

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

# PRINCIPIOS BPL EN LOS ESTUDIOS MULTICENTRICOS

**DOCUMENTO Nº 7**

Octubre 2003

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

## **SUMARIO**

- 1.- Introducción.
- 2.- Dirección y control de Estudios Multicéntricos.
  - 2.1.- Comunicación.
  - 2.2.- Dirección del estudio.
  - 2.3.- Funciones y responsabilidades.
    - 2.3.1.- Promotor.
    - 2.3.2.- Dirección del laboratorio.
    - 2.3.3.- Dirección del centro de ensayo.
    - 2.3.4.- Director de estudio.
    - 2.3.5.- Investigador principal.
    - 2.3.6.- Personal del estudio.
- 3.- Garantía de calidad.
  - 3.1.- Responsabilidades de garantía de calidad líder.
  - 3.2.- Responsabilidades de garantía de calidad de los centros de ensayo.
- 4.- Lista de estudios programados.
- 5.- Protocolo.
- 6.- Desarrollo del estudio.
  - 6.1.- Instalaciones.
  - 6.2.- Equipos.
  - 6.3.- Control y responsabilidades de los materiales de estudio.
- 7.- Informe de los resultados del estudio.
- 8.- Procedimientos normalizados de trabajo.
- 9.- Archivo y conservación de registros y materiales.

## **1.- INTRODUCCIÓN.**

Cada vez es más frecuente que los estudios no clínicos se realicen en más de un centro, que pueden estar radicados en diferentes comunidades autónomas o países.

Los principios BPL revisados y publicados en 1997 se refieren al papel del investigador principal en la dirección de los estudios multicéntricos.

Un estudio puede ser multicéntrico por diferentes causas. Un centro que desarrolla un estudio puede no tener la suficiente capacidad o experiencia necesaria para una actividad, que puede ser realizada en otro centro. El promotor puede decidir que una o más fases de un estudio sean realizadas en diferentes centros.

El objetivo de este documento es ofrecer una guía para la planificación, desarrollo, monitorización, registro, realización de informes y archivo de estudios no clínicos multicéntricos realizados bajo BPL y destinados a incluirse en el expediente de registro de medicamentos.

El hecho de que distintas actividades del estudio se realicen en diferentes centros conlleva que la planificación, comunicación y control tengan una gran importancia.

A pesar de que un estudio multicéntrico se desarrolle en más de un centro, incluyendo el laboratorio y todos los centros de ensayo, es un estudio único que debe desarrollarse bajo los principios BPL. Esto significa que deberá haber un único protocolo, un único director de estudio y un único informe final. Es esencial que en la planificación del estudio se contemple que la dirección y el personal de los centros de ensayo sean conscientes de que el trabajo que desarrollan es parte de un único estudio bajo el control del director del mismo y que no debe ser realizado como un estudio independiente.

Es imprescindible que en las primeras fases de la planificación se identifique inequívocamente el trabajo a desarrollar en cada uno de los centros de ensayo. Las diferentes partes implicadas deben acordar las medidas de control necesarias antes de que el protocolo sea aceptado.

Muchos de los problemas asociados con la realización de estos estudios se pueden prevenir mediante una clara asignación de responsabilidades y una clara comunicación entre todas las partes implicadas (promotor, dirección del laboratorio y de los centros de ensayo, director del estudio, los investigadores principales, garantía de calidad y el personal de cada centro de ensayo).

Las diferentes partes implicadas deben tener en cuenta que los estudios realizados en más de un país pueden añadir peculiaridades debidas a las diferentes culturas, idiomas y programas de monitorización de cumplimiento de BPL, y pueden solicitar la opinión de las autoridades nacionales.

## **2.- DIRECCION Y CONTROL DE ESTUDIOS MULTICENTRICOS.**

Estudio multicéntrico es aquél cuyas fases se realizan en más de un centro.

Fase es una actividad definida o conjunto de actividades del estudio.

La decisión de desarrollar un estudio multicéntrico debe ser considerada por el promotor, previa consulta con la dirección del laboratorio y, en su caso, con la dirección de los centros de ensayo. El desarrollo de un estudio en varios centros de ensayo incrementa su complejidad y las tareas de dirección, añadiendo riesgos a la integridad del estudio. Estos riesgos deben ser evaluados y, en lo posible, minimizados.

### **2.1. Comunicación.**

Para el éxito de un estudio multicéntrico es necesario que todas las partes implicadas sean conscientes de sus responsabilidades. Es de suma importancia que el promotor, la dirección del laboratorio, la dirección de cada centro de ensayo, el director del estudio, los investigadores principales, garantía de calidad y el personal del estudio tengan establecido el flujo de la información y el sistema de comunicación entre ellos; esto les permitirá una gestión adecuada de los acontecimientos imprevistos que puedan ocurrir.

El mecanismo de comunicación de la información del estudio entre las partes implicadas debe ser acordado y documentado previamente.

El director del estudio debe mantenerse informado del progreso del estudio en todos los centros de ensayo.

## **2.2. Dirección del estudio.**

El promotor encargará un estudio a un laboratorio. La dirección del laboratorio nombrará un director de estudio que no debe estar, necesariamente, en el centro en el que se realice la mayor parte del trabajo experimental. La decisión de qué fases del estudio se van a realizar en otros centros corresponderá a la dirección del laboratorio, consultando, si procede, con el director del estudio y el promotor.

Cuando el director de estudio no pueda ejercer sus funciones en los centros de ensayo por razones geográficas u organizativas, será preciso designar investigadores principales. Las causas para no poder ejercer sus funciones, incluyen, entre otras, el tiempo de desplazamiento, diferencias horarias o diferencias en la interpretación de los idiomas.

Las prioridades de los diferentes grupos implicados, los acuerdos comerciales o de confidencialidad, no deben impedir el intercambio de información necesaria para asegurar el adecuado desarrollo del estudio.

## **2.3. Funciones y responsabilidades.**

### 2.3.1. Promotor.

El promotor debe ser consciente de que todas las actividades que se realicen en cada centro de ensayo, así como el personal que participa en ellas, están sujetas al control del director del estudio, pudiendo incluir visitas de la dirección del laboratorio, del director del estudio y/o inspecciones de garantía de calidad líder.

Cuando el promotor y el director del estudio no pertenezcan a la misma organización, el promotor también deberá aprobar las modificaciones al protocolo.

### 2.3.2. Dirección del laboratorio.

La dirección del laboratorio seleccionará los centros de ensayo. Los aspectos a considerar, entre otros, incluyen la operatividad de la comunicación, acuerdos sobre garantía de calidad y la disponibilidad de equipos y personal adecuados.

La dirección del laboratorio designará como líder una unidad de garantía de calidad que asumirá la responsabilidad de todo el estudio; la dirección del laboratorio informará a las unidades de garantía de calidad de los centros de ensayo la identidad de la garantía de calidad líder.

La dirección del laboratorio debe asegurarse que se realizan las funciones de garantía de calidad en cada centro de ensayo, bien por sus propios medios o a través de la garantía de calidad líder.

Sólo podrá seleccionarse un centro de ensayo no incluido en el correspondiente programa nacional de verificación de cumplimiento de BPL, en casos excepcionales que deberán justificarse documentalmente. La dirección del laboratorio debe informar a la dirección de cada centro de ensayo que puede ser objeto de inspección por las autoridades competentes en control de cumplimiento de BPL del país en el que está domiciliado el laboratorio en caso de que no existan en el suyo.

La dirección del laboratorio debe aprobar el protocolo.

### 2.3.3. Dirección del centro de ensayo.

La dirección del centro de ensayo es responsable de la provisión de recursos y de la selección de un investigador principal cualificado. En caso de que sea necesario sustituir al investigador principal, la dirección del centro de ensayo designará un sustituto, de acuerdo con el promotor, el director del estudio y la dirección del laboratorio. Los detalles de la sustitución deberán ser comunicados al director de estudio con antelación suficiente para permitir la modificación del protocolo aprobado. El investigador principal sustituido debe valorar el grado de cumplimiento de los principios BPL del estudio hasta el momento de la sustitución.

#### 2.3.4. Director de estudio.

El director de estudio debe asegurarse que los centros de ensayo seleccionados son adecuados; esto puede implicar visitas a los centros de ensayo y reuniones con su personal.

El director de estudio debe aprobar el protocolo y sus modificaciones siendo responsable de asegurar que el personal es consciente de los requerimientos del estudio y debe poner a su disposición el protocolo y sus modificaciones.

El director de estudio debe establecer un sistema de comunicación adecuado entre él y cada investigador principal. Así debe verificar mediante pruebas operativas las comunicaciones telefónicas, de fax y de correo electrónico. Un factor a considerar son las diferencias horarias. El director de estudio debe estar en contacto directo con cada investigador principal, sin intermediarios, salvo casos inevitables, como por ejemplo la necesidad de traductores.

Durante la realización del estudio, el director de estudio debe estar fácilmente accesible a los investigadores principales, debiendo ser informado rápida y puntualmente de todas las desviaciones para su evaluación. El director del estudio debe coordinar y planificar la gestión de muestras, especímenes y datos entre los centros de ensayo, y asegurarse que los investigadores principales conocen los procedimientos necesarios.

Las comunicaciones de aspectos relativos al estudio, entre garantía de calidad del centro de ensayo, director del estudio e investigadores principales, deben estar documentadas.

El director del estudio debe asegurarse que el informe final incorpora todas las contribuciones de los investigadores principales y que dicho informe se somete a auditoría de garantía de calidad líder. Debe firmar y fechar el informe final, aceptando la responsabilidad sobre la validez de los datos y señalando en qué medida el estudio cumple los principios BPL.

Si el director de estudio considera que puede controlar directamente el trabajo que

se realice en un centro de ensayo sin necesidad de nombrar un investigador principal, deberá mantener un contacto directo con el personal que lleva a cabo la fase del estudio correspondiente. En el protocolo se debe identificar dicho personal.

#### 2.3.5. Investigador principal.

Cada investigador principal actúa en nombre del director de estudio en la fase delegada y es responsable de asegurar el cumplimiento de los principios BPL en la misma. Es esencial una buena relación de trabajo entre el director de estudio y el investigador principal.

Debe documentarse que el investigador principal acepta la realización de la fase delegada de acuerdo con el protocolo y los principios BPL; esto puede garantizarse a través de la firma del protocolo por el investigador principal, u otro documento.

Las desviaciones del protocolo o de los PNT relativas al estudio deben estar documentadas en el centro de ensayo, ser aceptadas por el investigador principal e informadas al director del estudio y admitidas por él, todo ello en un plazo adecuado.

El investigador principal debe suministrar al director de estudio la información necesaria para la preparación del informe final, incluyendo la confirmación de cumplimiento de BPL de la fase delegada.

El investigador principal debe asegurarse que los datos primarios y especímenes de la fase delegada han sido transferidos al director de estudio o, en su caso, han sido archivados de acuerdo con el protocolo. Si no se transfieren al director del estudio, deberá informar a éste cuando y donde han sido archivados. Durante el estudio el investigador principal no podrá eliminar especímenes sin autorización previa y por escrito del director de estudio.

#### 2.3.6. Personal del estudio.

Los principios BPL establecen el mantenimiento de un registro de titulaciones, capacitaciones y descripción del puesto de trabajo para cada profesional y técnico implicado en la realización del estudio, incluido el personal temporal, que

demuestren su capacidad para llevar a cabo las tareas asignadas. Cuando sea necesario que el personal siga PNT de otro centro de ensayo, se deberá documentar la capacitación adicional.

Puede haber centros en los que temporalmente se emplee personal para realizar actividades del estudio. Si estas personas han generado o registrado datos primarios, o si han llevado a cabo actividades relevantes en la realización del estudio, deben mantenerse registros de titulaciones y capacitaciones, así como descripción del puesto de trabajo. Si este personal ha llevado a cabo actividades rutinarias, como mantenimiento de animales, bajo la supervisión de una persona cualificada, dichos registros no son necesarios.

### **3.- GARANTÍA DE CALIDAD.**

En un estudio multicéntrico las actividades de garantía de calidad deben ser cuidadosamente planificadas y organizadas para asegurar el total cumplimiento de BPL. Debido a la existencia de más de un centro de ensayo, pueden surgir problemas con diferentes organizaciones de dirección y programas de garantía de calidad.

#### **3.1. Responsabilidades de garantía de calidad líder.**

Garantía de calidad líder debe coordinarse con garantía de calidad de cada centro de ensayo a fin de garantizar un adecuado alcance de las inspecciones a lo largo del estudio.

Debe prestarse particular atención a la comunicación entre los centros. Antes del inicio de los trabajos experimentales, deben establecerse y documentarse las responsabilidades de garantía de calidad de cada centro de ensayo.

Garantía de calidad líder verificará el protocolo y auditará el informe final para comprobar el cumplimiento de los principios BPL. Garantía de calidad líder debe verificar que las contribuciones del investigador principal han sido debidamente incorporadas al informe final. Garantía de calidad líder asegurará que la declaración

de garantía de calidad se realiza en relación con el trabajo llevado a cabo por el laboratorio, incluyendo o haciendo referencia a las declaraciones de garantía de calidad de todos los centros de ensayo.

### **3.2. Responsabilidades de garantía de calidad de los centros de ensayo.**

Normalmente cada centro de ensayo es responsable de asegurar que la fase del estudio que se realiza en su centro tiene una garantía de calidad apropiada. Garantía de calidad de cada centro de ensayo, debe revisar las partes del protocolo que se realizarán en su centro; asimismo debe mantener copia aprobada del protocolo y de sus modificaciones y, en su caso, del documento de aceptación de la fase delegada.

Garantía de calidad de cada centro de ensayo inspeccionará los trabajos de la fase delegada, así como las instalaciones, con sus propios PNT, salvo que garantía de calidad líder requiera la aplicación de otros PNT. Asimismo remitirá rápidamente el informe de cada inspección al investigador principal, a la dirección del centro de ensayo, al director de estudio, a la dirección del laboratorio y a garantía de calidad líder, bien a través del investigador principal o de garantía de calidad líder. El seguimiento de las acciones correctoras será remitido al director del estudio y a garantía de calidad líder.

Garantía de calidad del centro de ensayo deberá examinar las contribuciones del investigador principal al estudio de acuerdo con los PNT utilizados y emitirá una declaración de sus actividades.

### **4.- LISTA DE ESTUDIOS PROGRAMADOS.**

Un estudio multicéntrico, en el que hayan sido designados uno ó más investigadores principales, debe figurar en la lista de estudios programados de todos los centros implicados. Será responsabilidad de la dirección del laboratorio y de la dirección de cada centro de ensayo que esto se cumpla.

Cada estudio multicéntrico debe tener una identificación única que debe figurar en la

lista de estudios programados del laboratorio y de cada centro de ensayo. Si fuera necesaria una identificación propia del centro, se hará referencia a la misma en su lista de estudios programados a fin de asegurar que la trazabilidad quede garantizada. El director de estudio deberá estar identificado en la lista de estudios programados y en la lista de estudios programados de cada centro figurarán los investigadores principales correspondientes.

En la lista de estudios programados de cada centro, deben figurar las fechas de comienzo y finalización de las fases del estudio de las que son responsables.

## **5.- PROTOCOLO.**

Para cada estudio multicéntrico se emitirá un único protocolo, en el que deben estar claramente identificados los nombres y direcciones de todos los centros implicados

El protocolo deberá incluir el nombre y dirección de cada investigador principal y la fase del estudio que le es delegada.

En el protocolo se debe especificar la forma en que los datos generados en los distintos centros se remitirán al director de estudio para inclusión en el informe final.

En el protocolo deberán figurar las ubicaciones en las que serán conservados los datos primarios, muestras de productos de ensayo y de referencia y especímenes generados en los diferentes centros.

Es recomendable que un borrador del protocolo esté a disposición de los investigadores principales, para su estudio y valoración del trabajo que les ha sido asignado, pudiendo así efectuar consideraciones técnicas al protocolo.

El protocolo normalmente estará escrito en un único idioma, generalmente el del director de estudio. En estudios multinacionales puede ser necesario que el protocolo se edite en más de un idioma, en cuyo caso deberá indicarse en el protocolo original las traducciones previstas. En todas las traducciones del protocolo se indicará el idioma original. Deberá existir un mecanismo para verificar la exactitud

e integridad de la traducción del protocolo. La responsabilidad de exactitud de la traducción puede ser delegada por el director de estudio a un traductor, debiendo documentarse.

## **6.- DESARROLLO DEL ESTUDIO.**

### **6.1. Instalaciones.**

Es posible que en los centros de ensayo no exista personal a tiempo completo durante la jornada laboral. En estos casos, puede ser necesario adoptar medidas adicionales para garantizar la seguridad física del producto de ensayo, los especímenes y los datos.

Cuando sea necesaria la transferencia de datos o de cualquier material entre centros de ensayo, se deben establecer mecanismos para garantizar su integridad. Se deben tener especiales precauciones en la transferencia de datos electrónicos (correo electrónico, internet, etc.).

### **6.2. Equipos.**

Los equipos utilizados en un estudio deben ser adecuados para el uso previsto y deben existir registros de las operaciones de mantenimiento y de calibración de los equipos. Es posible que algunos equipos no tengan registros de las operaciones de limpieza, mantenimiento, calibración e inspección periódica. En estos casos, debe adjuntarse información específica, dentro de los datos primarios del estudio, que permita demostrar que los equipos utilizados eran adecuados para el uso previsto. Situaciones de este tipo se pueden presentar en los equipos no propios o de alquiler.

### **6.3. Control y responsabilidades de los materiales del estudio.**

Deben establecerse procedimientos que garanticen la entrega de los materiales del estudio a los centros de ensayo en el plazo establecido. Es esencial el mantenimiento de la integridad y la estabilidad durante el transporte, por lo que la cadena de custodia y la utilización de medios de transporte de confianza son

aspectos críticos. Deben establecerse procedimientos de transporte, distribución y recepción con responsabilidades claramente definidos.

Cada envío de materiales del estudio debe tener la documentación necesaria para satisfacer cualquier requisito legal, aduanero, sanitario o de seguridad. Esta documentación debe facilitar la información relevante suficiente que permita garantizar que el producto es adecuado para el uso previsto a la llegada al centro de ensayo. Estos aspectos deben resolverse antes de cualquier envío.

Cuando en el mismo envío se incluyen materiales de varios estudios, debe existir una clara separación y una identificación adecuada a fin de evitar confusiones y cualquier riesgo de contaminación cruzada.

Si los materiales transportados pueden alterarse por las condiciones ambientales durante el transporte, deberán establecerse procedimientos para preservar su integridad, que deben incluir la monitorización de las condiciones ambientales durante el transporte o garantía equivalente.

Debe prestarse especial atención al almacenamiento, retorno y eliminación de los excedentes de productos de ensayo y de referencia utilizados en cada centro de ensayo.

## **7.- INFORME DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO.**

Para cada estudio multicéntrico, debe emitirse un único informe final, que debe incluir los datos y resultados de todas las fases del estudio. Existe la posibilidad de que cada investigador principal elabore un informe, fechado y firmado, de la fase del estudio que le fue delegada, para su incorporación al informe final del estudio. Dicho informe debe contener información que permita poner de manifiesto que durante el desarrollo del estudio en el centro de ensayo se ha aplicado un programa de garantía de calidad, y además deberá contener los comentarios que permitan al director del estudio la redacción de un informe final que cubra todo el estudio. También existe la posibilidad de que el investigador principal transfiera los datos primarios al director de estudio, que debe asegurar su incorporación en el informe

final. En cualquier caso, el informe final debe identificar los investigadores principales y las fases del estudio que les fueron delegadas.

Los investigadores principales deben indicar el cumplimiento de BPL de las fases del estudio delegadas, y aportar una declaración de las inspecciones de garantía de calidad del centro de ensayo relacionadas con este estudio. Esta información puede incorporarse directamente en el informe final, o puede extraerse, debidamente referenciada, la información necesaria e incluirla en la declaración de cumplimiento de BPL del director de estudio y en la declaración de garantía de calidad del informe final.

Si un investigador principal prepara un informe, éste debe seguir el mismo proceso y requisitos aplicables al informe final.

El director de estudio debe firmar y fechar el informe final, aceptando la responsabilidad sobre la validez de los datos. Debe indicarse la medida en que el estudio cumple los principios de BPL, haciendo referencia a la legislación específica aplicable. Esta declaración de cumplimiento debe cubrir todas las fases del estudio y ser coherente con la información de la declaración de cada investigador principal. En el informe final debe mencionarse cualquier centro de ensayo que no cumpla los principios de BPL.

El informe final debe identificar el lugar donde se archivarán el protocolo, las muestras del producto de ensayo y de referencia, los especímenes, los datos primarios y el informe final. Los informes de los investigadores principales, en su caso, deben contener información sobre el archivo y conservación de los materiales de los que son responsables.

Sólo el director de estudio puede hacer modificaciones del informe final. Cuando sea necesario hacer una modificación y esta se refiera a una fase del estudio realizada en un centro de ensayo, el director de estudio deberá contactar con el investigador principal para acordar las acciones correctoras apropiadas. Dichas acciones correctoras deberán estar completamente documentadas.

## **8.- PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE TRABAJO.**

Los principios BPL requieren que se establezcan y cumplan procedimientos normalizados de trabajo (PNT) apropiados y técnicamente validos. En los estudios multicéntricos deberán existir, además, PNT que cubran los siguientes aspectos:

- Selección y monitorización de centros de ensayo.
- Elección y sustitución de investigadores principales.
- Transferencia de datos, especímenes y muestras entre los diferentes centros de ensayo.
- Verificación y aprobación de las traducciones a diferentes idiomas de la documentación relevante, si procede.
- Procedimientos para almacenamiento, devolución o eliminación de los productos de ensayo o de referencia empleados en los centros de ensayo.

Los principios BPL exigen que los PNT estén disponibles para el personal que esté desarrollando las actividades, independientemente de donde esté realizando el trabajo.

Cuando el director de estudio exija que se sigan PNT diferentes a los del centro de ensayo, esta exigencia debe ser incluida en el protocolo. El investigador principal es responsable de asegurar que el personal del centro de ensayo conoce y comprende los PNT a seguir y que tiene acceso a la documentación apropiada.

Cuando el personal de un centro de ensayo deba seguir PNT proporcionados por el laboratorio, es necesario que la dirección del centro de ensayo lo acepte por escrito.

Cuando los PNT de un laboratorio se estén utilizando en un centro de ensayo, la dirección del laboratorio debe asegurarse que las revisiones de los mismos que se produzcan durante el desarrollo del estudio se remitan al centro de ensayo y que las versiones obsoletas sean retiradas, si bien garantía de calidad del centro de ensayo deberá tener acceso a las versiones obsoletas, o bien conservar copia. El investigador principal debe asegurarse que todo el personal del centro de ensayo está enterado de las revisiones y solo tiene acceso a la versión actualizada.

Cuando los PNT de un laboratorio se estén usando en varios centros de ensayo,

puede ser necesario traducirlos a otros idiomas. En este caso es necesario que cada una de las traducciones sea comprobada para asegurar que las instrucciones y el significado en cada una de los idiomas es idéntico.

## **9.- ARCHIVO Y CONSERVACION DE REGISTROS Y MATERIALES.**

Durante el desarrollo de un estudio multicéntrico debe prestarse atención al almacenamiento temporal de los registros y materiales. Cuando los datos se almacenen fuera del laboratorio, debe asegurarse la capacidad de los centros de ensayo para recuperar los datos cuando sean requeridos.

Los registros y materiales deben ser archivados y conservados de modo que se cumplan los principios BPL. Cuando el sistema de archivo de un centro de ensayo no satisfaga los requerimientos de los principios BPL, los registros y los materiales deberán ser transferidos a un archivo que los cumpla, quedando constancia documental.

La dirección de cada centro de ensayo debe asegurarse que existen registros disponibles que demuestren la participación del centro en el estudio, que como mínimo comprenderán:

- Protocolo y modificaciones.
- Documento de aceptación de la fase delegada.
- Información de materiales y documentación generados en el centro de ensayo y remitidos al director del estudio, con acuse de recibo.
- Copia del informe de resultados de la fase delegada, o copia de los resultados remitidos al director de estudio.
- Actividades de garantía de calidad del centro de ensayo relativas al estudio.

Cualquier destrucción de materiales o documentación debe quedar documentada y contará con la aprobación por escrito del promotor.