

VICH Cooperación Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos relativos al Registro de Medicamentos Veterinarios

DIRECTRIZ 9 DE LA VICH (BPC)

Junio de 2000

Para Implementación en el Paso 7

BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

Recomendado para Implementación
en el Paso 7 del Proceso
de la VICH el 15 de junio de 2000 por
parte del Comité Directivo de la VICH

Esta Directriz ha sido desarrollada por parte del pertinente Grupo de Trabajo de Expertos de la VICH, y sometida a consultas de las partes, con arreglo al Proceso VICH. En el Paso 7 del Proceso se recomienda a los organismos reguladores de la Unión Europea, Japón y EE.UU. que adopten el borrador final.

BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

INTRODUCCIÓN

El objetivo de este documento es proporcionar orientación sobre el diseño y la forma de llevar a cabo todos los estudios clínicos de productos veterinarios en las correspondientes especies de destino.

Va dirigido a todas las personas y empresas involucradas en el diseño, la realización, el seguimiento, el registro, la auditoría, el análisis y la redacción del informe de los estudios clínicos en las correspondientes especies de destino, y tiene como finalidad garantizar que estos estudios se lleven a cabo y se documenten de acuerdo con los principios de Buenas Prácticas Clínicas (BPC).

Las Buenas Prácticas Clínicas tienen por objetivo el constituir una norma internacional de calidad ética y científica para el diseño, la realización, el seguimiento, el registro, la auditoría, el análisis y la redacción del informe de los estudios clínicos en los que se evalúan productos veterinarios. El cumplimiento de esta norma proporciona tranquilidad al público porque garantiza la integridad de los datos de los estudios clínicos, además del bienestar animal y la protección del personal que ha intervenido en el estudio, del medio ambiente y de las cadenas alimentarias del ser humano y de los animales.

Esta guía se ha creado de acuerdo con los principios de la Cooperación Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos relativos al Registro de Medicamentos Veterinarios (VICH) y proporcionará una norma unificada para la Unión Europea (UE), Japón y Estados Unidos (EE.UU.) con el fin de facilitar la aceptación mutua de datos clínicos por parte de las autoridades reguladoras pertinentes. Esta guía se elaboró teniendo en cuenta las actuales prácticas de la UE, Japón y EE.UU., así como las de Australia y Nueva Zelanda.

Esta guía constituye el mejor criterio actual de las autoridades reguladoras pertinentes sobre las buenas prácticas clínicas. No crea ni confiere derechos a nadie ni respecto a nadie y no está pensada para imponer obligaciones a las autoridades regulatorias pertinentes ni al público. Puede aplicarse un enfoque alternativo siempre que satisfaga los requisitos regulatorios aplicables. Si un patrocinador opta por emplear otros procedimientos o prácticas, se aconseja consultar el caso con la autoridad regulatoria.

Cuando en un documento guía aparezca un requisito impuesto por ley, dicho requisito será ley en sí mismo y las obligaciones y efectos que de él deriven no podrán modificarse en modo alguno por el mero hecho de constar en el documento guía.

1. GLOSARIO

1.1. Aleatorización

Proceso de asignación de los animales del estudio (o grupo de animales del estudio) a grupos de tratamiento o grupos control mediante un sistema que garantice que sea al azar, con el fin de reducir el sesgo.

1.2. Animal de destino

El animal concreto, definiendo la especie, la raza y la categoría, identificado como el animal para el que se indica el uso del producto veterinario en fase de investigación.

1.3. Animal del estudio

Todo animal que participe en un estudio clínico, tanto a modo de receptor del producto veterinario en fase de investigación como a modo de control.

1.4. Auditoría

Examen sistemático e independiente de las actividades y la documentación relativas a un estudio para determinar si el estudio en evaluación está o ha estado realizándose debidamente y si el registro y análisis de los datos son o han sido correctos y si el informe de los mismos se ha redactado de forma precisa y con arreglo al protocolo del estudio, a los procedimientos operativos estándar (POE), a las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y a los requisitos regulatorios aplicables.

1.5. Autoridades regulatorias

Organismos que tienen el poder estatutario de regular. En esta guía, la expresión "autoridades regulatorias" incluye las autoridades que revisan datos clínicos presentados y que llevan a cabo inspecciones.

1.6. Buenas Prácticas Clínicas (BPC)

Norma para el diseño, la realización, el seguimiento, el registro, la auditoría, el análisis y la redacción del informe de estudios clínicos. La adhesión a la norma aporta tranquilidad con respecto a que los datos y los resultados comunicados son completos, correctos y exactos, con respecto que se han asegurado el bienestar de los animales utilizados en el estudio y la seguridad del personal que ha participado en el mismo, y con respecto a la protección del medio ambiente y de las cadenas alimentarias del ser humano y de los animales.

1.7. Consentimiento informado

Proceso documentado mediante el cual un propietario, o un representante del propietario, voluntariamente confirma la voluntad del propietario de permitir que su/s animal/es participen en un estudio determinado, tras haber sido informado de todos los aspectos del estudio que puedan afectar a la toma de dicha decisión.

1.8. Control de calidad (CC)

Las técnicas y actividades operativas que se llevan a cabo en el marco del sistema de garantía de calidad para verificar que se han cumplido los requisitos de calidad de las actividades relacionadas con el estudio.

1.9. Copia autenticada

Una copia, reflejo completo de un documento original, que implica o contiene una declaración, firmada y fechada por la/s persona/s que ha/n creado la copia, certificando que dicha copia es completa y exacta.

1.10. Formularios de recolección de datos / Hojas de datos / Cuadernos de datos

Documentos impresos, ópticos, electrónicos o magnéticos diseñados específicamente para registrar las observaciones que exige el protocolo y otras acerca de los animales del estudio o los resultados de laboratorio.

1.11. Cumplimiento (en cuanto a los estudios)

Adhesión al protocolo del estudio, a los POE pertinentes, a las Buenas Prácticas Clínicas y a los requisitos regulatorios aplicables.

1.12. Datos brutos

Cualquier hoja de trabajo original, datos de calibración, registros, memorandos y notas de observaciones de primera mano y actividades de un estudio que sean necesarios para la reconstrucción y evaluación del estudio. Los datos brutos pueden incluir, aunque no exclusivamente, material fotográfico, medios magnéticos, electrónicos u ópticos, información registrada con instrumental automatizado y hojas de datos rellenas a mano. Los datos de las transmisiones por facsímil y los transcritos no se consideran datos brutos.

1.13. Desviación respecto al protocolo del estudio

Desviación respecto a los procedimientos establecidos en el protocolo del estudio. Las desviaciones respecto al protocolo del estudio deberán registrarse por medio de una declaración firmada y fechada por el investigador describiendo la desviación y el motivo por el que ha tenido lugar (si se conoce).

1.14. Eliminación de los animales utilizados en el estudio

El destino de los animales utilizados en el estudio o sus productos comestibles durante el estudio o después de terminado. Por ejemplo, tras cumplir con cualquier restricción para minimizar los problemas de salud pública, los animales pueden ser sacrificados, devueltos al rebaño, vendidos o devueltos a su propietario.

1.16. Eliminación de productos veterinarios en fase de investigación

El destino de los productos veterinarios en fase de investigación y de los productos control durante el estudio o después de terminado. Por ejemplo, tras acatar cualquier restricción para minimizar los problemas de salud pública, los productos pueden ser devueltos al patrocinador, incinerados o eliminados por otros métodos autorizados.

1.17. Empresa de investigación por contrato (EIC)

Es una empresa o individuo contratado por el patrocinador o el investigador para que lleve a cabo una o más de las obligaciones del patrocinador o el investigador.

1.18. Enmascaramiento (para estudios a ciegas)

Procedimiento destinado a reducir el posible sesgo de un estudio, por el cual el personal encargado del estudio desconoce la/s asignación/es a cada tratamiento.

1.19. Enmienda al protocolo del estudio

Cambio o modificación por escrito del protocolo del estudio antes de la implementación del protocolo o de la ejecución de la tarea cambiada o modificada. Las enmiendas al protocolo del estudio deberán estar firmadas y fechadas por el investigador y el patrocinador e incorporarse en el protocolo del estudio.

1.20. Estudio clínico

Una única experimentación científica que se lleva a cabo en una especie de destino para comprobar al menos una hipótesis relacionada con la eficacia pretendida o con la seguridad durante el uso en la especie animal de destino de un producto veterinario en fase de investigación. A los efectos de esta guía, la expresión "estudio clínico" será sinónimo de "estudio".

1.21. Estudio multicéntrico

Estudio que se lleva a cabo con un único protocolo de estudio en más de un lugar físico.

1.15. Evento adverso (AE)

Toda observación realizada en los animales que sea desfavorable e inesperada y que tenga lugar tras el uso de un producto veterinario esté o no en fase de investigación, y se considere o no relacionada con el producto.

1.22. Garantía de calidad (GC)

Proceso planificado y sistemático que se establece para garantizar que la realización de un estudio, así como la recogida y la documentación (registro) de sus datos, y la redacción del correspondiente informe, se llevan a cabo con arreglo a esta guía y a los requisitos regulatorios aplicables.

1.23. Informe final del estudio (IFE)

Descripción exhaustiva de un estudio de un producto veterinario en fase de investigación que se redacta tras terminar la recogida de todos los datos brutos o cuando el estudio es interrumpido, y que describe por completo los objetivos y el material y métodos utilizados en el estudio (incluidos los análisis estadísticos), presenta los resultados del estudio y contiene una evaluación crítica de dichos resultados.

1.24. Inspección

Acto mediante el cual una autoridad regulatoria pertinente lleva a cabo, de acuerdo con su autoridad legal, una revisión oficial de la documentación, instalaciones, equipo, materiales terminados y no terminados (y documentación relacionada), etiquetado y cualquier otro recurso relacionado con el registro de un producto veterinario en fase de investigación y que pudiera encontrarse en cualquier lugar relacionado con el estudio.

1.25. Investigador

Persona responsable de todos los aspectos de la realización de un estudio en un lugar donde se lleva adelante el mismo. Si un estudio es llevado a cabo por un grupo de personas en un locación definida, el investigador será el líder del grupo.

1.26. Monitor

Persona responsable de supervisar un estudio clínico y de garantizar que se lleve a cabo, registre y que su informe sea redactado con arreglo al protocolo del estudio, a los Procedimientos Operativos Estándar (POE), a las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y a los requisitos regulatorios aplicables.

1.27. Patrocinador

Persona, empresa, institución u organización que tiene la responsabilidad de iniciar, gestionar y financiar un estudio clínico para el producto veterinario que está en investigación.

1.28. Procedimiento Operativo Estándar (POE)

Instrucción detallada y por escrito destinada a facilitar la sistematización en la realización de una función determinada.

1.29.Producto control

Cualquier producto autorizado que se utilice de acuerdo a las instrucciones de la etiqueta, o bien un placebo, utilizados como referencia en un estudio clínico a los efectos de comparación con el producto veterinario en fase de investigación que se esté evaluando.

1.30.Producto veterinario

Cualquier producto aprobado con efectos protectores, terapéuticos o diagnósticos o que afecte a funciones fisiológicas cuando se administra o se aplica a un animal. Este término se aplica a los productos terapéuticos, biológicos, diagnósticos y modificadores de funciones fisiológicas.

1.31.Producto veterinario en fase de investigación

Cualquier producto biológico o farmacéutico, o cualquier pienso que contenga una o más sustancias activas que se esté evaluando en un estudio clínico, para investigar cualquier efecto protector, terapéutico, diagnóstico o fisiológico al administrarlas o aplicarlas a un animal.

1.32.Protocolo del estudio

Documento firmado y fechado por el investigador y el patrocinador que describe por completo el/los objetivo/s, diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización de un estudio. El protocolo del estudio también puede incluir los antecedentes y las razones que han motivado el estudio, aunque esta información podría proporcionarse en otros documentos del estudio indicados en el protocolo. A lo largo de toda esta guía la expresión "protocolo del estudio" incluye todas las enmiendas realizadas al protocolo del estudio.

1.33.Requisito/s regulatorio/s aplicable/s

Cualquier ley/es y regulación/es de la autoridad regulatoria pertinente aplicables a la realización de estudios en los que se empleen productos veterinarios en fase de investigación.

2. LOS PRINCIPIOS DE LAS BPC DEL VICH

- 2.1. El objetivo de las BPC del VICH es establecer una guía para la realización de estudios clínicos que asegure la exactitud, la integridad y la corrección de los datos. Deberá prestarse la debida atención al bienestar de los animales del estudio, a los efectos causados al medio ambiente y al personal que participe en el estudio, y a los residuos que queden en los productos comestibles derivados de animales del estudio destinados al consumo humano.
- 2.2. Para garantizar la validez de los datos y para asegurar la calidad ética, científica y técnica de los estudios, será necesario disponer de procedimientos sistemáticos y preestablecidos, por escrito, para la organización, realización, recogida de datos, documentación y verificación de estudios clínicos. Es esperable que los datos recogidos de estudios diseñados, realizados, supervisados, registrados, auditados, analizados y con informe redactado de acuerdo con esta guía faciliten el proceso de revisión, puesto que las autoridades regulatorias pueden confiar en la integridad de estudios que siguen este tipo de procedimientos escritos preestablecidos.
- 2.3. Siguiendo este tipo de procedimientos escritos preestablecidos, es probable que los patrocinadores puedan evitar la repetición innecesaria de estudios definitivos. La necesidad de realizar estudios locales de eficacia destinado a confirmar los hallazgos de los estudios definitivos no se verá afectada por este documento guía. Además, pueden existir otras guías que definan criterios de diseño y de eficacia de estudios para determinados grupos de productos veterinarios. Estos estudios también deberán llevarse a cabo de acuerdo con los principios de BPC.
- 2.4. Toda persona involucrada en la realización de un estudio clínico deberá estar cualificada mediante capacitación, formación y experiencia en la realización de su/s respectiva/s tarea/s. Estas personas deberán demostrar, de forma tal que quede reflejado en la documentación del estudio, el máximo grado posible de profesionalidad en el registro de las observaciones del estudio y en el informe que preparen a partir de ellas.
- 2.5. La autoridad regulatoria pertinente deberá proporcionar los procedimientos que aseguren, de forma independiente, que se protegerán los animales y las cadenas alimentarias del ser humano y de los animales del estudio. La autoridad regulatoria pertinente también deberá asegurar que se ha obtenido un consentimiento informado del propietario de los animales del estudio.
- 2.6. Los estudios en los que se hayan aplicado las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), los estudios de exploración básica u otros estudios clínicos no destinados a ser utilizados como apoyo regulatorio no quedan incluidos en el ámbito de aplicación de esta guía. No obstante, es posible que se exija la presentación de datos obtenidos en estudios de seguridad y preclínicos a la autoridad regulatoria pertinente con el fin de autorizar debidamente estudios clínicos posteriores antes de que sean iniciados.
- 2.7. Siempre que sea posible, los productos veterinarios en fase de investigación deberán elaborarse, manipularse y almacenarse de acuerdo con los conceptos de buenas prácticas de fabricación (BPF) de las autoridades regulatorias pertinentes. Deberán documentarse detalles de la elaboración, manipulación y almacenamiento de productos veterinarios en fase de investigación y los productos deberán utilizarse con arreglo al protocolo del estudio.

- 2.8. La garantía de calidad de cada uno de los aspectos del estudio es un componente fundamental de cualquier procedimiento científico sensato. Los principios de BPC respaldan el empleo de procedimientos de garantía de calidad (GC) para estudios clínicos. Se considera que el patrocinador sería la parte responsable de las funciones de GC en estos estudios. Se alienta a los participantes en estudios clínicos a adoptar estrictas prácticas de GC reconocidas y a ceñirse a ellas.

3. EL INVESTIGADOR

3.1. Generalidades.

- 3.1.1. El investigador es la persona responsable de todos los aspectos de la realización del estudio. Estos serían: la dispensación y la administración del producto/s veterinario/s en fase de investigación y del producto control, la implementación del protocolo del estudio, la recogida de datos del estudio, la preparación del informe con estos datos y la protección de la salud y el bienestar del personal y de los animales participantes en el estudio durante el mismo.
- 3.1.2. El investigador deberá tener los conocimientos, la formación científica y la experiencia suficientes, a juzgar por un curriculum vitae actualizado y otras credenciales, como para llevar a cabo estudios clínicos destinados a investigar la eficacia y la seguridad durante el uso de productos veterinarios en fase de investigación en las especies de destino. El investigador deberá conocer los antecedentes y los requisitos del estudio antes de recibir el producto veterinario en fase de investigación.
- 3.1.3. Si un grupo de personas lleva a cabo un estudio, el investigador será el líder del grupo.
- 3.1.4. Una plantilla de personal competente y formado en la recogida, el registro y el posterior procesamiento de datos puede ayudar al investigador.
- 3.1.5. Una persona no debe realizar en ningún estudio la función de investigador y la de monitor a la vez.

3.2. Responsabilidades. El investigador deberá:

- 3.2.1. Presentar al patrocinador, antes de que empiece el estudio, un curriculum vitae personal actualizado y otras credenciales pertinentes.
- 3.2.2. Acordar, firmando en el protocolo del estudio junto con el patrocinador, que el estudio será realizado según el protocolo del estudio siguiendo los principios de BPC y los requisitos regulatorios aplicables.
- 3.2.3. Garantizar que el estudio se lleva a cabo según el protocolo del estudio, los POE pertinentes, las BPC y los requisitos regulatorios aplicables.
- 3.2.4. La documentación del estudio debe incluir una copia firmada y fechada del protocolo del estudio que incluya además cada enmienda al protocolo del estudio. Cada una de estas enmiendas o, con independencia de que la haya preparado el patrocinador o el investigador, deberá estar firmada y fechada por el patrocinador y por el investigador y deberá describir qué se ha cambiado o modificado y los motivos por los que ha tenido lugar este cambio o modificación.
- 3.2.5. Registrar en una declaración firmada y fechada, para guardar con la documentación del estudio, cualquier desviación respecto al protocolo del estudio y el motivo por el que ha tenido lugar (si se conoce).
- 3.2.6. Notificar cuanto antes al patrocinador cualquier desviación respecto al protocolo del estudio.
- 3.2.7. Proporcionar suficiente personal cualificado, incluido (cuando corresponda) un veterinario para atender a los animales del estudio, para llevar a cabo el estudio puntualmente y de forma adecuada. Informar y proporcionar de manera apropiada la formación necesaria al personal involucrado en el estudio o en el manejo de los animales del estudio para garantizar el cumplimiento del protocolo del estudio y de los requisitos regulatorios aplicables.
- 3.2.8. Delegar cualquier autoridad y trabajo, incluido cualquier trabajo subcontratado, sólo a personas calificadas por formación y experiencia en la realización de las tareas asignadas.
- 3.2.9. Proporcionar al personal del estudio materiales e información pertinentes obtenidos del patrocinador.

- 3.2.10.** Asegurar que para realizar el estudio se utilicen instalaciones y equipo suficientes y bien mantenidos, tanto si son propios como alquilados.
- 3.2.11.** Utilizar Procedimientos Operativos Estándar (POE) para las cuestiones prácticas, según corresponda.
- 3.2.12.** Cumplir con los requisitos regulatorios aplicables que rigen los cuidados que las personas procuran a los animales de los estudios.
- 3.2.13.** Obtener un consentimiento informado de cada propietario, o representante del propietario, antes de que su/s animal/es participe/n en el estudio. Todo propietario o representante del propietario deberá recibir del investigador información pertinente relativa a dicha participación antes de dar su consentimiento.
- 3.2.14.** Supervisar el alojamiento, la alimentación y los cuidados de todos los animales del estudio en el lugar del estudio e informar a los propietarios de los animales incluidos en un estudio que sean alojados fuera del lugar del estudio de sus obligaciones según se declara en el protocolo del estudio.
- 3.2.15.** Documentar cualquier atención e intervención veterinaria, alteración de la salud de los animales, o importantes alteraciones medioambientales.
- 3.2.16.** Cumplir con el protocolo del estudio en cuanto al uso de productos comestibles derivados de animales destinados al consumo humano y tratados con producto/s veterinario/s en fase de investigación y producto/s control, y a la correcta eliminación de los animales del estudio.
- 3.2.17.** Comunicar cuanto antes al patrocinador los posibles eventos adversos (AE).
- 3.2.18.** Gestionar cualquier procedimiento y documentación relacionados con los códigos (como los sobres de aleatorización o la información sobre enmascaramiento) con profesionalidad y garantizando que el código de tratamientos solo se revele según el protocolo del estudio y previo conocimiento y consentimiento del patrocinador. En la realización del estudio deberá participar la menor cantidad posible de personal al que no se pueda ocultar o no se oculte la asignación a tratamientos/control.
- 3.2.19.** Responsabilizarse de la recepción, control, almacenamiento, distribución y mezclado adicional con el posterior análisis (si lo hay) del/los producto/s veterinario/s en fase de investigación y producto/s control enviado/s o entregado/s al investigador para la realización del estudio.
- 3.2.20.** Proporcionar un almacenamiento seguro de los productos veterinarios en fase de investigación y producto/s control, así como el control a su acceso, con arreglo al protocolo del estudio y a las especificaciones de la etiqueta.
- 3.2.21.** Mantener un inventario completo de la recepción, empleo y resultados analíticos del/los producto/s veterinario/s en fase de investigación y producto/s control que se encuentren en el pienso o el agua (si se requiere que el investigador lleve a cabo un mezclado adicional) y de toda reserva restante no utilizada de producto/s veterinario/s en fase de investigación y producto/s control.
- 3.2.22.** Asegurar que el/los producto/s veterinario/s en fase de investigación y producto/s control se dispensa/n y administra/n a los animales del estudio de acuerdo con el protocolo del estudio.
- 3.2.23.** No redistribuir el/los producto/s veterinario/s en fase de investigación y producto/s control a nadie que no esté autorizado a recibirlos.
- 3.2.24.** Al final del estudio, cotejar los registros de entrega del/los producto/s veterinario/s en fase de investigación y producto/s control con los de utilización y devolución, aportando una justificación de las posibles discrepancias.
- 3.2.25.** Al finalizar el estudio, o en caso de que se interrumpa, responsabilizarse de eliminar de forma inocua y definitiva el/los producto/s veterinario/s en fase de investigación y producto/s control, incluido el pienso que contenga producto/s veterinario/s en fase de investigación y producto/s control, así como de documentar dicha eliminación apropiadamente. Esto puede lograrse mediante devolución al patrocinador o por otros medios adecuados de eliminación.
- 3.2.26.** Recoger y guardar la documentación del estudio.
- 3.2.27.** Documentar acontecimientos imprevistos que puedan afectar a la calidad y la integridad del estudio cuando tengan lugar, así como las acciones correctoras aplicadas.

- 3.2.28. Recoger y registrar datos, incluidas las observaciones imprevistas, con arreglo al protocolo del estudio y a los requisitos regulatorios aplicables de forma no sesgada y de tal modo que se reflejen con exactitud y por completo las observaciones del estudio.
- 3.2.29. Preparar y mantener un registro exacto y completo de todos los contactos, incluidas llamadas telefónicas, visitas, cartas y otros contactos con representantes del patrocinador, de las autoridades regulatorias pertinentes y otro personal (como personal de la empresa de investigación por contrato) relativos al diseño, realización, documentación y redacción del informe del estudio. Un registro de contactos deberá incluir: la fecha y hora del contacto; el tipo de contacto; el nombre y afiliación organizacional de todas las personas que hayan intervenido; un resumen del objetivo del contacto y del tema hablado durante el mismo, con suficiente detalle que describa la base de cualquier acción que pueda llevar a cabo el investigador y/o el patrocinador como resultado de dicho contacto.
- 3.2.30. Asegurar que todas las muestras que deban guardarse según el protocolo del estudio y los requisitos regulatorios aplicables se identifiquen de forma completa, exacta, legible y de modo tal que impida que la muestra pierda la identificación.
- 3.2.31. Almacenar de forma segura y protegiéndolas del deterioro, la destrucción, la falsificación o el vandalismo toda la documentación del estudio o copias autenticadas que deba guardar el investigador durante el periodo de tiempo exigido por las autoridades reguladoras pertinentes.
- 3.2.32. Proporcionar al patrocinador, previa petición, la documentación del estudio firmada o una copia autenticada. Cuando toda o parte de la documentación del estudio sea remitida al patrocinador, el investigador deberá guardar una copia autenticada de la información remitida.
- 3.2.33. Participar, cuando corresponda, en la preparación del informe final del estudio.
- 3.2.34. Permitir el seguimiento y la auditoría de calidad de un estudio clínico.
- 3.2.35. Permitir a la autoridad regulatoria pertinente inspeccionar las instalaciones empleadas por el investigador para llevar a cabo el estudio e inspeccionar y copiar parte o la totalidad de la documentación del estudio elaborada o guardada por el investigador como parte del estudio o concerniente al mismo, con el fin de verificar la validez de los datos.

4. EL PATROCINADOR

- 4.1. **Generalidades.** Persona, empresa, institución u organización que tiene la responsabilidad de iniciar, gestionar y financiar un estudio clínico sobre el producto veterinario que está en fase de investigación.
- 4.2. **Responsabilidades.** El patrocinador deberá:
 - 4.2.1. Determinar si existe suficiente información científicamente válida respecto a la eficacia y seguridad del producto veterinario en fase de investigación que justifique realizar un estudio clínico. El patrocinador también deberá determinar, a partir de esta información, si existen o no motivos medioambientales, de bienestar, éticos o científicos que pudieran impedir la realización de un estudio clínico.
 - 4.2.2. Asegurar que se haya presentado la notificación o solicitud de realización del estudio a las autoridades reguladoras cuando se exija.
 - 4.2.3. Escoger el/los investigador/es y asegurarse de que están cualificados, determinar su disponibilidad a lo largo de la totalidad del estudio, confirmar que están de acuerdo en llevar a cabo el estudio según un protocolo acordado, las BPC y los requisitos regulatorios aplicables.
 - 4.2.4. Designar un/unos monitor/es debidamente cualificados y formados.
 - 4.2.5. Organizar, según necesidad, la preparación de POE para los elementos de procedimiento y técnicos del estudio.
 - 4.2.6. Preparar un protocolo de estudio, junto con el investigador, según sea apropiado, que preste la debida atención a las consideraciones anteriores, y sea coherente con los principios de las BPC.
 - 4.2.7. Firmar, junto con el investigador, el protocolo del estudio a modo de aceptación de que el estudio clínico será llevado a cabo de acuerdo con el mismo. Toda

enmienda al protocolo del estudio deberá contar con la aceptación firmada tanto del patrocinador como del investigador.

- 4.2.8.** En el caso de los estudios multicéntricos, asegurar que:
- 4.2.8.1.** Todos los investigadores llevan a cabo el estudio cumpliendo estrictamente el protocolo del estudio acordado por el patrocinador y, si así se exige, por la autoridad regulatoria.
 - 4.2.8.2.** El sistema de recogida de datos está diseñado para recoger los datos exigidos en todos los lugares en que se lleve a cabo el estudio multicéntrico. A los investigadores que están recogiendo otros datos exigidos por el patrocinador, deberán proporcionárseles otros sistemas de recogida de datos, diseñados para este fin.
 - 4.2.8.3.** Se proporciona a todos los investigadores instrucciones uniformes sobre cómo seguir el protocolo del estudio, cómo evaluar los hallazgos clínicos y de laboratorio de acuerdo a un conjunto uniforme de normas y cómo recoger datos.
 - 4.2.8.4.** Se facilite la comunicación entre investigadores.
- 4.2.9.** Facilitar al investigador adecuada información química, farmacéutica, toxicológica y relativa a la seguridad y a la eficacia, y demás información pertinente como requisito para llevar a cabo el estudio. El patrocinador también deberá informar al investigador de cualquier tipo de información relevante de la que se disponga durante el estudio y cuando sea necesario, y asegurarse de que también se informa a la autoridad regulatoria pertinente.
- 4.2.10.** Informar de todos los AE de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables.
- 4.2.11.** Asegurar la correcta eliminación de todos los animales del estudio y de todos los productos comestibles derivados de estos en cumplimiento de los requisitos regulatorios aplicables.
- 4.2.12.** Asegurar que todos los productos veterinarios en fase de investigación o producto/s control se preparen, etiqueten y transporten de acuerdo con los requisitos de la autoridad regulatoria pertinente.
- 4.2.13.** Preparar y guardar registros de envío del/los producto/s veterinario/s en fase de investigación y producto/s control. Cuando el estudio termine o se interrumpa, asegurarse de la correcta eliminación de todos los suministros de producto/s veterinario/s en fase de investigación o producto/s control y de todo el alimento de los animales que contenga el producto veterinario en fase de investigación o producto/s control.
- 4.2.14.** Mantener la documentación del estudio, protegiéndola del deterioro, la destrucción, la falsificación y el vandalismo, durante el tiempo que exijan los requisitos regulatorios aplicables en los países en que se haya presentado el estudio como respaldo al registro del producto veterinario en fase de investigación.
- 4.2.15.** En caso de que un animal se trate con un producto veterinario en fase de investigación, organizar la redacción de un informe del estudio tanto si el estudio se ha terminado del modo previsto como si no.
- 4.2.16.** Asegurar la calidad y la integridad de los datos de los estudios clínicos implementando procedimientos de auditorías de calidad que respeten los principios de garantía de calidad reconocidos y aceptados.
- 4.2.17.** Cumplir con los requisitos regulatorios aplicables que rigen el trato humanitario que debe darse a los animales del estudio.

4.3. Delegación a una EIC

- 4.3.1.** Un patrocinador podría delegar a una EIC cualquiera o todas las tareas y funciones relacionadas con el estudio de las que se responsable, pero él siempre será el responsable último de la calidad y la integridad de los datos del estudio.
- 4.3.2.** Toda tarea o función relacionada con el estudio y que se delegue a una EIC deberá especificarse por escrito. El patrocinador deberá informar a la EIC de su responsabilidad en el cumplimiento de los requisitos reguladores aplicables.
- 4.3.3.** Toda tarea o función relacionada con el estudio que no se delegue específicamente a una EIC seguirán bajo la responsabilidad del patrocinador.

- 4.3.4. Toda referencia a un patrocinador que aparezca en esta guía también será aplicable a una EIC, hasta el punto de que una EIC podrá asumir las tareas y funciones de un patrocinador relacionadas con el estudio.

5. EL MONITOR

5.1. **Generalidades.** Persona asignada por el patrocinador que responde ante este en cuanto a la supervisión y reporte sobre el avance del estudio, la verificación de los datos y la confirmación de que el estudio clínico y el informe del mismo se han llevado a cabo y registrado de acuerdo con las BPC y los requisitos regulatorios aplicables. El monitor deberá tener formación científica y experiencia en supervisar correctamente un estudio determinado, así como formación en técnicas de control de calidad y en procedimientos de verificación de datos. El monitor deberá comprender todos los requisitos de los protocolos aplicables y ser capaz de determinar si el estudio ha sido llevado a cabo de acuerdo con el protocolo y con los POE pertinentes. Una misma persona no podrá ejercer a la vez como monitor e investigador en ningún estudio. El monitor es el principal medio de comunicación entre el patrocinador y el investigador.

5.2. **Responsabilidades.** El monitor deberá:

- 5.2.1. Ayudar al patrocinador a escoger el investigador cuando se le solicite.
- 5.2.2. Estar razonablemente disponible para que el investigador le consulte en persona, por teléfono o por otros medios.
- 5.2.3. Comprobar si el investigador y sus colaboradores disponen de tiempo suficiente para dedicar al estudio, si el lugar del estudio tiene espacio, instalaciones, equipo y personal suficiente, y si se dispondrá de una cantidad suficiente de animales durante todo el estudio.
- 5.2.4. Confirmar que se haya informado debidamente al personal sobre los detalles del estudio.
- 5.2.5. Asegurar que el investigador acepta la responsabilidad de llevar a cabo el estudio y, si es así, que comprende: qué significa que el producto veterinario que se está evaluando se encuentra en fase de investigación; el tipo de protocolo del estudio y sus detalles; los requisitos regulatorios aplicables que rigen los cuidados humanitarios que deben darse a los animales del estudio; las condiciones de cualquier autorización para el empleo de productos comestibles destinados al consumo humano derivados de animales tratados con el/los producto/s veterinario/s en fase de investigación o producto/s control, y cualquier otra restricción aplicable relativa a la eliminación o posterior uso de los animales del estudio.
- 5.2.6. Trabajar de acuerdo con los requisitos del patrocinador, y visitar al investigador con la suficiente frecuencia antes, durante y después del estudio para comprobar el nivel de adhesión al protocolo del estudio, a las BPC y a los requisitos regulatorios aplicables.
- 5.2.7. No sesgar en modo alguno el proceso de recogida de datos ni los resultados del estudio, más que para asegurar que se están siguiendo el protocolo del estudio, los POE pertinentes, las BPC y los requisitos regulatorios aplicables.
- 5.2.8. Asegurar que se obtenga y registre un consentimiento informado de parte del propietario o representante del propietario de los animales que participan en el estudio.
- 5.2.9. Asegurar que se registran correcta y completamente todos los datos.
- 5.2.10. Asegurar que se justifique detalladamente la posible ilegibilidad, desaparición o corrección de documentación del estudio.
- 5.2.11. Confirmar que el almacenamiento, dispensación y documentación del suministro del/los producto/s veterinario/s en fase de investigación o producto/s control sean seguros y adecuados, y asegurarse de que el investigador devuelva todo producto no utilizado al patrocinador, o bien que lo elimine debidamente.
- 5.2.12. Revisar los datos brutos y demás documentación del estudio necesaria para determinar que se está siguiendo el protocolo del estudio, y que la información mantenida o guardada por el investigador es exacta y completa.
- 5.2.13. Preparar y mantener un registro exacto y completo de todos los contactos, como llamadas telefónicas, visitas, cartas y demás contactos con el investigador, representantes del patrocinador, representantes de autoridades regulatorias pertinentes y demás personal (por ejemplo, personal de empresas de investigación por contrato) relativos al diseño, realización, documentación y redacción de informe del estudio. El registro de contactos deberá incluir: la fecha

y hora del contacto; el tipo de contacto; el nombre y afiliación organizacional de todas las personas involucradas; un resumen del objetivo del contacto y del tema sobre el que se haya hablado, con suficiente detalle que describa el motivo de cualquier acción que pudiera haber emprendido el investigador y/o el patrocinador como consecuencia del contacto.

- 5.2.14.** Confirmar que el investigador cumple con los principios de BPC aportando un informe resumen firmado y fechado de los contactos, visitas realizadas y actividades presenciadas durante la realización del estudio. Este informe resumen deberá ser presentado al patrocinador al final del estudio.

6. EL PROTOCOLO DEL ESTUDIO

6.1. Generalidades.

- 6.1.1.** Un protocolo de estudio es un documento en el que se especifican los objetivos del estudio y donde se definen las condiciones en las cuales va a llevarse a cabo y gestionarse el estudio.
- 6.1.2.** Un estudio bien diseñado se basa primordialmente en un protocolo meditado a fondo, bien estructurado y exhaustivo, que el patrocinador y el investigador deberán redactar y aprobar antes de que empiece el estudio.
- 6.1.3.** Un protocolo de estudio exhaustivo y fácil de entender por parte del investigador que ejecuta el estudio y de la autoridad regulatoria pertinente que revisa los resultados del protocolo y del estudio podría facilitar el proceso de registro de productos veterinarios.

- 6.2. Revisión del protocolo del estudio.** En base a los principios de BPC se alienta a que la autoridad regulatoria pertinente revise el protocolo del estudio antes de que empiece el estudio clínico, sobre todo cuando hay alguna duda sobre un determinado diseño del estudio o surgen varias opiniones sobre la relevancia de las distintas opciones para la realización del estudio. El hecho de que la autoridad regulatoria pertinente revise el protocolo del estudio no implica que dicha autoridad acepte los datos recogidos de un estudio por el mero hecho de que se haya llevado a cabo empleando el mismo protocolo. No obstante, es esperable que tanto el patrocinador como la autoridad regulatoria pertinente se beneficien de este tipo de revisión, en cuanto a acuerdo mutuo de los requisitos regulatorios y de la relevancia del/los objetivo/s del protocolo del estudio.

- 6.3. Lista de verificación del protocolo del estudio.** El protocolo del estudio deberá contener la información de la siguiente lista de contenidos, o estos contenidos deberán tenerse en cuenta siempre que se contemple la posibilidad de llevar a cabo un estudio. La lista facilitada no es exhaustiva ni todos los aspectos incluidos son aplicables a todos los protocolos de estudio, sino que se ha creado con fines de orientación:

- 6.3.1. El título del estudio.**
- 6.3.2. Un identificador único para el estudio.** El identificador único está formado por un número de protocolo de estudio, la fase en que se encuentra el protocolo del estudio (es decir, en fase de borrador, final o enmendado) y la fecha de la versión del protocolo del estudio, todo lo cual deberá estar claramente situado en la portada.
- 6.3.3. Los contactos del estudio.** Los contactos del estudio son el investigador, representantes del patrocinador y todos los demás participantes responsables de los principales aspectos del estudio. Deberá crearse una lista de los títulos, los certificados, el historial profesional y la dirección, número de teléfono y otros medios de comunicación de cada contacto.
- 6.3.4. La identificación de los lugares en los que se realizará el estudio**(si se saben en el momento de preparar el protocolo del estudio).
- 6.3.5. El/los objetivo(s)/propósito del estudio.**
- 6.3.6. Justificación.** Descripción de toda la información pertinente para la comprensión de los objetivos del estudio (datos preclínicos o clínicos publicados o de los que se disponga) que justifique la realización del estudio clínico.
- 6.3.7. Programación de eventos.** Programación de los eventos clave que tendrán lugar durante la fase animal del estudio: fecha y hora esperada de inicio de la fase animal, el periodo durante el cual se administrarán el/los producto/s veterinario/s en fase de investigación y producto/s control, el periodo de observación post-administración, el tiempo de espera (cuando sea aplicable) y la fecha de finalización, cuando se sepa.
- 6.3.8. El diseño del estudio.** Se describirá:

- 6.3.8.1. El diseño general del estudio; por ejemplo, un estudio de la eficacia clínica sobre el terreno frente a un placebo como control, o un diseño en bloques aleatorizados frente a un control positivo, con diseño a ciegas.
 - 6.3.8.2. El detalle del tratamiento, si lo hay, que va a aplicarse al/los grupo/s control o durante el/los periodo/s control.
 - 6.3.8.3. El método de aleatorización, incluidos los procedimientos que deberán adoptarse y la organización práctica que se aplicará para asignar los animales a grupos de tratamiento, y los grupos de tratamiento a unidades experimentales.
 - 6.3.8.4. La/s unidad/es experimental/es y los motivos por los que se han elegido.
 - 6.3.8.5. El alcance del enmascaramiento y los métodos aplicados para llevarlo a cabo, así como otras técnicas de reducción del sesgo que se hayan empleado; y describir las previsiones tomadas, incluyendo procedimientos y personal para limitar el acceso a los códigos de tratamiento.
- 6.3.9. **La elección e identificación de los animales.** Especificación de la procedencia, el número, la identificación y el tipo de animales del estudio que vayan a ser utilizados, como la especie, la edad, el género, la raza, el peso, el estado fisiológico y los factores de pronóstico.
- 6.3.10. **Los criterios de inclusión/exclusión y de eliminación post-inclusión.** Especificación de criterios objetivos de exclusión, inclusión y eliminación tras la inclusión en el estudio.
- 6.3.11. **La gestión y el alojamiento de los animales.** Se describirá:
- 6.3.11.1. El tipo de contención de los animales del estudio, por ejemplo, cercados, jaulas o pastos.
 - 6.3.11.2. La asignación de espacio por animal (en comparación con las prácticas de manejo estándar).
 - 6.3.11.3. La termorregulación (calefacción/refrigeración) y la ventilación de las instalaciones de los animales.
 - 6.3.11.4. Los cuidados y tratamientos veterinarios concomitantes permitidos y los no permitidos.
 - 6.3.11.5. El manejo del alimento (incluidos el manejo de pasturas y la preparación y almacenamiento de alimentos mezclados) y del agua (incluido el suministro, la disponibilidad y la calidad) y su suministro a los animales del estudio.
- 6.3.12. **El alimento para los animales.** Las fuentes de referencia acreditadas pueden constituir útiles guías para determinar los requisitos nutricionales de los animales del estudio y para la preparación del alimento. La documentación del estudio relacionada con la ración deberá ser suficiente como para demostrar que se cubren los requisitos nutricionales de los animales de manera que no quedan comprometidos los objetivos del estudio, y que se garantiza el cumplimiento de los requisitos de bienestar animal. Cuando el estado nutricional pueda resultar fundamental para las mediciones que deban realizarse en el estudio, deberán recogerse registros detallados de las características del alimento, según corresponda:
- 6.3.12.1. Determinando las necesidades nutricionales de los animales del estudio y preparando alimentos que cubran estas necesidades.
 - 6.3.12.2. Proporcionando la composición cuantitativa (por ejemplo, alimentos, vitaminas, minerales y, cuando corresponda, aditivos alimentarios permitidos) y las densidades nutricionales calculadas para cada alimento utilizado en el estudio.
 - 6.3.12.3. Describiendo los procedimientos para el muestreo del alimento utilizado en el estudio y posteriores análisis de estas muestras en cuanto a determinados nutrientes.
 - 6.3.12.4. Desarrollando y siguiendo criterios objetivos para determinar si los alimentos utilizados en el estudio, según análisis reales de

nutrientes llevados a cabo en el laboratorio, cumplen los requisitos calculados predeterminados.

6.3.12.5. Proporcionando un programa de alimentación.

6.3.12.6. Recogiendo registros de la cantidad de alimento ofrecido y rechazado.

6.3.13. Producto/s veterinario/s en fase de investigación y producto/s control.

6.3.13.1. Se identificará de forma clara y precisa el producto veterinario en fase de investigación para permitir una determinación inmediata e inequívoca de la formulación específica. Deberán establecerse instrucciones para el posterior mezclado (si lo hay), envasado y almacenamiento de estos productos.

6.3.13.2. Si el producto veterinario en fase de investigación se administra en el alimento o el agua, se describirán los procedimientos necesarios para determinar la concentración del producto veterinario en fase de investigación en el alimento o el agua, incluidos los métodos de muestreo y las metodologías analíticas (por ejemplo, el laboratorio utilizado, el método analítico, el número de réplicas, los límites analíticos o la variación analítica permitida) que se utilizarán. Se desarrollarán y seguirán criterios objetivos para determinar si la concentración del producto veterinario en fase de investigación en el alimento o el agua es suficiente.

6.3.13.3. Se identificarán los productos control mediante el nombre genérico o comercial, la forma farmacéutica, la formulación (ingredientes), la concentración, el número de lote y la fecha de caducidad. Se almacenarán y emplearán estos productos de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta.

6.3.14. Los tratamientos. En el caso del/los producto/s veterinario/s en fase de investigación y producto/s control:

6.3.14.1. Se justificará la dosificación que debe utilizarse.

6.3.14.2. Se describirá el régimen de dosificación (vía, punto de inyección, dosis, frecuencia y duración de la administración) que debe seguirse al administrar los productos.

6.3.14.3. Se especificarán criterios objetivos para el posible uso de tratamiento veterinario concomitante.

6.3.14.4. Se describirán los métodos y precauciones que deben aplicarse para garantizar la seguridad del personal del estudio que manipula estos productos antes de la administración y durante la misma.

6.3.14.5. Se describirán las medidas necesarias para asegurar la administración de estos productos cumpliendo con el protocolo del estudio o su etiquetado.

6.3.15. La eliminación de los animales del estudio, de sus productos y del/los producto/s en fase de investigación y producto/s control.

6.3.15.1. Se describirá la forma adecuada de eliminar los animales del estudio.

6.3.15.2. Se describirán los cuidados que deben recibir los animales eliminados del estudio de acuerdo con criterios preestablecidos.

6.3.15.3. Se indicarán las condiciones de uso de productos comestibles derivados de animales destinados al consumo humano que deban seguirse en cumplimiento de la autorización otorgada por la autoridad regulatoria pertinente.

6.3.15.4. Se describirá la forma propuesta de eliminación del/los producto/s veterinario/s en fase de investigación y producto/s control.

6.3.16. La evaluación de la eficacia.

6.3.16.1. Se definirán los efectos que deben lograrse y la/s variable/s de valoración que debe/n cumplirse para poder reivindicar que el producto es eficaz.

- 6.3.16.2. Se describirá de qué modo estos efectos y variables de valoración van a medirse y registrarse.
- 6.3.16.3. Se especificarán la programación y frecuencia de las observaciones del estudio.
- 6.3.16.4. Se describirán los análisis y/o pruebas especiales que van a realizarse, incluido el momento de cada muestreo y el intervalo entre muestreos, el almacenamiento de muestras y los análisis o realización de pruebas.
- 6.3.16.5. Se escogerán y definirán todos los sistemas de puntuación y formas de medición necesarios para medir objetivamente la/s respuesta/s buscada/s en los animales del estudio y para evaluar la respuesta clínica.
- 6.3.16.6. Se definirán los métodos para computar y calcular el efecto del producto veterinario en fase de investigación.
- 6.3.17. **La estadística/biométrica.** Se describirán detalladamente las metodologías estadísticas que van a utilizarse para evaluar la eficacia del producto veterinario en fase de investigación, incluyendo las hipótesis que van a comprobarse, los parámetros que van a estimarse y las suposiciones que van a realizarse, así como el nivel de significación, la unidad experimental y el modelo estadístico que van a utilizarse. El tamaño muestral planificado deberá justificarse teniendo en cuenta la población animal de destino, la potencia estadística del estudio y las consideraciones clínicas pertinentes.
- 6.3.18. **La manipulación de los registros.** Se especificarán los procedimientos de registro, procesamiento, manipulación y almacenamiento de datos brutos y demás documentación del estudio exigida por la autoridad regulatoria pertinente.
- 6.3.19. **Los eventos adversos.** Se describirán procedimientos para:
 - 6.3.19.1. Observar los animales del estudio con suficiente frecuencia como para detectar AE.
 - 6.3.19.2. Empezar acciones adecuadas en respuesta a los AE observados. Dichas acciones adecuadas podrán consistir, entre otras, en localizar y desvelar códigos de ocultación de tal modo que pueda administrarse el tratamiento médico apropiado.
 - 6.3.19.3. Registrar los AE en la documentación del estudio.
 - 6.3.19.4. Comunicar AE al patrocinador.
- 6.3.20. **La información adicional de los anexos del protocolo.**
 - 6.3.20.1. Se creará una lista de todos los POE específicos del estudio que sean aplicables a la realización, seguimiento y redacción del informe del estudio.
 - 6.3.20.2. Se adjuntará una copia de todos los formularios de recogida de datos y de registro de acontecimientos que vayan a utilizarse durante el estudio.
 - 6.3.20.3. Se incluirá toda la información adicional pertinente, como por ejemplo información que deba proporcionarse a los propietarios de los animales o instrucciones para el personal que participe en el estudio.
- 6.3.21. **Las modificaciones del protocolo del estudio.** Deberán proporcionarse instrucciones para la preparación de enmiendas y la comunicación de desviaciones respecto al protocolo del estudio.
- 6.3.22. **La bibliografía.** Deberán proporcionarse citas de las fuentes bibliográficas pertinentes que se citan en el protocolo del estudio.

7. EL INFORME FINAL DEL ESTUDIO

7.1. Generalidades.

- 7.1.1. El informe final del estudio (IFE) es una descripción completa y exhaustiva del estudio que se redacta una vez este ha terminado. Incluye una descripción del material y métodos, una presentación y evaluación de los resultados, análisis

estadísticos y una valoración crítica clínica, científica y estadística. Este informe deberá elaborarse según el formato que establezca el protocolo del estudio.

- 7.1.2. Es responsabilidad del patrocinador proporcionar un IFE para todo estudio en el que se hayan tratado animales con un producto veterinario en fase de investigación, con independencia de que el estudio se haya llegado a realizar como se había planificado.

7.2. Autoría.

- 7.2.1. La preparación de este informe podrá llevarse a cabo del siguiente modo:

7.2.1.1. El patrocinador podrá preparar el IFE;

7.2.1.2. El investigador podrá preparar el IFE para el patrocinador; o

7.2.1.3. El patrocinador y el investigador podrán preparar el IFE conjuntamente.

- 7.2.2. Todos los participantes en la preparación del IFE se considerarían autor/es.

- 7.2.3. Cuando un investigador renuncie a la autoría del IFE, dicho investigador deberá proporcionar a los autores:

7.2.3.1. Toda la documentación del estudio necesaria específica del lugar en el cual el investigador haya llevado a cabo el estudio, y

7.2.3.2. Un documento firmado y fechado, que deberá incluirse en el IFE, en el que se describa debidamente la documentación del estudio proporcionada al/a los autor/es y que autentifique la exactitud y completitud de la documentación proporcionada.

- 7.2.4. Los autores del IFE deberán firmar y fechar el informe. Los autores del IFE deberán ser conscientes de que las autoridades reguladoras considerarán estas firmas como una afirmación de que todos los datos se recogieron con arreglo al protocolo del estudio, a los POE pertinentes, a las BPC y a los requisitos regulatorios aplicables, que todas las declaraciones representan de forma exacta y completa las actividades del estudio y que los resultados están plenamente respaldados por la documentación del estudio. Por lo tanto, los autores tal vez deseen incluir en el informe una breve declaración en la que se describa cómo han contribuido al informe.

- 7.3. **Contenido del informe final del estudio.** El IFE deberá incluir la información pertinente de la siguiente lista. Esta lista ni es exhaustiva ni todos los elementos que la conforman son aplicables a todos los IFE, sino que tienen una finalidad de orientación. En el apartado sobre el protocolo del estudio se explican los elementos que conforman esta lista.

7.3.1. **Título e identificador del estudio.**

7.3.2. **Objetivos del estudio.**

7.3.3. **Títulos, nombres, certificados y funciones de todas las personas involucradas en la realización de las partes clave del estudio.**

7.3.4. **Identificación del/los lugar/es en los que se ha llevado a cabo el estudio.**

7.3.5. **Fechas clave del estudio.**

7.3.6. **Material y métodos.**

7.3.6.1. Diseño del estudio.

7.3.6.2. Elección e identificación de los animales.

7.3.6.2.1. Todos los detalles de los animales del estudio de cada grupo, incluyendo, aunque no exclusivamente: el número, la raza, la edad, el género y el estado fisiológico.

7.3.6.2.2. El historial de enfermedades de los animales, cuando se disponga del mismo y resulte pertinente en cuanto al trastorno que se esté investigando, sobre todo en caso de problemas patológicos específicos relacionados con una unidad de animales.

- 7.3.6.2.3. Cuando corresponda, el diagnóstico del trastorno que se esté tratando o previniendo, incluyendo una descripción de los signos clínicos u otros métodos de diagnóstico según los criterios convencionales.
- 7.3.6.2.4. Criterios de inclusión y exclusión detallados aplicables a los animales del estudio escogidos.
- 7.3.6.2.5. Información completa sobre cualquier animal del estudio que haya sido eliminado del mismo después de incluido.
- 7.3.6.3. **Manejo y alojamiento de los animales.**
 - 7.3.6.3.1. Detalles del alojamiento y el manejo de los animales.
 - 7.3.6.3.2. Composición del alimento y del tipo y cantidad de los posibles aditivos del alimento.
 - 7.3.6.3.3. Detalles de los posibles tratamientos concomitantes administrados durante el estudio, antes, durante o después del tratamiento con el/los producto/s veterinario/s en fase de investigación o producto/s control, y detalles de todas las interacciones observadas.
- 7.3.6.4. **Eliminación de los animales.** Un resumen de la forma de eliminación de los animales del estudio y de los productos comestibles derivados de los mismos.
- 7.3.6.5. **Tratamientos.**
 - 7.3.6.5.1. La identificación de la formulación del producto en fase de investigación utilizado en el estudio, incluida la concentración, la pureza, la composición, la cantidad y el número de lote o código.
 - 7.3.6.5.2. La posología del producto en fase de investigación, el método, vía y frecuencia de administración y las precauciones, si las hay, tomadas durante la administración.
 - 7.3.6.5.3. Los detalles del/los producto/s control utilizados, con los motivos por los que se han elegido.
 - 7.3.6.5.4. La duración del tratamiento y del periodo de observación.
 - 7.3.6.5.5. Un resumen del empleo y eliminación de todos los productos en fase de investigación y producto/s control enviados o entregados al investigador.
- 7.3.6.6. **Procedimientos del estudio.** Una descripción completa de los métodos que se utilizan, incluyendo, según corresponda, los métodos analíticos empleados para determinar la concentración del producto veterinario en fase de investigación en el alimento, el agua y líquidos y tejidos corporales.
- 7.3.6.7. **Métodos estadísticos.** Una descripción de las transformaciones, cálculos u operaciones realizadas con los datos brutos y todos los métodos estadísticos utilizados para analizar los datos brutos. En el caso de que los métodos estadísticos utilizados difirieran de los propuestos en el protocolo del estudio, deberán justificarse los motivos.
- 7.3.7. **Los resultados y su evaluación.** Una descripción completa de los resultados del estudio, tanto si son favorables como desfavorables, incluyendo tablas de todos los datos registrados durante el estudio.
- 7.3.8. **Conclusiones basadas en cada caso o grupo de tratamiento concreto, según corresponda.**
- 7.3.9. **Aspectos administrativos y de cumplimiento.**

- 7.3.9.1. Una descripción de los procedimientos utilizados para registrar, procesar, manipular y guardar datos brutos y demás documentación del estudio.
- 7.3.9.2. Una descripción de todas las desviaciones respecto al protocolo y/o de las enmiendas realizadas al mismo, y una evaluación de cómo han influido en los resultados del estudio.
- 7.3.9.3. Una descripción de las circunstancias que podrían haber afectado a la calidad o integridad de los datos, especificando cuándo y hasta qué punto han tenido lugar.
- 7.3.9.4. Detalles de todos los AE que hayan tenido lugar durante el estudio y de todas las medidas que se hayan tomado en consecuencia. En el IFE de los estudios en los que no se hayan observado ni registrado AE, este hecho deberá especificarse.
- 7.3.9.5. La ubicación de toda la documentación del estudio.

7.3.10. Información adicional. En el cuerpo del informe, o en forma de anexo, podrá incluirse otro tipo de información, como la que se especifica a continuación:

- 7.3.10.1. Protocolo del estudio
- 7.3.10.2. Fechas de las visitas de seguimiento
- 7.3.10.3. Certificación de las auditorías por parte de los auditores, que consistirá en las fechas de las visitas realizadas al lugar del estudio, de las auditorías y de las entregas de informes al patrocinador.
- 7.3.10.4. Otros informes, como por ejemplo, analíticos, estadísticos, etc.
- 7.3.10.5. Copias de la documentación del estudio que respalda las conclusiones del estudio

7.4. Enmiendas al informe. Toda información añadida, borrada o corregida en el IFE deberá presentarse en forma de enmienda, y su autoría deberá constar. La enmienda deberá identificar claramente qué parte del IFE se está añadiendo, borrando o corrigiendo y los motivos de este/os cambio/s, y deberá ir firmada y fechada por los autores. Los errores menores, como por ejemplo errores tipográficos, que se detecten tras haber terminado el informe, pueden indicarse directamente en el IFE cuando vayan acompañados de la firma o las iniciales de los autores, la fecha de la modificación y el motivo de la misma.

8. DOCUMENTACIÓN DEL ESTUDIO

8.1. Generalidades.

- 8.1.1. La documentación del estudio consiste en los registros individuales y colectivos que permiten evaluar la realización del estudio y la calidad de los datos producidos. El hecho de completar puntualmente la documentación del estudio, o de autenticar copias de la misma, en los lugares en los que trabajan el investigador y el patrocinador puede contribuir enormemente al éxito de la gestión de un estudio llevada a cabo por parte del investigador y del patrocinador.
- 8.1.2. Toda la documentación del estudio deberá guardarse durante el periodo de tiempo exigido por la autoridad regulatoria pertinente. Toda o parte de la documentación del estudio descrita en esta guía estará sujeta a un seguimiento por parte del patrocinador, y este deberá poder acceder a la misma. La documentación del estudio deberá ser auditada mediante los procedimientos de auditoría de calidad del patrocinador, coherentes con los principios de garantía de calidad reconocidos y aceptados. Cuando se lleve a cabo una auditoría de calidad, el auditor deberá preparar un informe para el patrocinador en el que se detalle el proceso de auditoría y que certifique que la auditoría ha sido realizada.
- 8.1.3. Toda o parte de la documentación del estudio descrita en esta guía podría ser inspeccionada, auditada y copiada por la autoridad regulatoria pertinente como parte del proceso necesario para confirmar la validez de la realización del estudio y de la integridad de los datos recogidos.
- 8.1.4. La autoridad regulatoria pertinente será quien determine cómo presentar la documentación del estudio.

8.2. Categorías de la documentación del estudio. La documentación del estudio incluye, aunque no exclusivamente:

- 8.2.1. El protocolo del estudio.** Esta documentación consiste en el protocolo original del estudio, todas las enmiendas al mismo y los registros de todas las desviaciones respecto al protocolo.
- 8.2.2. Los datos brutos.** Los datos brutos de un estudio en general consisten en distintas clases de datos. A continuación se proponen algunas clases y ejemplos de cada una de ellas.
- 8.2.2.1.** Registros relativos a los animales. Todos los datos pertinentes relativos a los animales del estudio, como los registros de compra, documentación de la exclusión, la inclusión y la eliminación tras la inclusión en el estudio, el consentimiento informado del propietario, la asignación a tratamiento, todas las observaciones registradas (incluidos los resultados de las pruebas analíticas realizadas con muestras biológicas), los formularios de recogida de datos, los eventos adversos, las observaciones sobre la salud de los animales, las pruebas de composición y de perfil nutricional del alimento de los animales y la forma de eliminación definitiva de los animales.
 - 8.2.2.2.** Registros del/los producto/s veterinario/s en fase de investigación y producto/s control. Todos los registros pertinentes del pedido, la recepción, el inventario, las pruebas, el empleo o administración (documentando la pauta de administración, con datos como la dosis, la frecuencia, la vía y la duración de la administración), la devolución y/o eliminación de la totalidad del/los producto/s veterinario/s en fase de investigación y producto/s control, incluido todo el alimento de los animales que contenga el/los producto/s veterinario/s en fase de investigación o producto/s control.
 - 8.2.2.3.** Registros de los contactos. Los registros de todos los contactos del monitor y del investigador (como visitas llamadas telefónicas, notas escritas en papel o por medios electrónicos) relativos al diseño, la realización, la documentación y la redacción del informe de un estudio.
 - 8.2.2.4.** Registros de las instalaciones y del equipo. Según corresponda, descripciones del lugar del estudio, como diagramas y fotografías, identificación y especificaciones del equipo, registros de la calibración y el mantenimiento del equipo, registros de las averías y reparaciones del equipo, registros meteorológicos y observaciones medioambientales.
- 8.2.3. Informes.** Los informes serán los siguientes:
- 8.2.3.1.** Informes de seguridad. Informes de eventos adversos.
 - 8.2.3.2.** Informe final del estudio.
 - 8.2.3.3.** Otros informes, como por ejemplo, estadísticos, analíticos o de laboratorio.
- 8.2.4. Procedimientos operativos estándar y material de referencia.** Son todos los materiales de referencia y los POE relativos a elementos clave del estudio.

8.3. Registro y manipulación de la documentación del estudio.

- 8.3.1.** Los datos brutos, tanto escritos a mano como electrónicos, deben ser atribuibles, originales, exactos, contemporáneos y legibles. Atribuibles significa que los datos brutos deben poder ser rastreados, por la firma (o iniciales) y la fecha, a la persona que ha observado y registrado los datos. Si los datos brutos han sido observados o registrados por más de una persona, este hecho deberá reflejarse en las entradas de los datos. En el caso de sistemas automáticos de recogida de datos, la/s persona/s responsables de la entrada directa de datos deberá/n registrar su/s nombre/s al lado de la fecha en el momento de entrar los datos. Originales y exactos significa que los datos brutos son las observaciones de primera mano. Contemporáneos significa que los datos brutos se registran en el momento de la observación. Y legibles significa que los datos brutos se pueden leer y que se registran con un medio permanente, como tinta, en el caso de los registros escritos, o bien con medios electrónicos que sean inalterables.
- 8.3.2.** Los datos brutos deberán guardarse de forma organizada y, cuando corresponda, deberán registrarse en un cuaderno de laboratorio o en formularios preestablecidos diseñados específicamente para el registro de observaciones determinadas. Los registros se rellenarán diligentemente con todos los datos, que se registrarán según exija el protocolo del estudio. Cuando estén justificadas otras observaciones, como por ejemplo información adicional a observaciones

previamente planificadas o la observación de acontecimientos imprevistos, estas observaciones también deberán registrarse.

- 8.3.3.** Siempre deberán constar las unidades empleadas para medir las observaciones, y la transformación de unidades siempre deberá indicarse y documentarse. Los valores de los análisis de laboratorio siempre deberán registrarse en una hoja de registro o adjuntarse a la misma. Deberán incluirse los valores normales de referencia para el laboratorio que analiza las muestras, si se dispone de ellos.
- 8.3.4.** Si una parte de los datos brutos tiene que copiarse o transcribirse para que sean legibles, deberá crearse una copia autenticada de dichos datos. Deberá explicarse por qué motivo se ha llevado a cabo la copia o transcripción, en un memorando fechado o en una anotación acreditativa fechada sobre el registro transcrito, firmada por la/s persona/s que han creado la copia o transcripción. En estos casos, los datos brutos copiados, la copia o transcripción de los datos brutos y el memorando deberán mantenerse juntos en la documentación del estudio.
- 8.3.5.** Toda corrección realizada en la documentación del estudio escrita a mano deberá realizarse trazando una línea recta que tache la entrada original. La entrada original, sin embargo, deberá seguir siendo legible. La/s persona/s que lleve/n a cabo la corrección deberá/n anotar su/s iniciales y la fecha en el momento en que la lleven a cabo, y deberán describir los motivos del cambio.
- 8.3.6.** De forma similar, si se entran datos directamente en un sistema informático, el registro electrónico se considerará el dato bruto. Un sistema informático deberá garantizar que los métodos de mantenimiento y almacenamiento de registros tengan capacidad para ofrecer un grado de confianza como mínimo igual al que proporcionan los sistemas en papel. Así, por ejemplo, cada entrada, incluidos los cambios, deberá realizarse bajo la firma electrónica de la persona que la lleve a cabo, y todos los cambios que se hagan en los datos guardados en medios electrónicos deberán mantenerse en un sistema auditable, con el fin de proteger la autenticidad y la integridad de los registros electrónicos.

8.4. Almacenamiento de la documentación del estudio.

- 8.4.1.** Toda la documentación del estudio deberá guardarse de tal manera que quede protegida del deterioro, la destrucción, la falsificación o el vandalismo, de acuerdo con el tipo de registros. El lugar de almacenamiento deberá permitir que la documentación pueda guardarse de forma ordenada y pueda retirarse fácilmente.
- 8.4.2.** La ubicación de la documentación del estudio, y de toda copia autenticada, deberá especificarse en el informe final del estudio.
- 8.4.3.** Toda documentación del estudio deberá guardarse durante el periodo de tiempo exigido por las autoridades regulatorias pertinentes a las que pueda presentarse o se haya presentado el estudio, como respaldo al registro del producto veterinario en fase de investigación.