



**CIRCULAR EXTERNA
1000-174-20**

PARA: PATROCINADORES/CRO, CENTROS DE INVESTIGACIÓN Y COMITÉS DE ÉTICA.

DE: INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS - INVIMA

ASUNTO: MEDIDAS Y ACCIONES EXCEPCIONALES APLICABLES AL DESARROLLO DE ENSAYOS CLÍNICOS DURANTE LA VIGENCIA DE LA EMERGENCIA POR COVID-19

FECHA: JULIO 2020

Atendiendo a la situación de salud pública en el país a causa de la expansión del contagio del Covid-19 y los nuevos lineamientos expedidos por el Gobierno Nacional, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -Invima, considera necesario adoptar acciones que ayuden a prevenir, contener, mitigar y garantizar la seguridad de los sujetos participantes en estudios clínicos, y que a su vez permitan su continuidad.

Este documento proporciona orientación a Patrocinadores/CRO (Organizaciones de Investigación por Contrato), centros de investigación e investigadores involucrados en la conducción de estudios clínicos aprobados por Invima, considerando medidas alternativas para garantizar el acceso a la información, para la revisión remota de los documentos fuente de los ensayos clínicos en aquellos casos donde no se pueden realizar monitorías presenciales en el centro de investigación, y el proceso de consentimiento informado para la inclusión de nuevos participantes. Lo anterior, siguiendo las disposiciones contenidas en el Decreto Legislativo 491 del 28 de marzo de 2020, por el cual se adoptan medidas de urgencia para garantizar la atención y prestación de los servicios por parte de las autoridades públicas en el marco del Estado de Emergencia Económica, Social y Ecológica.

Teniendo en cuenta las diferentes medidas adoptadas por el Gobierno Nacional, el Invima considera necesario, como establecimiento público del orden nacional, de carácter científico y tecnológico, cuyo objetivo es actuar como institución de referencia nacional en materia sanitaria; establecer lineamientos sobre cómo el Patrocinador/CRO e investigadores deben llevar a cabo los procesos de monitoreo y consentimiento informado durante una situación de emergencia como la actual:

Proceso para monitoreo remoto de ensayos clínicos durante la emergencia sanitaria:

Basado en la Guía de ICH-GCP E6(R2) el acceso a los documentos fuente permite garantizar a través del monitoreo que:

- Se protegen los derechos y el bienestar de los pacientes participantes.
- Los datos obtenidos son precisos, completos y verificables a partir de los documentos fuente.
- La conducción del estudio está en cumplimiento con el protocolo / enmiendas aprobadas, con BPC y con los requerimientos regulatorios vigentes.

Dadas las circunstancias actuales, pueden existir variaciones en la periodicidad de las visitas presenciales de monitoreo en el sitio, según lo establecido en el plan de monitoreo del estudio, razón por la cual el Patrocinador/CRO puede considerar alternativas para reemplazar las visitas de monitoreo en el sitio, con visitas de monitoreo *remoto*.

Cuando una visita de monitoreo al sitio no pueda realizarse presencialmente, el motivo debe estar justificado y documentado y disponible para su revisión por el Patrocinador/CRO y durante las auditorías o inspecciones por parte de la agencia regulatoria.

El patrocinador debe considerar el uso de un monitoreo basado en el riesgo, centrándose en sitios, datos y procesos que son críticos para garantizar los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos participantes en la investigación y la integridad de los datos del estudio, así como la recolección y



análisis de los mismos. El plan de monitoreo debe revisarse para determinar si un nuevo enfoque debe implementarse.

El monitoreo remoto deberá enfocarse en la revisión de la documentación crítica del estudio y los datos fuente. Dado que la historia clínica de los participantes constituye normalmente uno de los documentos fuente que normalmente se revisa durante la monitoria en el sitio, se puede explorar la posibilidad de revisión remota de la misma como soporte de los procedimientos realizados en el marco de la atención médica y el protocolo de estudio.

Para la verificación remota de los documentos fuente, se debe garantizar que se mantenga la confidencialidad del participante y que se lleve a cabo conforme con los acuerdos establecidos entre el centro de investigación y el Patrocinador /CRO, y que en todos los casos el correspondiente Informe de Consentimiento Informado sea firmado previamente por el participante. Adicionalmente, la verificación remota de los datos fuente solo debe realizarse si hay una conexión a Internet segura en un computador o equipo idóneo, protegido contra el acceso de personal no autorizado a los datos, ubicado de tal manera que no se permita el acceso a la documentación, por personas no autorizadas.

El procedimiento utilizado para la monitorización remota de los documentos fuente debe estar documentado y disponible en los archivos de estudio. El monitor y el personal del sitio debe ser entrenado en este procedimiento.

El patrocinador debe implementar un proceso para verificar que la privacidad y la confidencialidad del participante y los datos hayan sido protegidos en el documento fuente, respecto de información y datos personales, incluyendo datos sensibles, tales como: nombres, apellidos, dirección de residencia, números de teléfono, fecha completa de nacimiento, número de identificación o cualquier otro dato que pueda identificar al paciente o que sea considerado sensible.

Durante la monitorización remota, el monitor del estudio debe concentrar su revisión en las actividades del estudio que son esenciales para la seguridad de los sujetos participantes y la calidad y confiabilidad de los datos. El Patrocinador/CRO y monitor pueden considerar una o más de las siguientes opciones para facilitar el acceso del monitoreo remoto a la historia clínica y documentos de soporte de los participantes del estudio:

- Compartir documentos fuente en un repositorio electrónico seguro (por ejemplo: sistema electrónico proporcionado por el Patrocinador/CRO. Para este caso, la información en el documento fuente que identifica al sujeto debe ser protegida y reemplazada por un identificador o código que permita atribuir el documento al participante.

Los sitios pueden cargar copias certificadas de los documentos fuente en un sistema electrónico controlado por el Patrocinador u otro repositorio que contenga los controles de seguridad apropiados.

En el contexto de un estudio clínico con porción no ciega, se deberá asegurar que el personal ciego y no ciego tanto del centro de investigación como del Patrocinador/CRO accedan a los documentos correspondientes sin divulgar datos sensibles o romper el enmascaramiento del estudio de acuerdo con los procedimientos establecidos en cada protocolo.

El investigador debe mantener el control de los documentos fuente originales. Con respecto a la retención de copias de los documentos fuente utilizados para la revisión remota, no sería necesario conservar copias certificadas de los documentos fuente utilizados para la revisión remota. Se deben establecer procesos y procedimientos para el manejo de las copias del documento fuente ubicados en almacenamiento temporal para su revisión remota y que ya no son necesarias una vez que ha finalizado el monitoreo remoto, por lo que el Patrocinador/CRO debe garantizar que los documentos sean eliminados de forma segura una vez cumplido el objetivo de la revisión.

- Acceso remoto al sistema de historia clínica electrónica del centro de investigación de manera segura y con acceso restringido, de manera exclusiva a la información auditable. El sitio debe proporcionar acceso bajo la modalidad de "solo lectura" al monitor para la revisión de los documentos fuente de los participantes del estudio. En este caso, el monitor debe asegurar que durante la revisión en su área de trabajo no se encuentren otras personas que pudieran acceder a la información sin contar con la debida autorización.



- Video conferencia, en la cual el equipo del sitio muestre los documentos fuente al monitor para su revisión a través de una pantalla compartida. En este caso, no es necesario obliterar la información del participante siempre que la conferencia no se grabe y que el salón virtual de reunión mantenga los requerimientos de confidencialidad, control de acceso y se asegure el cierre seguro de la misma. Se debe asegurar que la sesión o llamada esté protegida con contraseña; que no se compartan o publiquen documentos en el chat de estas plataformas, evitar el uso de altavoces y asegurar que personas ajenas al protocolo no vean o escuchen la información cuando se trabaje en áreas abiertas.
- En todo caso, y teniendo en cuenta que en el desarrollo de estudios clínicos se recogen, tratan y administran datos personales y datos sensibles, e información confidencial, se deben suscribir acuerdos de confidencialidad con todo el personal que participe en el estudio y que de alguna manera pueda tener acceso de forma remota, presencial, parcial, temporal, directa o indirecta, a los documentos e información que forman parte del estudio. Igualmente, en el tratamiento de los datos e información, debe darse cumplimiento a lo dispuesto en la Ley 1581 de 2012 y su Decreto Reglamentario 1377 de 2013.

Las actividades de monitoreo remoto y centralizado deben documentarse con el mismo nivel de detalle que el monitoreo en el sitio, y cualquier acción resultante para resolver problemas identificados en la revisión de documentos fuente, de manera remota, debe ser consistente con los procedimientos y procesos descritos en el Plan de Monitoreo del estudio.

Proceso de toma de consentimiento informado para inclusión de nuevos participantes y re consentimiento de participantes en estudios activos.

Es necesario adaptar y buscar alternativas a los procesos ordinarios establecidos para el desarrollo de los ensayos clínicos, a fin de reducir al máximo los obstáculos para la realización de las investigaciones en el marco de la emergencia sanitaria, y favorecer el cumplimiento de las metas de reclutamiento en los tiempos establecidos para cada caso. Por lo anterior se deben tener en cuenta las siguientes recomendaciones para la toma de consentimiento informado:

1. Antes de aplicar el nuevo proceso de consentimiento, éste debe estar aprobado por el Comité de Ética. Esta aprobación se verificará en visitas de seguimiento a los centros de investigación por parte de Invima.
2. Una vez se tenga identificado un potencial participante en el ensayo clínico, se debe verificar si éste cuenta con acceso a correo electrónico y recursos tecnológicos que permitan el envío del consentimiento informado de manera electrónica; de lo contrario, este deberá ser enviado al domicilio del participante a través de servicio de mensajería.
3. Una vez que el potencial participante haya tenido tiempo suficiente para leer y revisar el consentimiento informado, deberá ser contactado por el investigador principal o subinvestigador a través de video llamada o contacto telefónico para completar el proceso de consentimiento. Este procedimiento debe ser grabado y archivado en la historia clínica del paciente, de manera que se cuente con constancia de su realización. Cada potencial participante y el investigador a cargo del proceso de obtención del consentimiento informado deberá presentarse al inicio de la llamada con el fin de identificar claramente su rol dentro del proceso. El proceso debe realizarse de manera tal que el potencial participante cuente con el tiempo suficiente para realizar preguntas al investigador hasta que sus dudas sean resueltas. Estas se deben documentar en la historia clínica.
4. A criterio del investigador y previa aprobación del comité de ética, el centro puede implementar estrategias que faciliten el reclutamiento, por ejemplo, en casos de estudios que requieran enrolamiento masivo de sujetos en tiempos reducidos. Estas pueden incluir la explicación del estudio a varios sujetos potenciales de manera simultánea, ya sea de manera presencial, virtual o mixta, siempre que estos acepten participar de la estrategia, se garantice la lectura del consentimiento informado de manera individual, la resolución de dudas de los potenciales participantes y se preserven las medidas de bioseguridad establecidas por el gobierno nacional en caso de que la estrategia se desarrolle de manera presencial.
5. Testigos requeridos para la suscripción de consentimientos informados: Se pueden considerar como testigos los familiares del paciente o personas mayores de edad que puedan



unirse a la llamada y/o reunión virtual durante el proceso de obtención del consentimiento informado. Durante su intervención, los testigos también deberán identificarse.

6. El investigador deberá documentar el proceso en la historia clínica con fecha y hora, incluyendo nombres y apellidos completos de los participantes en la llamada y/o reunión virtual, incluyendo la copia de los respectivos documentos de identificación.
7. Para el proceso de recolección de las firmas, una vez que el potencial participante acepte ser incluido en el estudio, deberá firmar el consentimiento y devolverlo al centro de investigación, ya sea escaneando el documento y enviándolo al centro a través de correo electrónico o por medios físicos a través de un servicio de mensajería. Este proceso se hará igualmente para los testigos e investigador. Dado que los participantes/representantes legales, testigos e investigadores pueden proceder con la firma desde ubicaciones geográficas diferentes, empleando páginas de firmas por separado, se considera que el consentimiento informado está completo y es válido cuando todos los actores han registrado sus firmas, aunque se haga en páginas separadas. El centro de investigación debe velar porque el consentimiento informado archivado contenga todas las páginas de firmas, como parte integral del documento. Es responsabilidad del Investigador documentar el proceso en la historia clínica y entregar una copia del consentimiento informado con todas sus páginas de firmas al participante del estudio, ya sea a través de medios electrónicos o en su próxima visita al Centro de investigación.
8. Para el caso de los estudios clínicos que se adelantan en el país para Covid-19, donde los participantes se encuentren inconscientes en Unidades de Cuidados Intensivos, el consentimiento informado podrá otorgarse por sus representantes legales.
9. En caso de que se requiera la firma digital o electrónica se deben tener en cuenta las disposiciones del Decreto 2364 de 2012, en el cual se indica que ésta tiene la misma validez y efectos jurídicos que la firma manuscrita. Debido a que hay diferentes actores involucrados en el proceso de consentimiento informado, este podrá contener firmas manuscritas y firmas digitales.
10. En caso de que el patrocinador suministre documentos de consentimiento por medios electrónicos o que estos estén disponibles a través de aplicaciones, se podrá realizar todo el proceso de manera remota incluyendo la firma de los implicados en formato electrónico de acuerdo con las disposiciones del Decreto 2364 de 2012.
11. En caso de que posterior al proceso de lectura del consentimiento informado y aclaradas las inquietudes, el participante no acepte ingresar al estudio, debe quedar documentado y guardado en el archivo del estudio.

En caso de que no se hayan obtenido consentimientos informados por acceso remoto desde el inicio de la declaratoria de emergencia, y que se hayan seguido procedimientos diferentes a los establecidos en este documento, los investigadores contarán con 30 días posteriores a la publicación de esta circular, para informar al Comité y reconsentir a los participantes cuando se considere necesario.

Independientemente del modo de obtención y aplicación del documento de consentimiento informado, debe quedar claro que este es el resultado de un proceso debidamente documentado, y del cual se debe garantizar su control, confidencialidad y trazabilidad. En este mismo sentido, se debe cumplir con lo establecido en RESOLUCIÓN NUMERO 8430 DE 1993 Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, en sus artículos 14, 15 y 16.

Lineamientos específicos para ensayos clínicos con medicamentos/productos/tratamientos para Covid-19.

Es importante contar con mecanismos que aseguren que las revisiones de los comités de ética asociados a los centros de investigación se coordinen con las actividades de la autoridad regulatoria, priorizando la revisión de ensayos clínicos en reuniones expeditas que contribuyan al manejo de la emergencia causada por la propagación de Covid-19.

Para los ensayos clínicos con vacunas aprobados para iniciar en el país, es posible realizar vacunación en el domicilio del sujeto participante, siempre y cuando la institución tenga habilitado el



La salud
es de todos

Minsalud

servicio de vacunación extramural por parte de entidad de salud correspondiente, y que se desarrolle un plan que contenga las medidas de bioseguridad a cumplir por parte del equipo investigador frente a los elementos de protección personal necesarios para proveer la vacunación, así como para la realización de estos procedimientos en condiciones previamente establecidas que garanticen su seguridad.

Así mismo, se deben tener en cuenta las condiciones que están establecidas en los lineamientos generales para el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) en el contexto de la pandemia de Covid-19.

Es indispensable contar con aprobación por parte del Patrocinador del estudio y del Comité de Ética para adelantar la vacunación a domicilio, siguiendo todas las indicaciones dispuestas en el protocolo con el fin de garantizar que los procedimientos del estudio se realicen siguiendo los estándares de calidad y seguridad.

Tanto los Patrocinadores/Organización de Investigación por Contrato (CRO) como los Centros de investigación deben hacer un análisis de riesgos para los pacientes y el desarrollo de los protocolos relacionados con la contingencia actual presentada por el Covid-19, dando prioridad a las actividades que son críticas y la forma en que deberán llevarse a cabo. Estas medidas podrán actualizarse para adaptarse a la evolución epidemiológica según lo que determine el Invima.


JULIO CÉSAR ALDANA BULA
Director General

Elaboró: Pahola Pulgarin - Coordinadora Grupo Investigación clínica: PPM

Revisó: LR

Asesor DgSS

Maria Margarita Jaramillo Pineda – Directora de Responsabilidad Sanitaria 

VoBo: Judith Del Carmen Mestre Arellano - Directora Técnica de DMPB 