

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

DIRECTOR DEL ESTUDIO EN BUENAS PRACTICAS DE LABORATORIO

DOCUMENTO N° 3

2ª Versión

Noviembre 2001

AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO

SUMARIO

- 1.- Introducción.
- 2.- La función del director del estudio.
- 3.- Responsabilidades de la dirección del laboratorio respecto al director del estudio.
 - 3.1. Nombramiento.
 - 3.2. Formación.
- 4.- Responsabilidades en la realización del estudio.
 - 4.1. Iniciación del estudio.
 - 4.2. Desarrollo del estudio.
 - 4.3. Informe final.
 - 4.4. Archivos.
 - 4.5. Subcontratación.
- 5.- Modificaciones y desviaciones al protocolo.
 - 5.1. Modificaciones al Protocolo.
 - 5.2. Desviaciones del Protocolo.
- 6.- Titulación del director del estudio.
- 7.- Relación del director del estudio con garantía de calidad.
- 8.- Sustitución del director del estudio.

1.- INTRODUCCIÓN.

Los principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), publicados por la OCDE, y recogidos en los Reales Decretos 822/1993, de 28 de mayo¹ y 2043/1994, de 14 de octubre², establecen que para la realización de un estudio llevado a cabo con dichos principios, debe de existir una persona responsable del mismo. Dicha persona recibe el nombre de director del estudio.

En el presente documento, se indican recomendaciones para el ejercicio de las funciones del director del estudio, cuyo cumplimiento, aseguraría al mismo el desarrollo de sus actividades de acuerdo con los principios de las mencionadas prácticas.

De acuerdo con los principios de las buenas prácticas de laboratorio, se define como director del estudio a la *persona responsable de la realización global del estudio no clínico sobre seguridad sanitaria o medioambiental*.

Es responsabilidad de la dirección del laboratorio *asegurar que, antes del inicio de cada estudio, el director del laboratorio nombra un director de estudio con la titulación, capacitación y experiencia apropiadas. La sustitución de un director de estudio deberá hacerse según procedimientos establecidos, y documentarse de forma adecuada (Anexo. Sección II.1.1.B.g). Así mismo, debe asegurar que en caso de estudios multicéntricos, si es necesario, se designe un investigador principal con la titulación, capacitación y experiencia apropiadas para supervisar la fase o fases del estudio delegadas. La sustitución de un investigador principal deberá hacerse según procedimientos establecidos, y documentarse de forma adecuada (Anexo. Sección II.1.1.B.h). Debe asegurar que el director del estudio aprueba por escrito el protocolo (Anexo. Sección II.1.1.B.i). Debe, asegurar que el director del estudio ha puesto el protocolo aprobado a disposición del personal de garantía de calidad (Anexo. Sección II.1.1.B.j).*

En la sección II.1.2 del anexo, se enumeran las siguientes responsabilidades del director del estudio:

¹ Modificado por Real Decreto 1369/2000, de 19 de julio, sustituyendo su Anexo.

² Adaptado el progreso técnico por la Orden de 14 de abril de 2000

A) *El director del estudio es quien centraliza el control del estudio y a él corresponde la responsabilidad global de la realización del estudio y de su informe final.*

B) *Las responsabilidades del director del estudio incluyen las siguientes funciones, sin limitarse necesariamente a ellas:*

- *aprobar el protocolo del estudio y toda modificación que se haga al mismo, firmándola y fechándola.*
- *asegurar que el personal de garantía de calidad disponga a tiempo de una copia del protocolo y de toda modificación producida, manteniendo durante la realización del estudio una comunicación efectiva con el personal de garantía de calidad en función de las necesidades.*
- *asegurar que el protocolo, modificaciones y procedimientos normalizados de trabajo están disponibles para el personal del estudio.*
- *asegurar, en un estudio multicéntrico, que el protocolo y el informe final identifican y definen el papel de cada investigador principal, laboratorio y centro de ensayo participante en la realización del estudio.*
- *asegurar que se siguen los procedimientos especificados en el protocolo; evaluar y documentar las repercusiones de las desviaciones del protocolo sobre la calidad e integridad del estudio; tomando, en caso necesario, las acciones correctoras necesarias, y admitir las desviaciones que se produzcan durante la realización del estudio respecto a los procedimientos normalizados de trabajo.*
- *asegurar que todos los datos primarios generados se documentan y registran íntegramente.*
- *asegurar que se han validado los sistemas informatizados utilizados en el estudio.*
- *firmar y fechar el informe final, aceptando la responsabilidad sobre la validez de los datos y señalar en qué medida el estudio cumple los principios de buenas practicas de laboratorio.*
- *asegurar que tras la finalización del estudio, (incluso en caso de interrupción) son archivados: el protocolo, el informe final, los datos primarios y el material de soporte.*

Otros requerimientos relacionados con el director del estudio y que están mencionados en el anexo, son:

- Dentro de las responsabilidades del personal de garantía de calidad está la de *informar rápidamente por escrito de los resultados de cada inspección a la dirección del laboratorio y al director del estudio, así como, cuando proceda, al investigador o investigadores principales y sus respectivas direcciones del centro* (Anexo. Sección II.2.1.e).
- *Las desviaciones de los procedimientos normalizados de trabajo relacionadas con el estudio deberán documentarse y ser admitidas por el director del estudio y, en su caso, el investigador principal.* (Sección II.7.3).
- *Cada estudio debe contar con un protocolo escrito previo a su iniciación. El protocolo deberá ser aprobado y fechado por el director del estudio.... El protocolo deberá ser también aprobado por la dirección del laboratorio y el promotor* (Sección II.8.1.A).
- *Las modificaciones al protocolo deberán justificarse y ser aprobadas y fechadas por el director del estudio, y mantenerse en todo momento junto al protocolo* (Sección II.8.1.B.a).
- *Las desviaciones del protocolo deberán ser descritas, justificadas, reconocidas y fechadas en su momento por el director del estudio y/o el investigador principal y mantenerse en todo momento junto a los datos primarios del estudio* (Sección II.8.1.B.b).
- El protocolo deberá contener, *nombre y dirección del director del estudio* (Sección II.8.2.B.c).
- *El informe final deberá ser firmado y fechado por el director del estudio a objeto de indicar su aceptación de la responsabilidad de la validez de los datos. Deberá mencionarse la medida en que el estudio cumple los principios de buenas prácticas de laboratorio* (Sección II.9.1.C).
- *Toda corrección o adición a un informe final deberá hacerse en forma de modificación. Las modificaciones deberán especificar claramente la razón de las correcciones o adiciones y deberán ser firmadas y fechadas por el director del estudio.* (Sección II.9.1.D).
- El informe final deberá contener, *nombre y dirección del director del estudio* (Sección II.9.2.B.c).

2.- LA FUNCION DEL DIRECTOR DEL ESTUDIO.

El director de estudio es quien centraliza el control del estudio y le corresponde la responsabilidad global de su realización e informe final, obligaciones que no puede delegar. En los estudios multicéntricos la responsabilidad del director del estudio incluye la función de asegurar que el protocolo y el informe final identifican y definen el papel de cada investigador principal, laboratorio y centro de ensayo participante en la realización del estudio.

El director del estudio debe asegurarse que los aspectos científico, administrativo y legales del estudio están controlados y cumple esta función coordinando la participación de dirección del laboratorio, personal científico y técnico y garantía de calidad. En estudios multicéntricos en los que participen más de un centro de ensayo, y el director del estudio no pueda realizar una supervisión directamente, ésta puede llevarse a cabo por el investigador principal.

Desde un punto de vista científico, las responsabilidades del director del estudio incluyen la aprobación del protocolo del estudio y toda modificación que se haga del mismo, firmándola y fechándola, así como la supervisión de la recogida, análisis y presentación de datos. El director del estudio es responsable de elaborar y/o revisar las conclusiones del estudio, y debe evaluarlas.

El director del estudio debe coordinar a los investigadores principales y a todo el personal implicado, manteniéndose informado de los datos y resultados obtenidos durante el estudio y recibiendo y evaluando sus respectivos informes individuales para incluirlos en el informe final del estudio.

El director del estudio debe requerir y coordinar los recursos proporcionados por la dirección del laboratorio, tales como personal, equipo e instalaciones, para asegurar que son adecuados y están disponibles como se proyectó para la correcta realización del estudio.

El director del estudio es responsable de asegurar que el estudio se lleva a cabo de acuerdo con los principios de BPL, debiendo firmar y fechar el informe final,

aceptando la responsabilidad sobre la validez de los datos y señalar en que medida el estudio cumple los principios de BPL.

3.- RESPONSABILIDADES DE LA DIRECCIÓN DEL LABORATORIO RESPECTO AL DIRECTOR DEL ESTUDIO.

La dirección del laboratorio es responsable de asegurar que el laboratorio trabaja de acuerdo con los principios de las BPL. Esta responsabilidad incluye la disponibilidad de suficiente personal cualificado, locales apropiados, equipos y materiales para poder realizar el estudio adecuadamente.

3.1. Nombramiento.

La dirección del laboratorio deberá asegurar que antes del inicio de cada estudio, se nombra un director de estudio con la titulación, capacitación y experiencia apropiadas. La sustitución de un director de estudio debe hacerse según procedimientos establecidos y documentarse de forma adecuada. En el caso de estudios multicéntricos, la dirección del laboratorio deberá asegurarse que se designa un investigador principal con la titulación, capacitación y experiencia apropiadas para supervisar la fase o fases del estudio delegadas. La sustitución de un investigador principal deberá hacerse según procedimientos establecidos, y documentarse de forma adecuada. Se considera conveniente la existencia de un documento que defina los criterios adoptados para seleccionar y nombrar a los mismos.

Cuando la dirección nombre un director de estudio, debería valorar las cargas de trabajo habituales o previstas de esa persona. Para evaluar éstas se puede utilizar la lista de estudios programados.

3.2. Formación.

La dirección del laboratorio debe asegurar que existe documentación de la formación de los directores de estudios en todos los aspectos de su trabajo.

Un programa de formación debería asegurar que los directores de estudios tienen un profundo y completo conocimiento de los principios de BPL y un adecuado conocimiento de los procedimientos de laboratorio. Este puede incluir conocimiento de otras guías y regulaciones pertinentes, ejemplo monografías de la OCDE, reglamentación sobre animales de laboratorio, etc.

La formación puede obtenerse mediante experiencia laboral bajo la supervisión de personal competente. Períodos de observación o experiencia laboral en cada disciplina implicada en un estudio pueden proporcionar una comprensión básica útil de aspectos prácticos y principios científicos relevantes.

Asistencia a seminarios y cursos internos y/o externos, ser miembro de asociaciones profesionales y acceder a bibliografía adecuada pueden permitir a los directores de estudio mantener un conocimiento actualizado de los campos científicos en desarrollo.

El desarrollo profesional debería ser continuo y estar sujeto a revisión periódica. Toda formación deberá estar documentada.

4.- RESPONSABILIDADES EN LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO.

Es responsabilidad de la dirección del laboratorio asegurar que se ha elaborado el Protocolo antes del comienzo del estudio y que el director de estudio lo aprueba.

El director del estudio debe asegurar que el protocolo contiene toda la información necesaria y cumple los requerimientos de los principios de las buenas prácticas de laboratorio.

4.1. Inicio del estudio.

Antes del inicio del estudio, el director del estudio tiene que aprobar mediante fecha y firma el protocolo del mismo. Este documento deberá definir claramente los objetivos y contener la descripción completa del estudio y como se va a llevar a cabo.

Para un estudio multicéntrico el protocolo deberá identificar y definir el papel de/los investigador/es principal/es y centros de ensayo involucrados en la realización del estudio.

Antes de la fecha de inicio del estudio, el director del mismo deberá poner a disposición del personal de garantía de calidad el protocolo, para que verifique que contiene toda la información requerida para el cumplimiento de los principios BPL.

El director del estudio deberá asegurarse que la dirección del laboratorio:

- Ha destinado recursos materiales y humanos adecuados para su realización.
- Ha establecido procedimientos para asegurar que el personal involucrado en el desarrollo del estudio está debidamente entrenado para realizar las tareas encomendadas.
- Ha establecido sistemas documentados que muestren que el equipo o equipos que serán usados durante el desarrollo del estudio, han sido debidamente calibrados y contarán con el mantenimiento oportuno.
- Ha establecido procedimientos que aseguren que los sistemas informatizados son los adecuados para el propósito previsto y están validados, se utilizan y mantienen de conformidad con los principios de BPL.

El director del estudio también asegurará que:

- Antes de la fecha de comienzo experimental del estudio, el protocolo está disponible a todo el personal y se entrega copia a la garantía de calidad.
- Existen PNT y/o documentación de métodos adecuados para la realización del estudio.
- Han sido tomadas las medidas adecuadas para asegurar el correcto suministro de los sistemas experimentales y materiales a fin de cumplir las especificaciones del protocolo.

Es recomendable que antes de comenzar un estudio, el director del mismo tenga una reunión con los responsables técnicos y el personal que participa en el estudio. Dicha reunión tiene como fin el asegurar que todos son conscientes de los objetivos del estudio y de los plazos en que los trabajos necesitan ser realizados.

4.2. Desarrollo del estudio.

El director del estudio tiene la responsabilidad de la dirección global del estudio y debería asegurar que se siguen los procedimientos establecidos en el protocolo y que éste y sus modificaciones así como los procedimientos normalizados de trabajo están disponibles para el personal que participa en el estudio y que se documentan completamente todos los datos generados durante el mismo.

El director del estudio podrá delegar responsabilidades técnicas específicas en personal competente y dicha delegación ha de estar aprobada y documentada.

La implicación del director del estudio, durante el desarrollo del mismo, deberá incluir la revisión de los procedimientos aplicados y de los datos, incluyendo los generados por ordenador para asegurar que se siguen los procedimientos especificados en el protocolo.

Todas las decisiones que puedan afectar a la integridad del estudio, deben ser aprobadas en último término por el director del estudio. Éste se mantendrá al corriente del avance del mismo mediante el mantenimiento de una comunicación eficaz con todo el personal científico, técnico y administrativo involucrado en el estudio y en estudios multicéntricos con el /los investigador/es principal/es.

El director del estudio deberá asegurar que todos los datos generados han sido obtenidos de acuerdo con los principios de buenas prácticas de laboratorio y que los sistemas informáticos son apropiados y están validados para los objetivos propuestos.

En los estudios multicéntricos debe existir una clara comunicación y relación entre el director del estudio y los investigadores principales.

4.3. Informe final.

El informe final de un estudio debe ser un documento de carácter científico, que incluya, sin limitarse a ella, toda la información referente a identificación del estudio, de los productos de ensayo y de referencia, información referente al promotor y

laboratorio, centro de ensayo, director del estudio, investigador principal, científicos participantes, fechas de inicio y finalización, declaración de garantía de calidad, descripción de los materiales y métodos de ensayo, referencia a las guías empleadas, así como los resultados y lugar donde se archivarán el protocolo, las muestras de productos de ensayo y de referencia, los especímenes, los datos primarios y el informe final.

El director del estudio es responsable de la incorporación de toda la información relevante que asegure que el informe final refleja completa y fielmente los datos primarios generados durante el estudio.

El director del estudio se asegurará que el informe final contiene la declaración de garantía de calidad y que cualquier desviación relevante al protocolo, está incluida en dicho informe. Para ello, garantía de calidad debe disponer de una copia del informe final y de todos los datos primarios para realizar la auditoría de dicho informe, emitiendo y firmando la declaración tal y como se determina en los principios de buenas practicas de laboratorio.

Una vez que el informe haya sido auditado por garantía de calidad y el director del estudio tiene la seguridad de que es una reproducción completa, verdadera y precisa del estudio, deberá firmar y fechar el informe final indicando en que medida el estudio se ha llevado a cabo de conformidad con los principios de BPL e indicar su aceptación de la responsabilidad de la validez de los datos. Los informes de los investigadores principales o de los científicos participantes en el estudio deberán ir firmados y fechados por ellos mismos.

Cualquier corrección o adición al informe final debe hacerse en forma de modificación. Estas modificaciones deberán especificar claramente la razón de las correcciones y adiciones y serán fechadas y firmadas por el director del estudio. El cambio de formato del informe final para cumplir con los requisitos de presentación de un registro nacional o de una autoridad reguladora no constituirá una corrección, adicción o modificación al informe final.

Todas las modificaciones deben ser sometidas a auditoría por garantía de calidad de la misma manera que el informe final, y deberán ser archivadas junto al mismo.

4.4. Archivos.

El informe final deberá indicar el lugar donde se van a almacenar las muestras de productos de ensayo y de referencia, los especímenes, los datos primarios, el protocolo del estudio, el propio informe final.

Una vez finalizado el estudio, el director del mismo es responsable de asegurar que el protocolo, el informe final, los datos primarios y el material de soporte se archivarán según el PNT establecido pasando la responsabilidad sobre los mismos a la dirección del laboratorio.

4.5. Subcontratación.

El director del estudio y el personal de garantía de calidad deben conocer el grado de conformidad con BPL de todo laboratorio externo al que se subcontraten partes de un estudio. El director del estudio debe indicar en el informe final si un laboratorio subcontratado no cumple BPL.

5.- MODIFICACIONES Y DESVIACIONES AL PROTOCOLO.

5.1. Modificaciones al Protocolo.

Se deberá redactar una modificación al protocolo para documentar cualquier cambio planeado en el diseño del estudio antes de que suceda una vez iniciado el estudio. Dicho cambio puede ser resultado de acontecimientos inesperados durante el estudio que requieran acciones significativas. Las modificaciones deberán indicar la razón del cambio, y secuencialmente deberán ser numeradas, fechadas, firmadas y distribuidas por el director del estudio a todos los receptores del protocolo adjuntándose a éste.

5.2. Desviaciones del Protocolo.

Se produce una desviación cuando se realiza alguna actividad relacionada con el estudio sin ajustarse totalmente a las previsiones establecidas en el protocolo o PNT que sean de aplicación, o cuando sucede un hecho inesperado no previsto en el protocolo después de la fecha de iniciación del estudio. Las desviaciones al protocolo deberán ser descritas, justificadas, reconocidas y fechadas en su momento por el director del estudio y/o el investigador principal y mantenerse en todo momento junto a los datos primarios del estudio. Tales anotaciones pueden ser recogidas por otro personal implicado en el estudio, pero deben ser descritas, justificadas y fechadas con la mayor brevedad por el director de estudio y/o investigador/es principal/es y guardadas con los datos primarios del estudio. El director del estudio deberá considerar si consulta, o no, con otros científicos para determinar el impacto sobre el estudio de toda esta información, y deberá comentar las desviaciones relevantes en el informe final.

Las desviaciones que supongan variaciones que permanezcan durante el desarrollo futuro del estudio, después de la fecha de la desviación podrán ser consideradas como modificaciones. Así por ejemplo, variaciones de personal, aparatos o equipos incorporados en un momento del estudio, pueden entrar en esta categoría.

La descripción de estas desviaciones y, en su caso, las acciones realizadas en su momento, deben incluirse como antecedentes de la modificación al protocolo.

6.- TITULACION DEL DIRECTOR DEL ESTUDIO.

La titulación necesaria para ser director del estudio dependerá de la naturaleza de cada estudio particular. El establecimiento de criterios es responsabilidad de la dirección del laboratorio. Además, la dirección del laboratorio tiene la responsabilidad de seleccionar, controlar y apoyar al director del estudio para asegurar que todos los estudios se llevan a cabo de conformidad con los principios de las buenas prácticas de laboratorio.

7.- RELACIONES CON GARANTÍA DE CALIDAD.

Garantía de calidad es responsable de realizar, de forma independiente, las inspecciones y auditorías de las instalaciones, de los procedimientos y de los estudios. El objetivo principal del personal de garantía de calidad y del director del estudio es asegurar que los estudios son realizados y documentados siguiendo los principios de BPL.

Es responsabilidad del personal de garantía de calidad verificar que el protocolo de estudio contiene la información requerida para el cumplimiento de los principios de BPL para ello es necesaria la existencia de comunicación entre el director del estudio y garantía de calidad en todas las fases del desarrollo del estudio.

Esta comunicación se iniciará con la revisión y aprobación del protocolo, continuará durante la realización del estudio mediante los informes de las inspecciones que lleve a cabo garantía de calidad y finalizará con la auditoría del informe final. Asimismo sería aconsejable que garantía de calidad participe en la redacción y/o revisión de los PNT.

8.- SUSTITUCIÓN DEL DIRECTOR DEL ESTUDIO.

El director del estudio tiene la responsabilidad de la realización global del estudio y tiene que asegurar que los principios de BPL se cumplen completamente en cada fase del mismo, que se sigue fielmente el protocolo y que están completamente documentadas todas las observaciones. Esta responsabilidad sólo se puede cumplir si el director del estudio está presente durante el mismo. En la práctica esto no siempre es posible y pueden producirse ausencias que podrían hacer necesaria una sustitución. Mientras no se definan en los principios de BPL las circunstancias bajo las que se debería sustituir a un director del estudio, se debería indicar esta posibilidad en los PNT del laboratorio. Estos PNT deberían indicar también los procedimientos y la documentación necesarios para sustituir al director del estudio.

La decisión para sustituir o delegar temporalmente es responsabilidad de la dirección del laboratorio. Todas estas decisiones deberán estar justificadas, documentadas y autorizadas por la dirección del laboratorio. Hay dos circunstancias en las que podría considerarse la sustitución del director del estudio.

La primera circunstancia se produciría cuando un director de estudio cese como tal. En este caso el director del estudio, junto con garantía de calidad, deberá documentar el cumplimiento de BPL del estudio que ha dirigido hasta la fecha de su cese.

La segunda circunstancia se produciría durante las ausencias temporales del director del estudio por vacaciones, reuniones científicas, enfermedad, accidente u otras similares. Si dicha ausencia es de corta duración podría no ser necesaria la sustitución formal del director de estudio si es posible contactar con él en el caso de que surjan problemas o emergencias; si se espera que en el periodo de ausencia coincidan las fases críticas del estudio éstas pueden trasladarse a un momento más adecuado o puede considerarse la sustitución del director del estudio, ya sea mediante nominación formal de un director de estudio suplente o por delegación temporal de responsabilidades a personal competente para esa tarea específica del estudio. Cuando la ausencia del director de estudio fuera de larga duración, se deberá nombrar un sustituto. Cuando el director de estudio vuelva a asumir sus funciones como tal, debe asegurar, tan pronto como sea posible, que no se han producido desviaciones de los principios de BPL.