un producto veterinario en fase de investigación. Dicho informe será redactado una vez haya sido completada la recopilación de todos los datos originales o tras la interrupción del estudio. El informe debe describir de forma completa los objetivos, materiales y métodos experimentales (incluyendo análisis estadístico), presentar los resultados del estudio y contener una evaluación crítica de los resultados del estudio.

1.14 BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS (GCP)

Estándar para el diseño, realización, monitorización, auditoría, análisis y redacción de informes sobre estudios clínicos. La adherencia a dicho estándar proporciona una garantía de que los datos y el informe de los resultados son completos, correctos y exactos. También garantiza que el bienestar de los animales del estudio y la seguridad del personal involucrado en el estudio estén asegurados, y que el medioambiente y las cadenas de alimentación humanas y animales estén protegidas.

1.15 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Procedimiento documentado por el cual el dueño del animal, o representante del dueño, confirma voluntariamente el deseo del dueño de permitir que su animal(es) participe en un estudio en particular, tras haber sido informado sobre todos los aspectos del estudio relevantes a la decisión de participar o no en dicho estudio.

1.16 INSPECCIÓN

Acto llevado a cabo por la autoridad reguladora relevante de realizar, según su autoridad legal, una revisión oficial de la documentación del estudio, instalaciones, equipamiento, materiales acabados y no acabados (y documentación asociada), etiquetado y cualquier otro recurso relacionado con el registro de un producto veterinario en fase de investigación y que puede estar localizado en cualquier emplazamiento relacionado con el estudio.

1.17 PRODUCTO VETERINARIO EN FASE DE INVESTIGACIÓN

Cualquier producto biológico o farmacéutico, o cualquier alimento para animales que contenga una o más sustancias activas evaluadas en un estudio clínico, para

investigar cualquier efecto protector, terapéutico, diagnóstico o fisiológico cuando se administre o aplique a un animal.

1.18 INVESTIGADOR

Individuo responsable de todos los aspectos relacionados con la realización de un estudio en el emplazamiento de dicho estudio. Si un estudio es realizado por un grupo de individuos en el emplazamiento del estudio, el investigador es el líder del grupo.

1.19 MONITOR

Individuo responsable de supervisar un estudio clínico y asegurarse de que se realiza, documenta y se redactan los informes de acuerdo con el protocolo del estudio, Procedimientos Normalizados de Trabajo (SOPs), Buenas Prácticas Clínicas (GCP) y los requisitos reguladores pertinentes.

1.20 ESTUDIO MULTICÉNTRICO

Estudio realizado de acuerdo con un solo protocolo en más de un emplazamiento.

1.21 GARANTÍA DE CALIDAD (QA)

Proceso planeado y sistemático establecido para asegurar que un estudio se lleva a cabo, que los datos son recopilados, documentados (registrados) y que los informes redactados de acuerdo con este documento guía y los requisitos reguladores pertinentes.

1.22 CONTROL DE CALIDAD (QC)

Las técnicas operativas y actividades realizadas dentro del sistema de garantía de calidad para verificar que los requisitos de calidad de las actividades relacionadas con el estudio se han cumplido.

1.23 RANDOMIZACIÓN

Proceso de asignar a los animales del estudio (o grupos de animales del estudio) a grupos de tratamiento o de control utilizando un elemento de aleatoriedad para determinar la asignación con el propósito de reducir elementos subjetivos.

1.24 DATOS ORIGINALES

Cualquier página de trabajo original, datos de calibración, apuntes, memorando y apuntes de observaciones de primera mano y actividades de un estudio que son necesarias para la reconstrucción y evaluación del estudio. Los datos originales pueden incluir, pero no se limitan a, material fotográfico, medios magnéticos, electrónicos u ópticos, información registrada por instrumentos automatizados, y formularios de captura de datos escritos a mano. Transmisiones de fax y datos transcritos no son consideradas como datos originales.

1.25 AUTORIDADES REGULADORAS O DE REGISTRO

Organismos con el poder estatutario (establecido por la ley) para regular. En este documento guía, la denominación 'autoridades reguladoras' incluye las autoridades que analizan datos clínicos remitidos y llevan a cabo inspecciones.

1.26 PROMOTOR

Individuo, compañía, institución u organización que toma la responsabilidad de la iniciación, gestión y financiación de un estudio clínico con el producto veterinario en fase de investigación.

1.27 PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO (SOP)

Instrucción escrita y detallada para facilitar la consistencia en la realización de una función específica.

1.28 ANIMAL DEL ESTUDIO

Cualquier animal que participa en un estudio clínico, sea como receptor del producto veterinario en fase de investigación o como control.

1.29 PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Documento firmado y fechado por el investigador y el promotor que describe de forma completa el objetivo(s), diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización de un estudio. El protocolo del estudio también puede describir el origen y el fundamento para realizar el estudio, aunque esta información puede incluirse en otros documentos referentes al protocolo del estudio. En este documento guía, el término protocolo del estudio incluye todas las enmiendas al protocolo del estudio.

1.30 ENMIENDAS AL PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Cambio o modificación escrita del protocolo realizada previa la puesta en práctica del protocolo o previo a la ejecución de la tarea cambiada o modificada. Las enmiendas al protocolo del estudio deben ser firmadas y fechadas por el investigador y el promotor, y deben incorporarse al protocolo del estudio.

1.31 DESVIACIÓN DEL PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Desviación de los procedimientos establecidos en el protocolo del estudio. Las desviaciones del protocolo del estudio deben ser registradas en forma de declaración firmada y fechada por el investigador describiendo la desviación y la razón de su existencia (si es posible su identificación).

1.32 ANIMAL DE DESTINO

Animal específico por especie, clase y raza identificado como el animal al que se destinará el producto veterinario en fase de investigación.

1.33 PRODUCTO VETERINARIO

Cualquier producto con indicaciones aprobadas por su efecto protector, terapéutico o diagnóstico o por su efecto sobre las funciones fisiológicas cuando se administra o aplica a un animal. El término engloba productos terapéuticos, biológicos, diagnósticos y modificadores de la función fisiológica.

2 Principios de VICH GCP

- 2.1 El objetivo de VICH GCP es establecer una guía para la realización de estudios clínicos que garantice la exactitud, integridad y precisión de los datos recopilados. Deben tenerse en consideración el bienestar de los animales del estudio, así como los efectos sobre el entorno, sobre el personal del estudio y los residuos en productos comestibles derivados de animales de renta que hayan tomado parte en el estudio.
- 2.2 Los procedimientos escritos y pre-establecidos sobre la organización, realización, recopilación de datos, documentación y verificación de los estudios clínicos, son necesarios para garantizar la validez de los datos y la calidad ética, científica y técnica de los estudios. Los datos recopilados de estudios diseñados, dirigidos, monitorizados, documentados, auditados, analizados y con informes acordes a este documento guía permiten que el proceso de evaluación por parte de las autoridades se vea facilitado ya que dichas autoridades reguladoras pueden confiar en la integridad de los estudios que se llevan a cabo siguiendo dichos procedimientos escritos pre-establecidos.
- 2.3 Mediante el seguimiento de estos procedimientos escritos pre-establecidos, es probable que el promotor pueda evitar la repetición innecesaria de estudios definitivos. Cualquier requisito que obligue a llevar a cabo un estudio de eficacia a nivel local para confirmar los resultados de los estudios definitivos no se verá sometido a este documento guía. Pueden existir otros documentos guía que definan el diseño del estudio y los criterios de eficacia para categorías específicas de productos veterinarios. Estos estudios se deben realizar también de acuerdo con los principios de GCP (Buenas Prácticas Clínicas).
- 2.4 Todo individuo involucrado en la realización de un estudio clínico debe estar cualificado por educación, formación y experiencia para realizar sus tareas respectivas. Dichos individuos deberán demostrar, de forma que se evidencie en la documentación del estudio, el mayor grado posible de profesionalidad en la recopilación y presentación de informes sobre observaciones del estudio.
- 2.5 Las Autoridades Reguladoras pertinentes deberán proporcionar procedimientos que garanticen de forma independiente que los animales del estudio, y las cadenas alimentarias humana y animal estén protegidas. Las autoridades Reguladoras pertinentes deberán también asegurarse de que se haya obtenido el consentimiento informado de los dueños de los animales del estudio.
- 2.6 Los estudios llevados a cabo siguiendo las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), así como los estudios exploratorios básicos u otros estudios clínicos que no se pretenden utilizar como parte del registro no se incluyen en el ámbito de este documento guía. Sin embargo, los datos derivados de los estudios sobre seguridad y estudios pre-clínicos pueden ser requeridos por parte de las autoridades reguladoras pertinentes con el objetivo de que los estudios clínicos posteriores puedan ser autorizados de manera apropiada previo a su comienzo.
- 2.7 Siempre que sea posible, los productos veterinarios en fase de investigación deben ser preparados, manipulados y almacenados de acuerdo con los criterios de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) de las autoridades reguladoras pertinentes. Detalles sobre la preparación, manipulación y almacenamiento de los productos veterinarios en fase de investigación deben ser documentados y los productos deben ser utilizados de acuerdo con el protocolo del estudio.
- 2.8 La garantía de calidad de cada aspecto del estudio es un componente fundamental en el ejercicio de procedimientos científicos bien fundados. Los principios de GCP respaldan el uso de los procedimientos de garantía de calidad (QA) para estudios clínicos. Se sobreentiende que el promotor debiera ser la parte responsable de la garantía de calidad. Se anima a todos los participantes en estudios clínicos a adoptar y adherirse a los procedimientos reconocidos y válidos de QA.

3 El Investigador

3.1 GENERAL

- 3.1.1.** El investigador es el individuo responsable de todos los aspectos relacionados con la realización del estudio. Dichos aspectos incluyen: distribución, reparto y administración de los productos en fase de investigación y los productos control, ejecución del protocolo del estudio, recopilación y documentación de los datos del estudio y protección de la salud y bienestar del personal involucrado en el estudio y de los animales durante el estudio.
- 3.1.2.** El investigador debe poseer los conocimientos suficientes, formación científica y experiencia, reflejados en un currículum vitae y otros credenciales, para realizar estudios clínicos con el fin de investigar la eficacia y seguridad de productos veterinarios en fase de investigación en las especies del destino. El investigador debe estar familiarizado con los fundamentos y requisitos del estudio antes de recibir el producto veterinario en fase de investigación.
- 3.1.3.** Si el estudio es llevado a cabo por un grupo de individuos, el investigador será el líder del grupo.
- 3.1.4.** Otros Miembro(s) competente(s) y formados del personal podrán asistir al investigador durante la recopilación, registro y el posterior procesamiento de datos.
- 3.1.5.** Un individuo no puede ejercer simultáneamente como investigador y como monitor en el mismo estudio.

3.2 RESPONSABILIDADES El investigador debe:

- 3.2.1** Enviar al promotor un currículum vitae personal actualizado y otros credenciales pertinentes antes del comienzo del estudio.
- 3.2.2** Aceptar de cara al promotor, y mediante firma del protocolo que el estudio se realizará de acuerdo con dicho protocolo del estudio y siguiendo los principios de GCP y los requisitos reguladores pertinentes.
- 3.2.3** Asegurarse de que el estudio se realiza de acuerdo con el protocolo del estudio, SOPs pertinentes, GCP y los requisitos reguladores pertinentes.
- 3.2.4** Conservar con la documentación del estudio una copia firmada y fechada del protocolo del estudio y que contenga todas las enmiendas del protocolo. Cada enmienda del protocolo, tanto si ha sido preparada por el promotor como por el investigador, debe ser firmada y fechada por el promotor y el investigador y debe identificar el contenido que ha sido cambiado o modificado y las razones de dicho cambio o modificación.
- 3.2.5** Registrar en una declaración firmada y fechada, que será retenida con la documentación del estudio, cualquier desviación del protocolo del estudio y la razón de su existencia (si es posible su identificación).
- 3.2.6** Notificar al promotor inmediatamente cualquier desviación del protocolo.

- 3.2.7** Proporcionar personal suficientemente cualificado, incluyendo (cuando sea necesario) un veterinario para tratar a los animales del estudio, para la realización adecuada y a tiempo del estudio. Informar adecuadamente al personal involucrado en el estudio o en el manejo de los animales, sobre el estudio y proporcionarles la formación necesaria para asegurar la conformidad con el protocolo del estudio y con los requisitos reguladores pertinentes.
- 3.2.8** Delegar cualquier autoridad y trabajo, incluido cualquier trabajo subcontratado, únicamente a individuos cualificados por formación y experiencia para realizar las tareas asignadas.
- 3.2.9** Proporcionar al personal del estudio los materiales y la información relevantes obtenidos del promotor.
- 3.2.10** Asegurarse que las instalaciones y materiales utilizados para el estudio, ya sean propios o alquilados, sean adecuados y se encuentren en buen estado de mantenimiento.
- 3.2.11** Utilizar Procedimientos Normalizados de Trabajo (SOPs) para aplicaciones prácticas cuando sea necesario.
- 3.2.12** Acatar los requisitos reguladores pertinentes referentes al cuidado humanitario de los animales del estudio.
- 3.2.13** Obtener el consentimiento informado de cada dueño, o representante del dueño, antes de que su animal(es) participe en el estudio. Cada dueño o representante del dueño debe recibir del investigador la información relevante a dicha participación antes de dar su consentimiento.
- 3.2.14** Supervisar las condiciones de alojamiento, alimentación y cuidados de todos los animales del estudio en el lugar del estudio e informar a los dueños de los animales que residan fuera del lugar del estudio de sus obligaciones, tal y como se especifique en el protocolo del estudio.
- 3.2.15** Documentar cualquier tratamiento y procedimiento veterinario a los que se someta al animal, así como cambios de salud en el animal o cambios significativos en su entorno.
- 3.2.16** Acatar el protocolo del estudio en lo referente al uso de productos comestibles derivados de animales de renta tratados con productos en fase de investigación y producto(s) control veterinarios. Acatar el protocolo del estudio en lo referente al destino (incluyendo la destrucción si fuese necesaria) de animales incluidos en el estudio.
- 3.2.17** Notificar inmediatamente al promotor sobre cualquier acontecimiento adverso (AAs).
- 3.2.18** Gestionar cualquier código de procedimientos y documentación (como sobres de randomización, información de enmascaramiento) de forma profesional asegurándose de que cualquier código de tratamiento únicamente se desvelará según lo establecido en el protocolo del estudio y con el conocimiento y consentimiento del promotor. El personal del estudio que deba participar en el estudio pero que no pueda estar o no esté en condición de enmascaramiento, debería participar en la realización del estudio lo mínimo posible.
- 3.2.19** Ser responsable del recibo, control, almacenamiento, distribución y mezcla posterior junto con el análisis correspondiente (si procede) del producto en investigación y del

producto control veterinario enviados o suministrados al investigador para la realización del estudio.

- 3.2.20** Proporcionar almacenamiento seguro y controlar el acceso al producto en investigación y al producto control veterinario de acuerdo con el protocolo del estudio y las especificaciones de la etiqueta.
- 3.2.21** Conservar un inventario completo del recibo, uso, resultados de los análisis para determinación del producto en investigación y el producto(s) control veterinario en la alimentación o el agua (si el investigador ha de realizar la mezcla) y cualquier producto(s) en fase de investigación y control veterinario que no hayan sido utilizados.
- 3.2.22** Asegurarse de que el producto en fase de investigación y el producto(s) control veterinario se preparan y administran a los animales del estudio de acuerdo con el protocolo del estudio.
- 3.2.23** No redistribuir el producto en investigación o el producto(s) control veterinario a individuos no autorizados para recibirlos.
- 3.2.24** Al final del estudio, comparar y comprobar los informes de recibo del producto en investigación y el producto control veterinario con aquellos del uso y devolución de dichos productos, aclarando cualquier discrepancia.
- 3.2.25** Cuando el estudio finalice o se suspenda, será responsable de y documentará adecuadamente el destino (incluyendo la destrucción final y segura) del producto en fase de investigación y el producto(s) control veterinario, incluidos los alimentos para animales que contengan el producto(s) en investigación o el producto control veterinario. Esto se podrá conseguir bien devolviendo los productos al promotor o por otro método apropiado de destrucción.
- 3.2.26** Recopilar y conservar la documentación del estudio.
- 3.2.27** documentar cualquier suceso imprevisto que pueda afectar a la calidad y a la integridad del estudio. Dicha documentación y las acciones llevadas a cabo en consecuencia deberán ser documentadas cuando suceda el imprevisto.
- 3.2.28** Recoger y registrar datos, incluyendo observaciones imprevistas, de acuerdo con el protocolo del estudio y con los requisitos reguladores pertinentes de forma objetiva. Dichos datos deberán reflejar de forma completa y exacta las observaciones del estudio.
- 3.2.29** Preparar y mantener un registro exacto y completo de todos los contactos, incluidas todas las llamadas telefónicas, visitas, cartas, y otros contactos con representantes del promotor, representantes de las autoridades reguladoras relevantes y otro personal (como personal del CRO) en cuanto se refiere al diseño, realización, documentación e informes del estudio. El registro del contacto debería incluir: el día y la hora del contacto; la naturaleza del contacto; el nombre y la organización a la que pertenecen todos los individuos involucrados; un resumen del objetivo del contacto y asunto tratado con suficiente detalle como para describir las bases de cualquier acción que puedan llevarse a cabo por el investigador o el promotor como resultado de dicho contacto.
- 3.2.30** Asegurarse de que todas las muestras que han de ser conservadas según lo estipulado en el protocolo del estudio y según los requisitos reguladores relevantes,

son identificadas de forma que dicha identificación sea completa, exacta, legible y que prevenga la pérdida de la mencionada identificación de la muestra.

- 3.2.31** Almacenar de forma segura, protegida del deterioro, destrucción, alteración o vandalismo, toda la documentación del estudio o las copias autenticadas de la documentación del estudio que han de ser retenidas por el investigador durante el periodo de tiempo exigido por las autoridades reguladoras relevantes.
- 3.2.32** Proporcionar al promotor cuando lo requiera la documentación del estudio firmada o una copia autenticada. Cuando toda o parte de la documentación del estudio se envíe al promotor, una copia autenticada de la información enviada deberá quedar en posesión del investigador.
- 3.2.33** Participar, cuando sea necesario, en la preparación del informe final del estudio.
- 3.2.34** Permitir la monitorización y las auditorías de calidad del estudio clínico.
- 3.2.35** Permitir a las autoridades reguladoras relevantes la inspección de las instalaciones utilizadas por el investigador para el estudio. Permitir también la inspección y copia de cualquier parte o de toda la documentación del estudio producida o en posesión del investigador como parte del estudio con el objetivo de verificar la validez de los datos.

4 El Promotor

4.1 GENERAL

Individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio, gestión y financiación de un estudio clínico para el producto veterinario en fase de investigación.

4.2 RESPONSABILIDADES El promotor debe:

- 4.2.1** Asegurarse de que existe suficiente información científica válida con respecto a la eficacia y seguridad del producto veterinario en investigación que justifique la realización del estudio clínico. El promotor también debe determinar a partir de esta información que no existen razones medioambientales, de bienestar, éticas o científicas que puedan contravenir la realización de un estudio clínico.
- 4.2.2** Asegurarse de que la notificación o solicitud referente a la realización del estudio ha sido enviada a las autoridades reguladoras en aquellos casos donde sea necesario.
- 4.2.3** Seleccionar al investigador(es) y asegurarse de sus cualificaciones, determinar su disponibilidad durante toda la duración del estudio, y confirmar su conformidad para que el estudio se lleve a cabo siguiendo el protocolo del estudio acordado, las GCP y los requisitos reguladores aplicables.
- 4.2.4** Designar a un monitor(es) que posea(n) las cualificaciones y formación necesarias.
- 4.2.5** Organizar, cuando sea necesario, la preparación de los SOPs para los procedimientos y elementos técnicos del estudio.

- 4.2.6** Preparar un protocolo del estudio, consultando con el investigador cuando sea necesario, respetando las consideraciones anteriores y ateniéndose a los principios de GCP.
- 4.2.7** Firmar, junto con el investigador, el protocolo del estudio como acuerdo de que el estudio clínico se llevará a cabo siguiendo las especificaciones del protocolo del estudio. Cualquier enmienda al protocolo del estudio debe incluir el acuerdo firmado del promotor y del investigador.
- 4.2.8** Asegurar, que en estudios multicéntricos:
- 4.2.8.1** Todos los investigadores llevan a cabo el estudio en estricta conformidad con el protocolo del estudio acordado con el promotor y, cuando sea necesario, con las autoridades reguladoras.
 - 4.2.8.2** El sistema de registro de datos haya sido diseñado para la recogida de los datos requeridos en todos los emplazamientos del estudio multicéntrico. Para aquellos investigadores que recopilen datos adicionales solicitados por el promotor, se les deberá proporcionar un sistema suplementario de captura de datos que haya sido diseñado para recopilar los datos adicionales.
 - 4.2.8.3** Todos los investigadores reciben instrucciones uniformes respecto al seguimiento del protocolo, la conformidad con una serie de estándares para la valoración de las observaciones clínicas y de laboratorio así como para la recogida de datos.
 - 4.2.8.4** Se facilita la comunicación entre los investigadores.
- 4.2.9** Proporcionar al investigador como requisito previo al estudio la información necesaria en lo que se refiere a la química, farmacología, toxicológica, el perfil de seguridad y de eficacia así como cualquier otra información relevante. El promotor también deberá informar al investigador sobre cualquier información pertinente que surja durante el estudio. Asimismo y cuando sea necesario, deberá asegurarse también de que las autoridades reguladoras relevantes sean informadas sobre dicha información.
- 4.2.10** Informar sobre todos los Acontecimientos Adversos (AAs) según los requisitos reguladores aplicables.
- 4.2.11** Asegurarse de que el destino de todos los animales del estudio (Ej. destrucción) y de cualquier producto comestible derivado de dichos animales se realiza adecuadamente y de acuerdo con los requisitos reguladores aplicables.
- 4.2.12** Asegurarse de que el producto en investigación y el producto(s) control veterinario han sido preparados, etiquetados y enviados de acuerdo con los requisitos de las autoridades reguladoras relevantes.
- 4.2.13** Preparar y retener registros de los envíos del producto en investigación y el producto(s) control veterinario. Cuando el estudio finalice o sea suspendido, se deberá asegurar el destino (Ej. la destrucción) apropiado y final de todos los suministros del producto en investigación y el producto(s) control veterinario y de cualquier alimento animal que contenga el producto en fase de investigación o producto(s) control veterinario.

- 4.2.14** Retener la documentación del estudio, evitando el deterioro, la destrucción, alteración o vandalismo, durante el periodo requerido por las autoridades reguladoras en aquellos países donde el estudio haya sido remitido como parte del registro del producto veterinario en fase de investigación.
- 4.2.15** En el caso de que un animal sea tratado con un producto veterinario en fase de investigación, deberá redactar un informe del estudio, tanto si el estudio ha sido completado como si no.
- 4.2.16** Asegurar la calidad e integridad de los datos obtenidos en los estudios clínicos mediante la utilización de auditorías de calidad acordes con los principios reconocidos y aceptados de garantía de calidad.
- 4.2.17** Cumplir los requisitos reguladores aplicables que establecen el tratamiento humanitario de los animales del estudio.

4.3 DELEGACIÓN EN UNA ORGANIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN POR CONTRATO (CRO)

- 4.3.1** El promotor puede delegar en un CRO cualquier parte de o todas las responsabilidades y funciones propias del promotor relacionadas con el estudio, pero la responsabilidad última de la calidad e integridad de los datos del estudio radican siempre en el promotor.
- 4.3.2** Cualquier deber o función relacionada con el estudio que sea delegada en un CRO debe ser especificada por escrito. El promotor deberá notificar al CRO su responsabilidad en el cumplimiento de los requisitos reguladores aplicables.
- 4.3.3** Cualquier deber o función relacionadas con el estudio que no hayan sido delegadas específicamente al CRO permanecerán bajo la responsabilidad del promotor.
- 4.3.4** Todas las referencias al promotor incluidas en este documento se aplican también al CRO en la medida que el CRO haya asumido los deberes y funciones del promotor relacionados con el estudio.

5 El Monitor

5.1 GENERAL

Es el individuo asignado por el promotor como responsable ante el promotor de la monitorización y redacción de informes sobre el progreso del estudio, de la verificación de los datos y de la confirmación de que el estudio clínico se realiza, registra y se redacta de acuerdo con las GCP y los requisitos reguladores aplicables. El monitor debe tener la experiencia y formación científica necesarias para supervisar adecuadamente un estudio en particular. El monitor debe haber recibido formación en técnicas de control de la calidad y procedimientos de verificación de datos. El monitor debe entender todos los requisitos aplicables del protocolo y ser capaz de determinar si el estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con el protocolo y los SOPs relevantes. El mismo individuo no debe actuar al mismo tiempo como monitor e investigador en un mismo estudio. El monitor es la principal vía de comunicación entre el promotor y el investigador.

5.2 RESPONSABILIDADES El monitor debe:

- 5.2.1** asistir al promotor durante la selección de investigadores cuando sea necesario.
- 5.2.2** estar disponible de modo razonable para las consultas del investigador en persona, por teléfono o por otros medios.
- 5.2.3** determinar si el investigador y otros miembros de su plantilla disponen del tiempo suficiente para dedicar al estudio. Determinar también que el emplazamiento donde se realizará el estudio tiene el espacio, medios, equipamiento y personal adecuados. Asimismo debe determinar que el emplazamiento donde se realizará el estudio dispondrá probablemente de un número adecuado de animales disponibles para el estudio mientras este se lleve a cabo.
- 5.2.4** ratificar que el personal que toma parte en el estudio ha sido informado de forma adecuada sobre los detalles del estudio.
- 5.2.5** asegurarse de que el investigador acepta su responsabilidad para la realización del estudio y que su aceptación conlleva un conocimiento de: el estado del producto en fase de investigación del producto veterinario que se está evaluando; la naturaleza y detalles del protocolo del estudio; los requisitos reguladores aplicables que gobiernan el tratamiento humanitario de los animales del estudio; las condiciones sobre cualquier autorización para el uso de productos comestibles derivados de animales productores de alimentos tratados con el producto en investigación o producto(s) control veterinarios y cualquier otra restricción aplicable respecto al destino o uso posterior de los animales del estudio.
- 5.2.6** trabajar según los requisitos del promotor, visitar al investigador con la frecuencia necesaria antes, durante y después del estudio para controlar que el estudio se lleva a cabo siguiendo el protocolo, las GCP y requisitos reguladores aplicables.
- 5.2.7** no influenciar de ninguna forma sobre el proceso de recogida de datos o el resultado del estudio, excepto para asegurarse que se está siguiendo el protocolo del estudio, las SOP relevantes, las BCP y los requisitos reguladores aplicables.
- 5.2.8** asegurarse que el consentimiento informado del dueño(s) o representantes del dueño se obtenga y registre antes de la participación de sus animales en el estudio.
- 5.2.9** asegurarse que todos los datos son registrados de forma correcta y completa.
- 5.2.10** asegurarse que la documentación del estudio que sea ilegible, extraviada o corregida sea explicada en su totalidad.
- 5.2.11** confirmar que el almacenamiento, distribución y documentación del suministro del producto en fase de investigación y el producto(s) control veterinario se realicen de forma segura y adecuada. Asimismo debe asegurarse de que cualquier producto no utilizado sea adecuadamente devuelto por el investigador al promotor o destruido de forma adecuada.
- 5.2.12** revisar los datos originales y otra documentación del estudio necesaria para determinar que se está siguiendo el protocolo del estudio y que la información retenida o guardada por el investigador es exacta y completa.
- 5.2.13** preparar y mantener un registro completo y exacto de todos los contactos, incluyendo todas las llamadas telefónicas, visitas, cartas y otros contactos con el investigador, representantes del promotor, representantes de las autoridades

reguladoras relevantes y otro personal (como personal del CRO) en lo que se refiere al diseño, realización, documentación y redacción de informes del estudio. El registro de un contacto deberá incluir: el día y la hora del contacto; la naturaleza del contacto; los nombres, la organización a la que pertenecen todos los individuos involucrados; un resumen del objetivo del contacto y el asunto tratado con detalle suficiente como para describir las bases de cualquier acción que pueda llevarse a cabo por el investigador o el promotor como resultado de dicho contacto.

- 5.2.14** confirmar que el investigador cumple los principios de GCP mediante la producción de un resumen firmado y fechado de los contactos, visitas realizadas y actividades presenciadas durante la realización del estudio. Dicho resumen deberá ser remitido al promotor al final del estudio.

6 Protocolo del Estudio

6.1 GENERAL

- 6.1.1** El protocolo del estudio es un documento que establece los objetivos del estudio y define las condiciones bajo las cuales se debe realizar y dirigir el estudio.
- 6.1.2** Un estudio bien diseñado se basa predominantemente en un protocolo bien diseñado, estructurado y detallado que debe ser finalizado y aprobado por el promotor e investigador antes del comienzo del estudio.
- 6.1.3** Un protocolo del estudio detallado, de fácil comprensión por el investigador que lleva a cabo el estudio y por las autoridades reguladoras relevantes que revisen el protocolo y los resultados del estudio, puede facilitar el proceso de registro de productos veterinarios.

6.2 REVISIÓN DEL PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Dentro de los principios de GCP, se recomienda que las autoridades reguladoras relevantes revisen el protocolo del estudio antes del comienzo del estudio clínico, particularmente cuando exista cualquier duda sobre el diseño propuesto para un estudio o cuando existan distintas opiniones sobre la relevancia de diversas opciones a la hora de realizar el estudio. La revisión del protocolo del estudio por parte de las autoridades reguladoras relevantes no obliga a las autoridades a aceptar los datos recopilados en un estudio realizado utilizando dicho protocolo del estudio. Sin embargo, es de esperar que tanto el promotor como las autoridades reguladoras relevantes se beneficiarían de dicha revisión, en el sentido que proporciona un entendimiento mutuo de los requisitos reguladores y la relevancia de los objetivos del protocolo del estudio.

6.3 PUNTOS DE COMPROBACIÓN EN EL PROTOCOLO DEL ESTUDIO

El protocolo del estudio debería contener la información incluida en la lista siguiente o dicha lista debiera ser tenida en cuenta siempre que se considere llevar a cabo un estudio. La lista presentada a continuación no es exhaustiva ni tampoco todos los puntos incluidos pueden aplicarse en todos los protocolos de estudios, pero se pretende que su utilización sirva como guía:

6.3.1 Título del estudio

6.3.2 Identificador único para el estudio

El identificador único para el estudio consiste en un número de protocolo del estudio, el estadio del protocolo del estudio (es decir borrador, final, enmendado) y la fecha de la versión del protocolo del estudio. Toda esta información debe presentarse claramente en la página del título.

6.3.3 Contactos del Estudio

Los contactos del estudio incluyen al investigador, representantes del promotor y todos los demás participantes que sean responsables de aspectos importantes del estudio. Para cada contacto debe especificarse, el título, cualificaciones, detalles profesionales, así como la dirección postal, número de teléfono y otros medios de comunicación.

6.3.4 Identidad de los emplazamientos del estudio

(si son conocidos a la hora de la preparación del protocolo del estudio)

6.3.5 Objetivo(s)/ propósito del estudio.

6.3.6 Justificación

Descripción de toda la información cuando se considere relevante que facilite la comprensión del objetivo del estudio (datos pre-clínicos o clínicos publicados o disponibles) y que justifique la realización del estudio clínico.

6.3.7 Programa de operaciones

Programación de los acontecimientos principales que ocurren durante la fase in vivo del estudio incluyendo: la fecha y hora prevista de comienzo de la fase in vivo, el periodo durante el cual el producto en investigación y el producto(s) control veterinario serán administrados, el periodo de observación post-administración, el periodo de retirada (si fuese necesario) y la fecha de finalización si es conocida.

6.3.8 Diseño del estudio Describir:

6.3.8.1 el diseño general del estudio, Ej. Estudio clínico de campo para evaluación de la eficacia utilizando un control placebo o diseño en bloques randomizados frente a un control positivo, con enmascaramiento.

6.3.8.2 el tratamiento detallado, si existe, que se suministrará al grupo(s) control o durante periodo(s) de controlados.

6.3.8.3 el método de randomización, incluyendo el procedimiento que se adoptará y los aspectos prácticos que se seguirán para distribuir a los animales en los grupos de tratamiento y a los grupos de tratamiento en las unidades experimentales.

6.3.8.4 la unidad(es) experimental y justificar su selección.

6.3.8.5 el grado y los métodos de enmascaramiento y otras técnicas utilizadas para reducir la subjetividad en el estudio. Los planes incluyendo procedimientos y personal, para el acceso a los códigos de tratamiento.

6.3.9 Selección e identificación de los animales

Especificación del origen, número, identidad y tipo de animales que se van a utilizar en el estudio, así como la especie, edad, género, raza, peso, estado fisiológico y factores de pronóstico.

6.3.10 Criterios de Inclusión / exclusión y de retirada post-inclusión

Especificar los criterios objetivos de exclusión, de inclusión y de retirada de animales posterior a su inclusión en el estudio.

6.3.11 Manejo y alojamiento de los animales Describir:

6.3.11.1 habitáculo de los animales del estudio, Ej. corrales, perreras, pastos.

6.3.11.2 espacio destinado por animal (comparado con las condiciones de manejo habituales).

6.3.11.3 termorregulación (calefacción/ refrigeración) y ventilación del alojamiento de los animales.

6.3.11.4 tratamientos y medicamentos veterinarios concomitantes permitidos y no permitidos.

6.3.11.5 manejo de la alimentación (incluyendo manejo de pastos y preparación y almacenamiento de mezclas de alimentos) y del agua (incluyendo el origen, la disponibilidad y la calidad) y su distribución a los animales del estudio.

6.3.12 Alimentación animal

Se pueden utilizar referencias de fuentes autorizadas como guías útiles en la determinación de los requisitos nutricionales de los animales del estudio y la preparación de alimentos. La documentación del estudio relacionada con las raciones debe ser suficiente como para establecer que los requisitos nutricionales de los animales son satisfechos sin comprometer los objetivos del estudio y al mismo tiempo asegurando que se cumplen los requisitos necesarios para el bienestar animal. Cuando el estado nutricional sea un factor crítico para las mediciones a llevar a cabo en el estudio, se deberán obtener registros detallados de las características de la alimentación. Cuando sea apropiado:

6.3.12.1 determinar las necesidades nutricionales de los animales del estudio y preparar las raciones cumpliendo dichas necesidades.

6.3.12.2 proporcionar la composición cuantitativa (Ej. los componentes de la alimentación, vitaminas, minerales y, cuando sea necesario, aditivos permitidos) y las densidades nutritivas calculadas para todos los alimentos utilizados en el estudio.

6.3.12.3 describir los procedimientos utilizados para el muestreo de los alimentos utilizados en el estudio y el posterior análisis de dichas muestras para los nutrientes seleccionados.

6.3.12.4 desarrollar y seguir criterios objetivos para determinar si los alimentos utilizados en el estudio, basados en el análisis laboratorial de nutrientes, cumplen los requisitos calculados y predeterminados.

6.3.12.5 proporcionar un programa de alimentación (plan de alimentación).

6.3.12.6 obtener registros de la cantidad de alimentos ofrecida a los animales y de las cantidades no ingeridas.

6.3.13 Producto(s) veterinario en fase de investigación y producto(s) control

6.3.13.1 Identificar de forma clara y precisa el producto veterinario en fase de investigación para permitir de forma sencilla la determinación sin ambigüedad de la formulación específica. Las instrucciones para la posterior mezcla (si fuese necesario), el empaquetamiento y el almacenamiento de dichos productos deben ser proporcionadas.

6.3.13.2 Si el producto veterinario en fase de investigación es administrado en agua o alimentos, describir el procedimiento para determinar la concentración del producto veterinario en investigación en el agua o alimentos, incluyendo los métodos de recogida de muestras y métodos de ensayo (Ej. laboratorio utilizado, método analítico, número de replicaciones, límites del ensayo analítico, variación analítica permitida) que se utilizarán. Desarrollar y seguir criterios objetivos para determinar si la concentración del producto veterinario en fase de investigación en agua o alimentos es la apropiada.

6.3.13.3 Identificar los productos control por el nombre comercial o genérico; modo de administración, formulación (ingredientes); concentración; número de lote; fecha de caducidad. Almacenar y utilizar estos productos según a las instrucciones del prospecto.

6.3.14 Tratamientos

Para el producto veterinario en fase de investigación y el producto(s) control:

6.3.14.1 Justificar la dosis a utilizar.

6.3.14.2 Describir la pauta de tratamiento (vía de administración, lugar de inyección, dosis, frecuencia y duración del tratamiento) que se debe seguir al administrar los productos.

6.3.14.3 Establecer criterios objetivos para el uso potencial de tratamientos veterinarios concomitantes.

6.3.14.4 Describir los métodos y precauciones a seguir para asegurar la seguridad del personal del estudio que manipule estos productos antes de y durante su administración.

6.3.14.5 Describir las medidas a tomar para garantizar la administración de estos productos de acuerdo con el protocolo del estudio o con su etiquetado.

6.3.15 Destino de los animales del estudio, de los productos procedentes de los animales del estudio y de los productos veterinarios en investigación y productos control

6.3.15.1 Describir el destino propuesto para los animales del estudio.

6.3.15.2 Describir los cuidados que recibirán los animales retirados del estudio según los criterios pre-establecidos.

6.3.15.3 Establecer las condiciones para el uso de productos comestibles derivados de animales productores de alimentos que han de seguirse para ajustarse a la autorización obtenida por parte de las autoridades reguladoras relevantes.

6.3.15.4 Describir el destino propuesto para los productos veterinarios en fase de investigación y producto(s) control.

6.3.16 Valoración de la eficacia

6.3.16.1 Definir los efectos que deben obtenerse y los marcadores clínicos a conseguir para poder justificar la efectividad de un producto.

6.3.16.2 Describir cómo se van a medir y registrar dichos efectos y marcadores.

6.3.16.3 Establecer los tiempos y frecuencias con los cuales se llevarán a cabo las observaciones del estudio.

6.3.16.4 Describir los análisis especiales y/u otras pruebas a realizar incluido el tiempo de toma de las muestras y el intervalo entre muestreos, el almacenamiento de las muestras y los análisis o pruebas.

6.3.16.5 Seleccionar y definir cualquier sistema de puntuación y medición necesario para la evaluación objetiva de la respuesta(s) esperada del animal del estudio y para la evaluación de la respuesta clínica.

6.3.16.6 Definir los métodos para analizar informáticamente y calcular el efecto del producto veterinario en investigación.

6.3.17 Estadística / Biometría

Describir detalladamente los métodos estadísticos a utilizar para evaluar la eficacia del producto veterinario en fase de investigación, incluidas las hipótesis que serán sometidas a prueba, los parámetros sometidos a evaluación, las presunciones a realizar y el nivel de significación, la unidad experimental y el modelo estadístico a utilizar. El tamaño de la muestra planeado debe estar justificado con relación a la población animal de destino, el poder estadístico del estudio y las consideraciones clínicas pertinentes.

6.3.18 Manejo de los registros

Especificar los procedimientos para registrar, procesar, gestionar y retener los datos originales y otra documentación del estudio solicitada por las autoridades reguladoras relevantes.

6.3.19 Acontecimientos adversos (AA) Describir el procedimiento para:

6.3.19.1 Observar a los animales del estudio con la frecuencia suficiente para detectar AAs.

6.3.19.2 Tomar las medidas necesarias como respuesta a los AAs observados. Dichas medidas pueden incluir, entre otras, la localización y el desenmascaramiento de los códigos de forma que se pueda administrar un tratamiento médico adecuado.

6.3.19.3 Registrar los AAs en la documentación del estudio.

6.3.19.4 Informar al promotor de los AAs.

6.3.20 Suplementos que deben adjuntarse al protocolo

6.3.20.1 Listado de cualquier procedimiento normalizado de trabajo (SOP) específico del estudio que sea relevante a la realización y monitorización del estudio así como a la redacción de informes del estudio.

6.3.20.2 Adjuntar una copia de todos los formularios de recogida de datos y sucesos que se vayan a utilizar durante el estudio.

6.3.20.3 Incluir cualquier otro suplemento relevante, como información que se proporcionará a los dueños de los animales, e instrucciones para el personal del estudio.

6.3.21 Cambios en el protocolo del estudio

Se deben proporcionar instrucciones para la preparación de enmiendas y la redacción de informes sobre desviaciones del protocolo del estudio.

6.3.22 Referencias

Proporcionar las referencias a la literatura relevante cuando sean referidas en el protocolo del estudio.

7 Informe Final del Estudio

7.1 GENERAL

7.1.1 El informe final del estudio (IFE) es una descripción completa y detallada del estudio que será redactado tras su realización. Incluye la descripción de los materiales y métodos, presentación y evaluación de los resultados, análisis estadístico y una evaluación de los aspectos clínicos, científicos y estadísticos del estudio. El informe debe seguir el mismo formato que el utilizado en el protocolo del estudio.

7.1.2 El promotor es el responsable de proporcionar un IFE para cualquier estudio en el que un animal haya sido tratado con un producto veterinario en fase de investigación tanto si el estudio se ha completado como se había planificado como si no.

7.2 AUTORÍA

7.2.1 La preparación de este informe se puede llevar a cabo de las formas siguientes:

7.2.1.1 El promotor puede preparar el IFE;

7.2.1.2 El investigador puede preparar el IFE para el promotor; o

7.2.1.3 El promotor y el investigador pueden preparar el IFE en colaboración.

7.2.2 Todos los individuos involucrados en la preparación del IFE serán considerados autores.

7.2.3 Cuando un investigador renuncie a la autoría del IFE, debe proporcionar a los autores:

- 7.2.3.1** Toda la documentación del estudio que sea específica al emplazamiento donde dicho investigador realizó el estudio, y
- 7.2.3.2** Un documento firmado y fechado, que será incluido en el IFE, que describa de forma adecuada la documentación del estudio proporcionada al autor(es) y que testifique la exactitud y totalidad de dicha documentación.
- 7.2.4** Los autores del IFE deben firmar y fechar el informe. Los autores del IFE deben ser conscientes de que las autoridades reguladoras consideran dichas firmas como una afirmación de que todos los datos han sido recopilados de acuerdo con el protocolo del estudio, los SOPs relevantes, GCP y los requisitos reguladores aplicables. Asimismo, dichas firmas certifican que todas las declaraciones son exactas y que representan de forma completa las actividades y los resultados del estudio y que están fundamentadas sobre la base de la documentación del estudio. Por lo tanto, puede que los autores deseen incluir en el informe una breve declaración describiendo sus contribuciones en la redacción del informe.

7.3 CONTENIDOS DEL INFORME FINAL DEL ESTUDIO

El IFE debe incluir la información relevante de la siguiente lista. La lista proporcionada no es exhaustiva ni cada elemento incluido puede aplicarse a todos los IFEs pero se pretende que sea utilizada como guía. La sección del protocolo del estudio debe ser consultada para la explicación de los puntos incluidos en la siguiente lista.

7.3.1 Título e identificación del estudio

7.3.2 Objetivos del estudio

7.3.3 Titulación, nombres, cualificaciones y funciones desempeñadas por todo el personal involucrado en el desempeño de funciones claves del estudio

7.3.4 Identificación del emplazamiento(s) donde se realizó el estudio

7.3.5 Fechas clave del estudio

7.3.6 Materiales y métodos

7.3.6.1 Diseño del estudio

7.3.6.2 Selección e identificación de los animales

7.3.6.2.1 Datos completos de los animales del estudio en cada grupo, incluyendo pero no limitándose a: números, raza, edad, género y estado fisiológico.

7.3.6.2.2 Historial de enfermedades de los animales, cuando esté disponible y especialmente si fuese, relevante a la condición clínica en investigación. Dicho historial es particularmente relevante en el caso de haber existido problemas específicos de una enfermedad asociados con una de las unidades de alojamiento de los animales.

7.3.6.2.3 Cuando sea apropiado, el diagnóstico de la condición clínica tratada o prevenida, incluyendo la descripción de los síntomas clínicos u otros métodos diagnósticos de acuerdo con los criterios convencionales.

7.3.6.2.4 Criterios de inclusión y exclusión aplicados a la selección de los animales del estudio detallados.

7.3.6.2.5 Información completa sobre cualquier animal retirado después de haber sido incluido en el estudio.

7.3.6.3 Manejo y alojamiento de los animales.

7.3.6.3.1 Información detallada sobre el manejo y alojamiento de los animales.

7.3.6.3.2 Composición de la alimentación y descripción de la naturaleza y cantidad de cualquier aditivo en la alimentación.

7.3.6.3.3 Información detallada sobre cualquier tratamiento concomitante administrado durante el estudio, ya sea anterior a, durante o después del tratamiento con el producto veterinario en fase de investigación o producto(s) control veterinario así como información detallada sobre cualquier interacción observada.

7.3.6.4 Destino del animal

Un resumen sobre el destino de los animales del estudio y sus productos comestibles.

7.3.6.5 Tratamientos

7.3.6.5.1 La identificación de la formulación en investigación utilizada durante el estudio incluyendo la concentración, pureza, composición, cantidad y lote o código.

7.3.6.5.2 La dosis del producto veterinario en fase de investigación, método, vía y frecuencia de administración y precauciones, si existiesen, tomadas durante la administración.

7.3.6.5.3 Información detallada sobre el producto(s) control utilizado junto con una justificación para su selección.

7.3.6.5.4 La duración del tratamiento y los periodos de observación.

7.3.6.5.5 Un resumen del uso y destino de todo los producto(s) en investigación y control veterinarios y control veterinario enviados o distribuidos al investigador.

7.3.6.6 Procedimientos del estudio

Descripción completa de los métodos utilizados incluyendo, si fuese necesario, métodos analíticos utilizados para determinar la concentración del producto veterinario en fase de investigación en agua, alimentación, fluidos y tejidos corporales.

7.3.6.7 Métodos estadísticos

Descripción de las transformaciones, cálculos u operaciones realizadas con los datos originales y cualquier método estadístico utilizado para analizar los datos originales. Si los métodos estadísticos utilizados difieren de los especificados en el protocolo del estudio, las razones de dicho cambio deben ser descritas.

7.3.7 Resultados y su evaluación

Descripción completa de los resultados del estudio, tanto si son favorables como si no, incluyendo tablas con todos los datos registrados durante el estudio.

7.3.8 Conclusiones basadas en cada caso individual o en el grupo de tratamiento según sea apropiado.

7.3.9 Elementos administrativos y de conformidad

7.3.9.1 Descripción de los procedimientos utilizados para registrar, procesar, gestionar y retener los datos originales y demás documentación del estudio.

7.3.9.2 Descripción de cualquier desviación al protocolo y/o enmiendas y evaluación de su impacto sobre el resultado del estudio.

7.3.9.3 Descripción de las circunstancias que pueden haber tenido una influencia sobre la calidad o integridad de los datos, especificando la duración y el alcance de su impacto.

7.3.9.4 Información detallada sobre cualquier AAs ocurrido y durante el estudio y cualquier medida tomada como consecuencia de dicho AA. Para todos los estudios donde no se hayan observado o registrado AAs, se deberá incluir una declaración a este efecto en el IFE.

7.3.9.5 La localización de toda la documentación del estudio.

7.3.10 Información adicional

Información adicional como la presentada a continuación se puede incluir en el informe o como un apéndice:

7.3.10.1 Protocolo del estudio

7.3.10.2 Fechas de las visitas de monitorización.

7.3.10.3 Certificación de auditoría por el auditor, consistente en las fechas de visita llevadas a cabo en emplazamientos del estudio, auditorías y cuándo se proporcionaron los informes al promotor.

7.3.10.4 Informes suplementarios, Ej. analíticos, estadísticos, etc.

7.3.10.5 Copias de la documentación del estudio que respalda las conclusiones del estudio.

7.4 ENMIENDAS AL INFORME

Cualquier elemento adicional, borrado, o corregido en el IFE debe realizarse en forma de enmienda por los autores. La enmienda debe identificar claramente que parte del IFE ha sido añadida, borrada o modificada y las razones para llevar a cabo el cambio(s). La enmienda debe ser firmada y fechada por los autores. Errores menores, Ej. , errores tipográficos, detectados tras la finalización del informe pueden ser indicados directamente en el IFE siempre y cuando se acompañen de la firma o iniciales de los autores, la fecha del cambio y la razón para el cambio.

8 Documentación del Estudio

8.1 GENERAL

- 8.1.1** La documentación del estudio consiste en aquellos registros que individual y colectivamente permiten la evaluación de la realización del estudio y de la calidad de los datos generados. La producción sistemática y sin retrasos de la documentación del estudio, o copias autenticadas, en el emplazamiento del investigador y del promotor, puede ayudar de forma importante a la gestión exitosa de un estudio por parte del investigador y del promotor.
- 8.1.2** Toda la documentación del estudio debe ser retenida por el periodo de tiempo establecido por las autoridades reguladoras relevantes. Cualquier parte o toda la documentación del estudio descrita en este documento guía está sujeta a, y debe estar disponible para la monitorización en nombre del promotor. La documentación del estudio debe ser auditada utilizando los procedimientos de auditoría de calidad del promotor, que a su vez deben ser compatibles con principios de garantía de calidad reconocidos y aceptados. Cuando se realice una auditoría de calidad, el auditor debe preparar un informe para el promotor que detalle el proceso de la auditoría y que certifique que se ha realizado dicha auditoría.
- 8.1.3** Cualquier parte o toda la documentación del estudio descrita en este documento guía puede ser inspeccionada, auditada y copiada por las autoridades reguladoras relevantes dentro del proceso llevado a cabo para confirmar la validez de la realización del estudio y la integridad de los datos recogidos.
- 8.1.4** Los requisitos para el envío de la documentación del estudio deben estar gobernados por la autoridad reguladora relevante.

8.2 CATEGORÍAS DE LA DOCUMENTACIÓN DEL ESTUDIO

La documentación del estudio incluye, pero no se limita a:

8.2.1 Protocolo del estudio

Esta documentación consta del protocolo original del estudio, todas las enmiendas al protocolo y el registro de todas las desviaciones al protocolo.

8.2.2 Datos originales

Los datos originales de un estudio generalmente incluyen varias clases de datos. La lista presentada a continuación con las clases de datos o los ejemplos de cada clase no pretende ser una lista exhaustiva:

- 8.2.2.1** Registros de los animales. Todos los datos pertinentes relacionados con los animales del estudio, como: registros de compra, documentación sobre la exclusión de un animal del estudio, inclusión en y retirada posterior a la inclusión en el estudio, el consentimiento informado del dueño, asignación de tratamiento, todas las observaciones registradas (incluyendo resultados de los análisis de muestras biológicas), informes de casos, acontecimientos adversos, observaciones sobre la salud de los animales, análisis de la composición y nutrientes de la alimentación animal y el destino final de los animales.

- 8.2.2.2** Registros de los productos en investigación y control veterinarios. Todos los registros pertinentes a la solicitud, recibo, inventario, análisis, uso o administración (documentando la pauta de administración, Ej. dosis, destrucción, vía de administración, duración del tratamiento), devolución, y/o pauta de todo el producto en investigación y producto(s) control veterinario incluyendo cualquier alimentación animal que contenga el producto en investigación o producto control veterinario.
- 8.2.2.3** Registros de contactos. Todos los registros de contactos del monitor y el investigador (Ej. visitas, teléfono, por escrito y electrónico) relacionados con el diseño, realización, documentación y redacción de informes del estudio.
- 8.2.2.4** Registros sobre las instalaciones y equipamientos. Cuando sea apropiado, descripción del emplazamiento del estudio, Ej. diagramas y fotografías, identificación y especificación del equipamiento, calibración del equipamiento, registros de averías y mantenimiento, registros meteorológicos y observaciones del medioambiente.

8.2.3 Informes Los informes consisten en:

- 8.2.3.1** Informes de seguridad. Informes de acontecimientos adversos.
- 8.2.3.2** Informe final del estudio.
- 8.2.3.3** Otros informes. Por ejemplo, estadísticos, analíticos y laboratoriales.

8.2.4 Procedimientos Normalizados de Trabajo (SOPs) y materiales de referencia

Estos incluyen cualquier material de referencia y SOPs relacionados con elementos clave del estudio.

8.3 REGISTRO Y MANEJO DE LA DOCUMENTACIÓN DEL ESTUDIO

- 8.3.1** Los datos originales, ya sean escritos a mano o electrónicos, deben ser atribuibles, originales, exactos, contemporáneos y legibles. Atribuibles significa que los datos originales puedan permitir la identificación por medio de la firma (o iniciales) y la fecha del individuo que observó y registró dichos datos. Si más de un individuo observa o registra los datos originales, este hecho debe ser reflejado durante la recopilación de datos. En los sistemas de recogida de datos automatizados, el individuo(s) responsable de la entrada directa de datos debe registrar su nombre junto con la fecha y la hora de la introducción de datos. Originales y exactos significa que los datos originales son las observaciones de primera mano. Contemporáneo significa que los datos originales son registrados en el momento de la observación. Legible significa que los datos originales se pueden leer y están registrados por un medio permanente, Ej., tinta para registros escritos o registros electrónicos no alterables.
- 8.3.2** Los datos originales deben mantenerse de forma organizada y, cuando sea apropiado, deben ser registrados en un cuaderno de laboratorio o en formularios pre-establecidos diseñados específicamente para el registro de observaciones concretas. Los registros deben ser completados concienzudamente cumplimentando todos los datos requeridos por el protocolo del estudio. Cuando sea necesario realizar observaciones adicionales, Ej. para proporcionar información adicional a las observaciones planeadas o en el caso de observaciones sobre acontecimientos no planeados, dichas observaciones también deben ser registradas.

- 8.3.3** Siempre se deben especificar las unidades utilizadas para medir las observaciones. Asimismo, la transformación de unidades siempre debe ser indicada y documentada. Los valores analíticos laboratoriales deben anotarse siempre en una hoja de registro o adjuntarse a dicha hoja. Los valores de referencia normales para el laboratorio que analiza las muestras deben ser incluidos cuando estén disponibles.
- 8.3.4** Si una parte de los datos originales ha de ser copiada o transcrita para posibilitar su lectura, se debe realizar una copia autenticada de dichos datos. La razón por la que se ha realizado la copia o transcripción debe ser explicada en un memorando fechado o en una anotación fechada en el registro transcrito, y firmada por los individuos que realicen la copia o transcripción. En dicho caso, los datos originales copiados, la copia o transcripción de los datos originales y el memorando deben mantenerse juntos en la documentación del estudio.
- 8.3.5** Cualquier corrección llevada a cabo en la documentación del estudio escrita a mano debe realizarse mediante el tachado con una línea recta sobre lo escrito inicialmente. El escrito original deberá permanecer legible. La corrección debe incluir las iniciales y fecha por el individuo(s) que realice la corrección en el momento que se efectuó dicha corrección y también debe describir la razón del cambio realizado.
- 8.3.6** Del mismo modo, si los datos son introducidos directamente en un sistema informatizado, el registro electrónico se considera como datos originales. Un sistema informatizado debe garantizar que los métodos utilizados para el mantenimiento y la retención de los registros, ofrecen por lo menos las mismas garantías que el ofrecido por los sistemas normales. Por ejemplo, cada introducción de datos, incluido cualquier cambio, debe realizarse bajo la firma electrónica del individuo que realice dicha introducción. Cualquier cambio que se realice sobre los datos almacenados en soporte electrónico debe ser mantenidos dentro de un sistema de auditoría en secuencia (audit trail) y que proteja la autenticidad e integridad de los registros electrónicos.

8.4 RETENCIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN DEL ESTUDIO

- 8.4.1** Toda la documentación del estudio debe almacenarse de forma que esté protegida del deterioro, destrucción, alteración o vandalismo según el tipo de registros. El lugar de almacenamiento debe permitir que se pueda llevar a cabo un almacenamiento ordenado y una fácil recuperación de la documentación almacenada.
- 8.4.2** La localización de la documentación del estudio, y cualquier copia autenticada, debe ser especificada en el informe final del estudio.
- 8.4.3** Toda la documentación del estudio debe ser retenida por el periodo de tiempo apropiado que satisfaga los requisitos establecidos por las autoridades reguladoras relevantes a las que el estudio pueda ser o haya sido remitido como parte del registro de un producto veterinario en fase de investigación.