

RED PANAMERICANA PARA LA ARMONIZACIÓN DE LA REGULACIÓN FARMACÉUTICA (RED PARF)

GRUPO DE TRABAJO BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

DOCUMENTO DE TRABAJO

GUIA DEL MANUAL DEL INVESTIGADOR

ÍNDICE

1. Introducción y Principios Generales
 - 1.1. Objetivo
2. Alcances de la Guía
 - 2.1. Consideraciones Generales
 - 2.1.1. Título del Manual de Investigador
 - 2.1.2. Declaración de confidencialidad
 - 2.2. Contenido del Manual del Investigador
 - 2.2.1. Tabla de contenidos
 - 2.2.2. Resumen
 - 2.2.3. Introducción
 - 2.2.4. Propiedades Físicas, Químicas y Farmacéuticas y Formulación
 - 2.2.5 Estudios no clínicos
 - 2.2.6 Efectos en los seres humanos
 - 2.2.7. Resumen de los datos para el investigador

Anexos

1. Introducción y Principios Generales

El Manual (Brochure) del Investigador (MI) contiene datos clínicos y no clínicos de los producto (s) en investigación que son relevantes para el estudio del producto (s) en el ser humano. Su objetivo es proporcionar a los investigadores y demás involucrados en el ensayo clínico, información que facilite su comprensión, justificación y cumplimiento de muchas características clave del protocolo, tales como la frecuencia de dosis, intervalo/métodos de administración y el monitoreo de los procedimientos de seguridad.

El Manual del investigador (MI) debe proporcionar información que oriente y apoye el manejo clínico de los sujetos de estudio durante el desarrollo del ensayo clínico. La información deberá presentarse de forma concisa, simple, objetiva, equilibrada y no promocional que permita a los clínicos o posibles investigadores, comprenderla y realizar una evaluación no sesgada de los riesgos y beneficios y la pertinencia del ensayo clínico propuesto. Por esta razón, un profesional médico calificado debe participar en la elaboración de un MI, pero el contenido debe ser aprobado por expertos de las diferentes disciplinas que generaron los datos descritos en el MI.

Esta guía tiene como objetivo definir y brindar los lineamientos de la información mínima que debe ser incluida en un MI y ofrece sugerencias para su diseño y formato. Se espera que el tipo y el alcance de la información disponible varíen según la fase de desarrollo del producto en investigación. Si el producto en investigación está comercializado y su farmacología es ampliamente conocida por los profesionales de salud puede no ser necesario un MI extenso. Cuando la legislación por las autoridades reguladoras lo permita el MI con información básica sobre el producto, ficha técnica, el prospecto puede ser una alternativa adecuada, siempre y cuando se garantice la inclusión de información actual, completa y detallada sobre todos los aspectos del producto en investigación que pueden ser de importancia para el investigador. Si un producto en investigación comercializado se está estudiando para un nuevo uso (es decir, una nueva indicación), se debe preparar un MI específico para esa nueva indicación.

El MI debe ser revisado al menos una vez al año y actualizarse cuando sea necesario de acuerdo con los procedimientos escritos por el patrocinador. Puede ser necesaria una revisión más frecuente en función del grado de desarrollo de la nueva investigación y la relevancia de la nueva información generada. Sin embargo, de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas, toda nueva información relevante deberá ser comunicada a los investigadores y Juntas de Revisión Institucional (IRB)/ Comités de ética Independiente (IEC) o Comité de Ética de Investigación (CEI) y/o las autoridades reguladoras antes de incluirse en el MI actualizado.

Generalmente, el patrocinador es responsable de asegurar que los investigadores dispongan de un MI actualizado y los investigadores son responsables de proporcionar el MI actualizado a las Juntas de Revisión IRBs/Comités de ética independientes (IEC) o Comité de Ética de Investigación (CEI). En el caso de un ensayo originado por un investigador, el investigador debe determinar si el MI está disponible por el fabricante comercial. Si el producto en investigación es proporcionado por el investigador, entonces él o ella deben proporcionar la información necesaria para el personal del ensayo. En los casos en que la preparación oficial del MI no sea práctica, el investigador patrocinador debe

ofrecer, como un sustituto, una sección de información ampliada de antecedentes y que contenga la información mínima actualizada descrita en esta guía.

1.1. Objetivo

Brindar los lineamientos para la edición y actualización del manual del investigador (MI).

2. Alcances de la Guía

2.1. Consideraciones Generales

El MI deberá incluir:

2.1.1. Página de Título

Se deberá proporcionar nombre del patrocinador, identidad de cada producto en investigación (es decir, número de la investigación, nombre químico o nombre genérico aprobado, y nombre comercial cuando sea legalmente permitido y sea consentido por el patrocinador) y fecha de edición. Además, se debe proporcionar un número de versión y la referencia del número y fecha de la edición que reemplaza o fecha de actualización). (Anexo N° 1).

2.1.2. Declaración de confidencialidad

El patrocinador podría incluir una declaración para solicitar a los investigadores/beneficiarios considerar al MI como un documento confidencial, de uso exclusivo del equipo del investigador y la Junta de Revisión Internacional (IRB) y el Comité de ética independiente (IRB/IEC) o Comité de Ética de Investigación (CEI)

2.2. Contenido del Manual del Investigador

El MI debe contener las siguientes secciones, cada una con referencias de literatura según el caso:

2.2.1. Índice

Ver Anexo N° 2

2.2.2. Resumen

Se proporcionará un resumen breve (de preferencia con una extensión de no más de dos páginas) destacando información relacionada a las propiedades físicas, químicas, farmacéuticas, farmacológicas, toxicológicas, farmacocinéticas, metabólicas y la información clínica disponible que sea relevante para la etapa de desarrollo clínico del producto en investigación.

2.2.3. Introducción

Se deberá proporcionar un párrafo introductorio que contenga el nombre químico (genérico y nombre comercial cuando esté

autorizado u aprobado) del producto en investigación, todos los principios o ingredientes activos, clase farmacológica del producto en investigación y su posición dentro de esta clase (ventajas por ejemplo, sobre el resto de productos de esa misma clase terapéutica), fundamento o justificación para llevar a cabo la investigación con el producto en investigación y la indicación profiláctica, terapéutico o de diagnóstico prevista. Por último, el párrafo introductorio debería proporcionar la orientación general que debe seguirse en la evaluación del producto en investigación.

2.2.4. Propiedades Físicas, Químicas y Farmacéuticas y Formulación

Debe proveerse una descripción de las sustancias activas del producto en investigación (incluyendo la fórmula química y/o estructural) y un resumen breve de las propiedades físico-químicas y farmacéuticas relevantes.

Con el fin de permitir que se adopten medidas de seguridad adecuadas durante el desarrollo del ensayo, se debe proporcionar una descripción de la formulación que se utilizará, incluyendo los excipientes, esto se justificará si es clínicamente relevante. Asimismo, se deben dar Instrucciones para el almacenamiento y manejo de las formas farmacéuticas.

Se deberá mencionar cualquier similitud estructural con otros compuestos conocidos.

2.2.5. Estudios no clínicos

Introducción:

Se deben proporcionar, en forma resumida, los resultados de todos los estudios no clínicos relevantes como: farmacológicos, toxicológicos, farmacocinéticos, investigación y estudios del metabolismo del producto en investigación.

Este resumen debe indicar la metodología utilizada, los resultados, y una discusión sobre la relevancia de los hallazgos para la indicación terapéutica investigada y los posibles efectos adversos inesperados y no deseados en los seres humanos.

La información proporcionada incluirá lo siguiente, según corresponda:

- Especies estudiadas
- Número y sexo de animales en cada grupo
- Dosis Unitaria (por ejemplo, miligramo/kilogramo (mg/kg))
- Intervalo de dosis
- Vía de administración
- Duración del tratamiento
- Información sobre la distribución sistémica
- Duración del seguimiento después de la primera administración del producto de investigación

- Monitoreo después de la administración del producto de investigación
- Resultados, incluyendo los siguientes aspectos:
 - Naturaleza y frecuencia de los efectos farmacológicos o tóxicos
 - Gravedad/Severidad o intensidad de los efectos farmacológicos o tóxicos
 - Tiempo hasta la aparición/ocurrencia de efectos
 - Reversibilidad de los efectos
 - Duración de los efectos
 - Relación dosis/respuesta

Se deben proporcionar tablas/listados, siempre que sea posible, a fin de mejorar la claridad de la presentación.

Las siguientes secciones deberán analizar los hallazgos más importantes de los estudios, incluyendo la respuesta a la dosis (dosis/respuesta) de los efectos observados, la relevancia para los seres humanos y todos los aspectos a estudiar en los seres humanos. En caso de aplicar, la efectividad de la dosis efectiva y no tóxica en la misma especie animal debe ser comparada (es decir, el índice terapéutico debe ser discutido). La relevancia de esta información debe ser mencionada para dosis humana propuesta. Siempre que sea posible, las comparaciones deben hacerse en términos de los niveles de la sangre o tejidos en lugar de mg/kg.

a) Farmacología no clínica

Se deberá incluir un resumen de los aspectos farmacológicos del producto en investigación y, cuando sea necesario, de sus metabolitos más importantes estudiados en animales. Este resumen debe incluir los estudios que evalúan la actividad terapéutica potencial (por ejemplo, modelos de la eficacia, unión a receptores y especificidad) así como aquellos que evalúan la seguridad (por ejemplo, estudios especiales para evaluar las acciones farmacológicas diferentes a los efectos terapéuticos deseados).

b) Farmacocinética y Metabolismo del Producto en Investigación en Animales

Se deberá incluir un resumen de la farmacocinética y transformación y disposición biológica del producto en investigación en todas las especies estudiadas. La discusión de los hallazgos debe hacer mención a la absorción y la biodisponibilidad local y sistémica del producto en investigación y sus metabolitos, y su relación con los resultados farmacológicos y toxicológicos en las especies animales estudiadas.

c) Toxicología

Se debe describir un resumen de los efectos toxicológicos que se encuentran en los estudios relevantes conducidos en diferentes especies animales, de acuerdo a los siguientes títulos cuando sea el caso:

- Dosis única
- Dosis múltiple o repetidas
- Carcinogenicidad –
- Estudios especiales (por ejemplo, irritación y sensibilización)
- Toxicidad reproductiva
- Genotoxicidad (mutagenicidad)

2.2.6. Efectos en los seres humanos

Introducción:

Se debe proporcionar una discusión detallada de los efectos conocidos del producto (s) en el ser humano, incluyendo información sobre la farmacocinética, metabolismo, farmacodinamia, dosis-respuesta, seguridad, eficacia y otras actividades farmacológicas. Se debe proporcionar un resumen de cada ensayo clínico.

También se deberá proporcionar información referente a los resultados de cualquier uso del producto en investigación que no sean de los ensayos clínicos, como de la experiencia durante la comercialización.

a) Farmacocinética y Metabolismo del Producto en Humanos

Se debe presentar un resumen de la información sobre la farmacocinética del producto en investigación incluyendo lo siguiente, si estuviera disponible:

- Farmacocinética del producto en investigación (incluyendo metabolismo, según proceda y la absorción, unión a proteínas plasmáticas, distribución y eliminación).
- Biodisponibilidad del producto en investigación (absoluta, cuando sea posible, y/o relativa) utilizando una forma de dosificación de referencia.
- Subgrupos de población (por ejemplo, género, edad y función orgánica alterada).
- Interacciones (por ejemplo, interacciones producto en investigación y otros medicamentos y efectos de los alimentos).
- Otros datos farmacocinéticos (por ejemplo, los resultados de los estudios de población a llevados a cabo dentro de ensayos clínicos).

b) Seguridad y Eficacia

Se debe proporcionar un resumen de la información sobre la seguridad, farmacodinamia, eficacia y respuesta a la dosis (dosis/respuesta) del producto en investigación (incluyendo metabolitos cuando sea el caso) que se hayan obtenido en estudios

previos en humanos (voluntarios sanos y/o pacientes). Se deben discutir las implicaciones de esta información.

El uso de los resúmenes de seguridad y eficacia de los ensayos múltiples por indicaciones en subgrupos puede proporcionar una presentación clara de los datos. Los resúmenes tabulados de reacciones adversas a medicamentos para todos los ensayos clínicos (incluidos los de todas las indicaciones estudiadas) serían útiles. Deben discutirse las diferencias importantes en los patrones de reacción adversa/incidencias a drogas a través de indicaciones o subgrupos.

El MI debe proporcionar una descripción de los posibles riesgos y reacciones adversas a los medicamentos que se prevé, sobre la base de experiencias anteriores con el producto en investigación y con productos relacionados. En la descripción también se deben proporcionar las precauciones o monitoreo especial que se llevará a cabo como parte del uso del producto en investigación.

c) Experiencia Comercial

El MI deberá identificar los países donde el producto en investigación se ha comercializado o aprobado.

Toda información importante que surja del uso comercializado debe resumirse (por ejemplo, formulaciones, dosis, vías de administración, y reacciones adversas del producto en investigación). El MI también debe identificar todos los países donde el producto en investigación no recibió aprobación/registro para ser comercializado o fue retirado del mercado o cuyo registro fue suspendido.

2.2.7. Resumen de los datos para el investigador

En esta sección se deberá proporcionar una discusión general de los datos no clínicos y clínicos, y se debe resumir la información de diversas fuentes sobre diferentes aspectos del producto, siempre que sea posible. De esta manera, el investigador puede contar con la interpretación más explicativa de los datos disponibles y con una evaluación de las implicaciones de la información para futuros ensayos clínicos.

Se deben discutir los informes publicados sobre los productos relacionados. Esto podría ayudar al investigador a anticipar reacciones adversas a los medicamentos u otros problemas en ensayos clínicos futuros.

El objetivo general de esta sección es proporcionar al investigador una clara comprensión de los posibles riesgos y reacciones adversas, de las pruebas específicas, observaciones y las precauciones que puedan ser necesarias para un ensayo clínico. Esta comprensión debe basarse en los datos físicos, químicos, la información farmacéutica, farmacológica, toxicológica y clínica disponible sobre el producto. También se debe proporcionar una orientación al investigador clínico en el reconocimiento y el

tratamiento de una posible sobredosis y reacciones adversas a los medicamentos, basada en experiencia previa en humanos y en la farmacología del producto en investigación.

Anexo Nº 1

NOMBRE DEL PATROCINADOR

Producto:

Número de Investigación:

Nombre: Químico, Genérico (si está aprobado/autorizado)

Nombre Comercial (si es legalmente permitido y autorizado por el patrocinador)

MANUAL DEL INVESTIGADOR

Numero de Edición:

Fecha de publicación:

Sustituye número de la edición anterior:

Fecha:

Anexo N° 2

INDICE DEL MANUAL DEL INVESTIGADOR

Declaración de Confidencialidad (opcional).....

Hoja de firma (opcional).....

1. Tabla de contenidos

2. Resumen

3. Introducción

4. Propiedades Físicas, Químicas, Farmacéuticas y Formulación

5. Los estudios no clínicos

5.1. Farmacología no clínica

5.2. Farmacocinética y Metabolismo del producto en los animales

5.3. Toxicología

6. Efectos en los seres humanos

6.1. Farmacocinética y Metabolismo del Producto en los seres humanos

6.2. Seguridad y Eficacia

6.3. Experiencia Comercial

7. Resumen de Datos y Orientación para el Investigador

2. Informes

Estas referencias se encuentran al final de cada capítulo

Apéndices (si los hubiera)