

TÍTULO:

**CRITERIOS ESPECÍFICOS PARA LA INSPECCIÓN DE ESTUDIOS
MULTISITIOS**

RESUMEN: Este documento interpreta los Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio que el Organismo Argentino de Acreditación (OAA) aplica en relación a los estudios que se llevan a cabo en más de un sitio (estudio multisitio).

Este documento se distribuye como copia no controlada. Debe confirmarse su vigencia antes de hacer uso de esta versión, por si ha sido modificada.

CONTENIDO

OAA Organismo Argentino de Acreditación	CRITERIOS ESPECÍFICOS PARA LA INSPECCIÓN DE ESTUDIOS MULTISITIOS	Página 2 de 9 Código: CE-BPL-02 Versión: 1 Fecha de entrada en vigencia: 15-julio-2010
--	---	---

1. OBJETIVO	3
2. ALCANCE	3
3. DOCUMENTACIÓN DE REFERENCIA	3
4. ABREVIATURAS Y DEFINICIONES	3
4.1. ABREVIATURAS.....	3
4.2. DEFINICIONES.....	3
5. RESPONSABILIDADES.....	3
6. DESCRIPCIÓN	3
7. DOCUMENTACION RELACIONADA.....	9

<p style="text-align: center;">OAA Organismo Argentino de Acreditación</p>	<p style="text-align: center;">CRITERIOS ESPECÍFICOS PARA LA INSPECCIÓN DE ESTUDIOS MULTISITIOS</p>	<p>Página 3 de 9 Código: CE-BPL-02 Versión: 1 Fecha de entrada en vigencia: 15-julio-2010</p>
---	--	---

1. OBJETIVO

Los criterios específicos para la Inspección de estudios multisitios que el Organismo Argentino de Acreditación (OAA) aplica para el monitoreo de las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) son una interpretación de los Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio de la OCDE, que las entidades de ensayo deben cumplir.

2. ALCANCE

Este documento lo deben aplicar todas las entidades de ensayo que lleven a cabo estudios multisitios y que soliciten el reconocimiento de su conformidad con las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) y; los inspectores y expertos técnicos que actúan en las inspecciones, auditorías de estudio, reinspecciones, inspecciones de seguimiento, e inspecciones especiales.

3. DOCUMENTACIÓN DE REFERENCIA

- ENV/MC/ CHEM (98)17 “Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio de la OCDE” (Documento n° 1 de la Dirección del Medioambiente de la Organización de Cooperación y Desarrollo Económico - OCDE).

4. ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

4.1. ABREVIATURAS

- BPL: Buenas Prácticas de Laboratorio.
- OAA: Organismo Argentino de Acreditación.
- OCDE: Organización de Cooperación y Desarrollo Económico.
- DE: Director de Estudios
- IP: Investigador Principal
- AC: Aseguramiento de Calidad

4.2. DEFINICIONES

Son aplicables las definiciones pertinentes de ENV/MC/ CHEM (98)17 “Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio de la OCDE” (Documento n° 1 de la Dirección del Medioambiente de la Organización de Cooperación y Desarrollo Económico - OCDE) vigente, el “*Programa para el Monitoreo de las Buenas Prácticas de Laboratorio*”, PRO-BPL vigente.

5. RESPONSABILIDADES

Se describen en el punto 6.

6. DESCRIPCIÓN

Los requisitos con respecto a los cuales el OAA reconoce la conformidad con las BPL de una entidad de ensayo que así lo solicite, se basan en los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio de la OCDE (Documento n° 1 de la Dirección del

<p>OAA Organismo Argentino de Acreditación</p>	<p>CRITERIOS ESPECÍFICOS PARA LA INSPECCIÓN DE ESTUDIOS MULTISITIOS</p>	<p>Página 4 de 9 Código: CE-BPL-02 Versión: 1 Fecha de entrada en vigencia: 15-julio-2010</p>
--	--	---

Medioambiente de la Organización de Cooperación y Desarrollo Económicos - OCDE). Estos Principios deben ser aplicados por las entidades de ensayo que llevan a cabo estudios de seguridad no clínicos, con el propósito de conseguir datos acerca de sus propiedades y/o su inocuidad con respecto a la salud humana y/o el medio ambiente y para ser presentados ante la Autoridad Regulatoria a fin de obtener el registro o autorización de comercialización de productos farmacéuticos, pesticidas, cosméticos, medicamentos veterinarios, aditivos para la alimentación humana y animal y productos químicos industriales.

El OAA monitorea los ensayos de seguridad no clínicos en pesticidas y químicos industriales, llevados a cabo en laboratorio, invernadero o sobre el terreno.

Se establecen a continuación las interpretaciones sobre los principios de BPL (OCDE) que el OAA aplica al llevar a cabo el monitoreo de la conformidad en entidades de ensayo que realizan estudios en más de un sitio, perteneciente a la misma entidad de ensayo o subcontratado.

Los números y títulos colocados en negrita corresponden a los requisitos de Principios relativos a las Buenas Prácticas de Laboratorio. Solo se incluye el texto del punto sobre el cual se establece un criterio.

Los criterios del OAA se consignan con la letra C y el número de Principios relativos a las Buenas Prácticas de Laboratorio

Desarrollo:

Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio

1. Organización y personal de la entidad de ensayo

1.1 Responsabilidades de la Dirección de la Entidad de Ensayo

1.1.2.

h)- verificar, en el caso de un estudio en emplazamientos múltiples, que se designe un Responsable principal de las pruebas que posee la capacitación, las calificaciones y la experiencia requeridas y, si hubiere lugar, para la supervisión de la o las fases del estudio que les son delegadas. La sustitución de un Responsable principal de las pruebas se deberá llevar a cabo de conformidad con los procedimientos establecidos y deberá estar respaldada por los documentos correspondientes;

o)- verificar, al tratarse de un estudio en emplazamientos múltiples si existe un sistema transparente de comunicación entre el Director del estudio, el o los Responsables principales de las pruebas, los responsables del o de los programas de aseguramiento de la calidad y el personal del estudio;

C 1.1.2 h) y o) El mecanismo de comunicación entre las partes involucradas en el estudio debe estar acordado y documentado antes de iniciarse el mismo

Se pueden presentar los siguientes casos

<p>OAA Organismo Argentino de Acreditación</p>	<p>CRITERIOS ESPECÍFICOS PARA LA INSPECCIÓN DE ESTUDIOS MULTISITIOS</p>	<p>Página 5 de 9 Código: CE-BPL-02 Versión: 1 Fecha de entrada en vigencia: 15-julio-2010</p>
--	--	---

Caso 1- Se realizan fases de un estudio en más de un sitio, donde todos los sitios están bajo la misma Dirección de la entidad de ensayo en conformidad con las BPL ó que ha solicitado el monitoreo para demostrar su conformidad. Es decir, se constituye un estudio multisitio dentro de una única entidad de ensayo. Deberá entonces, la Dirección, designar en cada sitio que no sea el domicilio del Director de Estudios, un Investigador Principal, parte de la misma entidad, que informa al DE acerca de la fase que le ha sido delegada.

Caso 2- Estudio multisitio donde la entidad de ensayo subcontrata la realización de algunas fases de un estudio a uno o más sitios que están bajo una Dirección diferente a la de la entidad de ensayo en conformidad con las BPL ó que ha solicitado el monitoreo para demostrar su conformidad, donde reside el DE.

1.2 Responsabilidades del Director de Estudio

1.2.2 d)- *verificar si el plan del estudio, así como el informe final en el caso de un estudio en emplazamientos múltiples, describe y define debidamente el cometido de cada Responsable principal, respecto a los ensayos y de cada emplazamiento o instalación de pruebas que interviene en el desarrollo del estudio;*

C 1.2.2 d)

Para el caso 1- El plan debe reflejar esta situación, indicando la dirección del IP, fases del estudio delegadas y responsabilidades. El IP podrá entregar su informe al DE para que lo incluya en el informe final o enviará directamente sus observaciones y datos crudos al DE para que elabore el informe

Para el caso 2- El plan debe reflejar esta situación, indicando la dirección del IP, fases de estudio delegadas y responsabilidades.

El IP podría trabajar de acuerdo al plan de estudio desarrollado por el DE en lo que refiere a la fase que le ha sido delegada ó generar su propio plan de estudio para dicha fase. En éste último caso deberá tener información proveniente del DE en relación al plan de estudio original, particularmente en lo que refiere a las fases bajo su responsabilidad.

1.3 Responsabilidades del Investigador Principal

El Responsable principal de las pruebas deberá comprobar si las fases del estudio que le han sido delegadas se desarrollan de conformidad con los Principios aplicables de buenas prácticas de laboratorio

C 1.3

Para el caso 1 Cuando el IP solo remita al DE sus observaciones y datos crudos al DE para que éste elabore el informe, dichas contribuciones deben ser acompañadas por una declaración escrita del IP en relación a la conformidad con las BPL de la fase que le ha sido delegada.

Para el caso 1 y 2 - El informe con la firma del IP que se envía al DE debe contener su declaración de conformidad en relación a la fase delegada

<p>OAA Organismo Argentino de Acreditación</p>	<p>CRITERIOS ESPECÍFICOS PARA LA INSPECCIÓN DE ESTUDIOS MULTISITIOS</p>	<p>Página 6 de 9 Código: CE-BPL-02 Versión: 1 Fecha de entrada en vigencia: 15-julio-2010</p>
--	--	---

2. Programa Aseguramiento de Calidad

2.1. Generalidades

2.2. Responsabilidades del Personal de de Aseguramiento de Calidad

2.2.1.e) *dar cuenta sin mayor demora, y por escrito, de cualquier resultado de inspección, a la dirección y al Director del estudio, así como al o los Responsables principales de las pruebas y a las direcciones respectivas, llegado el caso ;*

C 2.2.1 e)

Para el caso 1-

I) Existe una única unidad de Aseguramiento de Calidad que es responsable de llevar a cabo en todos los sitios, sus tareas de inspección, auditoría e informe a la Dirección, DE e IP.

II) Existe una Unidad de Aseguramiento de Calidad Líder, responsable del aseguramiento de calidad del estudio multisitio, la cual se encuentra donde reside el DE. Además cada sitio al que se le ha delegado una fase, posee su propia Unidad de Aseguramiento de Calidad responsable de llevar a cabo en su sitio, tareas de inspección y auditoría e informar a la Unidad AC líder, y al IP los resultados de dichas auditorías.

Para el caso 2- El aseguramiento de calidad en todos los sitios de un estudio multisitio es responsabilidad de la Dirección y Aseguramiento de Calidad de la entidad de ensayo donde se encuentra el DE.

I) Las inspecciones y auditorías son realizadas por la Unidad de Aseguramiento de Calidad de la Entidad contratista.

II) Podría delegarse en la unidad de aseguramiento de Calidad del sitio contratado las inspecciones y auditorías de las fases delegadas. Esta delegación debe estar documentada y aceptada por las partes.

Para cualquiera de las dos situaciones descriptas (I y II) debe encontrarse claramente documentado el mecanismo por el cual se informará al IP, AC, DE y las direcciones del Contratista y del Subcontratado los resultados de las inspecciones y auditorías realizadas sobre las fases delegadas

f)- *redactar y firmar una declaración, que se deberá integrar en el informe final, que precise la naturaleza de las inspecciones y las fechas en que se han llevado a cabo, e inclusive la o las fases del estudio sometidas a inspección, así como las fechas en que los resultados de las inspecciones se han comunicado a la dirección y al Director del estudio, así como también al o los Responsables principales de las pruebas, según convenga. Esta declaración servirá asimismo para confirmar que el informe final contiene la totalidad de los datos originales.*

<p>OAA Organismo Argentino de Acreditación</p>	<p>CRITERIOS ESPECÍFICOS PARA LA INSPECCIÓN DE ESTUDIOS MULTISITIOS</p>	<p>Página 7 de 9 Código: CE-BPL-02 Versión: 1 Fecha de entrada en vigencia: 15-julio-2010</p>
--	--	---

C 2.2.1 f)

Para el Caso 1-

I) La declaración de Aseguramiento de Calidad, abarca al estudio en su totalidad, indicando las inspecciones realizadas, y asegurando que el informe final contiene la totalidad de los datos originales obtenidos en todos *los sitios*

II)- Si el DE adjunta los informes de los IPs, entonces es conveniente adjuntar las declaraciones “secundarias” de las unidades de AC. En cambio si el DE solo recibe los datos crudos o utiliza el informe de los IPs como datos crudos para su propio informe, entonces la declaraciones “secundarias” de los AC, no se justificarían y AC Líder podría hacer una declaración completa y única dando fe por todas las fases del estudio.

Para el caso 2-

Aseguramiento de calidad líder debería adjuntar al informe final las declaraciones de cada unidad de AC de cada sitio.

6. Elementos de pruebas y de referencia

6.1 Recepción, manipulación, muestreado y almacenamiento

2. Será preciso definir los métodos de manipulación, de muestreado y de almacenamiento que permitan mantener la homogeneidad y la estabilidad en la medida de lo posible y evitar la contaminación o mezcla.

C 6.1.2

Mantener la integridad / estabilidad durante el transporte es esencial por lo cual el uso de un medio de transporte confiable y una cadena de custodia es crítico. Cuando los ítems de ensayo de diferentes estudios son transportados entre sitios en un mismo envío, es esencial que exista una separación e identificación adecuada para evitar mezclas o contaminaciones cruzadas. Deberían establecerse procedimientos para preservar su integridad.

7. Procedimientos operativos estandarizados

7.1 Una instalación de pruebas deberá disponer de procedimientos normalizados de operación, escritos y aprobados por la dirección de la instalación, que garanticen la calidad e integridad de los datos generados por dicha instalación. Las revisiones de los procedimientos normalizados de operación deberán ser aprobados por la dirección de la instalación de pruebas.

C 7.1 Los siguientes son algunos ejemplos de procedimientos específicos para los estudios multisitios:

- Selección y monitoreo de los sitios de ensayo.
- Designación y reemplazo de los Investigadores principales.
- Transferencia de datos, especímenes e ítems entre sitios.

<p>OAA Organismo Argentino de Acreditación</p>	<p>CRITERIOS ESPECÍFICOS PARA LA INSPECCIÓN DE ESTUDIOS MULTISITIOS</p>	<p>Página 8 de 9 Código: CE-BPL-02 Versión: 1 Fecha de entrada en vigencia: 15-julio-2010</p>
--	--	---

-Almacenamiento, devolución o disposición de los ítems de ensayo y referencia siendo utilizado en los sitios de ensayos alejados.

8.0 Realización del estudio

8.1. Plan de estudio

1. Para cada estudio, se deberá establecer un plan por escrito antes del inicio de los trabajos. El plan del estudio se deberá aprobar por el Director del estudio, siendo fechado y firmado por este, y su conformidad con las buenas prácticas de laboratorio (BPL) se deberá verificar por parte del personal de aseguramiento de calidad así como se indica en la sección 2.2.1.b anterior. Este plan debe también llevar la aprobación de la dirección de la instalación de pruebas y el patrocinador si la normativa o la legislación del país en que se procede al estudio así lo impone.

C 8.1.1 Para cada estudio multisitio debería emitirse un único plan de estudio.

8.2. Contenido del plan de estudio

8.3. Realización del estudio

9. Información de los resultados del estudio

9.1. Generalidades

1. Se deberá establecer un informe final para cada estudio. Para los estudios a corto plazo, un informe final normalizado se podrá establecer estando acompañado de un complemento particular al estudio.

C 9.1.1 Un único informe final debería ser emitido para cada estudio multisitio. El informe final debería incluir los datos de todas las fases del estudio. Podría ser útil para los IP generar un informe firmado y fechado de la fase que les ha sido delegada para incorporar al informe final.

Tales informes deberían incluir evidencia que un monitoreo apropiado por parte de aseguramiento de la calidad fue desarrollado en ése sitio de ensayo y contiene suficientes comentarios para permitir al DE escribir un informe final válido cubriendo el estudio completo.

Por otro lado, los datos originales (crudos) podrían ser transferidos desde el sitio de ensayo al DE quien debería asegurar que los datos son presentados en el informe final. Un informe final producido de éste modo debería identificar al o a los IPs y la o las fases por las cuales ellos fueron responsables.

3. El director del estudio deberá firmar y fechar el informe final con objeto de precisar que asume así la responsabilidad de la validez de los datos. El grado de conformidad con los presentes Principios de buenas prácticas de laboratorio deberá también ser indicado.

<p>OAA Organismo Argentino de Acreditación</p>	<p>CRITERIOS ESPECÍFICOS PARA LA INSPECCIÓN DE ESTUDIOS MULTISITIOS</p>	<p>Página 9 de 9 Código: CE-BPL-02 Versión: 1 Fecha de entrada en vigencia: 15-julio-2010</p>
--	--	---

C 9.1.3 Si la entidad subcontratada no ha sido monitoreada y declarada en conformidad con las BPL por el OAA o se trata de una entidad de ensayo (nacional o internacional) en conformidad con BPL reconocida por el OAA (por ejemplo: inspeccionada por Autoridades de Países Miembros o Adherentes plenos); la o las fases realizadas por dicha entidad deberán ser expresamente excluidas de la declaración de conformidad del DE, indicando que las mismas no se llevaron a cabo de acuerdo con los principios de las BPL.

9.2. Contenido del Informe Final

4. Declaración

Una declaración relativa al programa de aseguramiento de calidad, en la cual se enumeren los tipos de inspecciones realizados y sus fechas, e inclusive las fases inspeccionadas, así como las fechas en que se han comunicado los resultados de las inspecciones a la dirección y al Director del estudio, así como al o los responsables principales de las pruebas, llegado el caso. Esta declaración servirá, asimismo, para confirmar que el informe final constituye el reflejo de los datos originales.

C 9.2.4: Ver C 2.2.1 f)

7. Almacenamiento

El lugar en que se deberán conservar el plan del estudio, las muestras de los elementos de pruebas y de referencia, los especímenes, los datos originales, así como el informe final.

C 9.2.7 El informe final debe identificar el lugar de archivo del plan de estudio, items de ensayo y referencia, especímenes, datos crudos y el informe final. Los informes producidos por los Investigadores Principales deberían proveer información concerniente al archivo de los materiales de los cuales ellos fueron responsables.

10. Archivo y conservación de registros y materiales

7. DOCUMENTACION RELACIONADA

ENV/JM/MONO(2002)9-Serie de la OCDE sobre Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio y Monitoreo de la Conformidad. Documento N° 13

Documento de Consenso sobre BPL “La aplicación de los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio OCDE a la Organización y Gestión de Estudios Multisitios”.