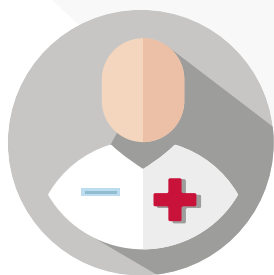


# NORMAS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA E6(R2)





**Agencia Española de Medicamentos  
y Productos Sanitarios (AEMPS)**

---

Calle Campezo, 1, Edificio 8 - E-28022 Madrid  
<https://www.aemps.gob.es>  
Fecha de publicación: septiembre de 2020

1 de diciembre de 2016  
 EMA/CHMP/ICH/135/1995  
 Comité de medicamentos de uso humano

## NORMAS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA E6(R2)

### Step 5

Adoptado por CHMP para publicación para consulta	23 de julio de 2015
Inicio de consulta pública	4 de agosto de 2015
Fin de consulta (plazo para comentarios)	3 de febrero de 2016
Adopción final por CHMP	15 de diciembre de 2016
Fecha de entrada en funcionamiento	14 de junio de 2017

**Nota:** Este documento es la traducción anotada realizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de la guía de Buena Práctica Clínica publicada en la página Web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice>

## HISTORIAL DEL DOCUMENTO

PRIMERA CODIFICACIÓN	HISTORIAL	FECHA	NUEVA CODIFICACIÓN NOVIEMBRE 2005
E6	Aprobación por el CPMP dentro de Step 3 y publicación para consulta pública	Mayo de 1995	E6
E6	Aprobación por el CPMP dentro de Step 4 y publicado para información	Julio de 1996	E6

### Step 5 versión corregida

E6	Aprobación por el CPMP tras el Step 4 correcciones editoriales	Julio de 2002	E6(R1)
----	--	---------------	--------

### E6(R2) actual, Adendum a versión Step 5

CÓDIGO	HISTORIAL	FECHA
E6	Aprobación por el Comité Directivo dentro de Step 2 y publicación para consulta pública. Adendum integrado al documento ICH E6(R1). Los cambios están integrados directamente en las siguientes secciones de la guía parental: Introducción, 1.63, 1.64, 1.65, 2.10, 2.13, 4.2.5, 4.2.6, 4.9.0, 5.0, 5.0.1, 5.0.2, 5.0.3, 5.0.4, 5.0.5, 5.0.6, 5.0.7, 5.2.2, 5.5.3(a), 5.5.3 (b), 5.5.3 (h), 5.18.3, 5.18.6(e), 5.18.7, 5.20.1, 8.1	9 de noviembre de 2016

# ÍNDICE

	<b>INTRODUCCIÓN</b>	8
	<b>1. GLOSARIO</b>	9
	<b>2. LOS PRINCIPIOS DE LA BPC DE LA ICH</b>	17
	<b>3. COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (CEIC)</b>	
	3.1 RESPONSABILIDADES	18
	3.2 COMPOSICIÓN, FUNCIONES Y ACTIVIDADES	19
	3.3 PROCEDIMIENTOS	19
	3.4 DOCUMENTOS	20
	<b>4. INVESTIGADOR</b>	
	4.1 CUALIFICACIONES DEL INVESTIGADOR Y ACUERDOS	21
	4.2 RECURSOS APROPIADOS	21
	4.3 ASISTENCIA MÉDICA DE LOS SUJETOS DEL ENSAYO	22
	4.4 COMUNICACIÓN CON EL CEIC	22
	4.5 CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO	22
	4.6 MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN	23
	4.7 PROCEDIMIENTOS DE ALEATORIZACIÓN Y DESENMASCARAMIENTO	23
	4.8 CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS SUJETOS DEL ENSAYO	23
	4.9 REGISTROS E INFORMES	27
	4.10 INFORMES DE SEGUIMIENTO	28
	4.11 INFORMES DE SEGURIDAD	28
	4.12 FINALIZACIÓN ANTICIPADA O SUSPENSIÓN DE UN ENSAYO	28
	4.13 INFORME FINAL DEL INVESTIGADOR	29
	<b>5. PROMOTOR</b>	
	5.0 GESTIÓN DE CALIDAD	30
	5.1 CONTROL Y GARANTÍA DE CALIDAD	31
	5.2 ORGANIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN POR CONTRATO (CRO)	32
	5.3 PERICIA MÉDICA	32
	5.4 DISEÑO DEL ENSAYO	32

5.5 DIRECCIÓN DEL ENSAYO, MANEJO DE DATOS Y PREPARACIÓN DE DOCUMENTOS	32
5.6 SELECCIÓN DEL INVESTIGADOR	34
5.7 ASIGNACIÓN DE LAS RESPONSABILIDADES	34
5.8 INDEMNIZACIÓN A LOS SUJETOS E INVESTIGADORES	35
5.9 FINANCIACIÓN	35
5.10 NOTIFICACIÓN/SOLICITUD A LAS AUTORIDADES REGULADORAS	35
5.11 CONFIRMACIÓN DE LA EVALUACIÓN POR EL CEIC	35
5.12 INFORMACIÓN SOBRE LOS MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN	36
5.13 FABRICACIÓN, ENVASADO, ETIQUETADO Y CODIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN	36
5.14 SUMINISTRO Y MANEJO DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN	36
5.15 ACCESO A LOS DOCUMENTOS	37
5.16 INFORMACIÓN DE SEGURIDAD	37
5.17 NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS	38
5.18 MONITORIZACIÓN	38
5.19 AUDITORÍA	42
5.20 INCUMPLIMIENTO	42
5.21 FINALIZACIÓN PREMATURA O SUSPENSIÓN DE UN ENSAYO	43
5.22 INFORMES DEL ENSAYO / ESTUDIO CLÍNICO	43
5.23 ENSAYOS MULTICÉNTRICOS	43



## 6. PROTOCOLO DEL ENSAYO CLÍNICO Y MODIFICACIONES AL PROTOCOLO

6.1 INFORMACIÓN GENERAL	44
6.2 JUSTIFICACIÓN	44
6.3 OBJETIVO Y FINALIDAD DEL ENSAYO	44
6.4 DISEÑO DEL ENSAYO	44
6.5 SELECCIÓN Y RETIRADA DE SUJETOS	45
6.6 TRATAMIENTO DE LOS SUJETOS	45
6.7 VALORACIÓN DE LA EFICACIA	46
6.8 VALORACIÓN DE SEGURIDAD	46
6.9 ESTADÍSTICA	46
6.10 ACCESO DIRECTO A LOS DATOS/DOCUMENTOS FUENTE	46
6.11 CONTROL Y GARANTÍA DE CALIDAD	46
6.12 ÉTICA	46

6.13	MANEJO DE LOS DATOS Y ARCHIVO DE LOS REGISTROS	46
6.14	FINANCIACIÓN Y SEGUROS	47
6.15	POLÍTICA DE PUBLICACIÓN	47
6.16	NOTA COMPLEMENTARIA	47



## 7. MANUAL DEL INVESTIGADOR (MI)

7.1	INTRODUCCIÓN	48
7.2	CONSIDERACIONES GENERALES	48
7.3	CONTENIDO DEL MANUAL DEL INVESTIGADOR	49
7.4	APÉNDICE 1	53
7.5	APÉNDICE 2	54



## 8. DOCUMENTOS ESENCIALES PARA LA REALIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO

8.1	INTRODUCCIÓN	55
8.2	ANTES DE COMENZAR LA FASE CLÍNICA DEL ENSAYO	56
8.3	DURANTE LA REALIZACIÓN CLÍNICA DEL ENSAYO	58
8.4	DESPUÉS DE COMPLETAR O FINALIZAR EL ENSAYO	61

# INTRODUCCIÓN

La guía de Buena Práctica Clínica (BPC) es una norma internacional de calidad ética y científica aplicable al diseño, realización, registro y comunicación de los ensayos clínicos en los que participen seres humanos. El cumplimiento de esta norma proporciona una garantía pública de la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, así como también garantiza la credibilidad de los datos del ensayo clínico.

El objetivo de esta guía de BPC de la Conferencia Internacional de Armonización (*International Conference on Harmonisation, ICH*) es proporcionar una norma única para la Unión Europea, Japón y Estados Unidos, facilitando de este modo la aceptación mutua de datos clínicos por parte de las autoridades reguladoras de estas jurisdicciones.

En la realización de esta guía se han tenido en cuenta las guías de BPC existentes en la Unión Europea, Japón y Estados Unidos, además de las procedentes de Australia, Canadá, Países Nórdicos y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Se deberá seguir esta guía cuando se generen datos de ensayos clínicos que se pretendan presentar a las autoridades reguladoras.

Los principios que se establecen en esta guía se pueden aplicar también a otras investigaciones clínicas que puedan afectar a la seguridad y el bienestar de los seres humanos.

## ADENDUM

Desde el desarrollo de la guía de BPC de la ICH, la escala, complejidad y el coste de los ensayos clínicos no ha parado de crecer. Las evoluciones

en tecnología y en los procesos de gestión de riesgos ofrecen nuevas oportunidades para aumentar la eficacia y concentrarse en actividades relevantes. Cuando se preparó el texto original E6(R1) de ICH, los ensayos clínicos se realizaban en un proceso basado principalmente en papel. Los avances en el uso del registro de datos electrónicos y de comunicación facilitan la implementación de otros enfoques. Por ejemplo, la monitorización centralizada ahora puede ofrecer una mayor ventaja, a un abanico más amplio de ensayos de los sugeridos en el texto original. Por tanto, esta guía se ha modificado para animar a la implementación de enfoques mejorados y más eficaces para el diseño, realización, supervisión, registro y comunicación de ensayos clínicos mientras se continúa garantizando la protección de los sujetos humanos y la fiabilidad de los resultados de ensayos. También se han actualizados las normas respecto a registros electrónicos y documentos esenciales dirigidos a aumentar la calidad de los ensayos clínicos y su eficacia.

Esta guía debe leerse acompañada de otras guías de ICH relevantes para la realización de ensayos clínicos (por ejemplo, E2A (manejo de datos clínicos de seguridad), E3 (comunicación de resultados de estudio clínico), E7 (poblaciones geriátricas), E8 (consideraciones generales para ensayos clínicos), E9 (principios estadísticos) y E11 (poblaciones pediátricas)).

Esta Adendum integrado de la guía de BPC de la ICH ofrece una norma unificada para la Unión Europea, Japón, Estados Unidos, Canadá y Suiza para facilitar la aceptación mutua de datos de ensayos clínicos por las autoridades regulatorias en estas jurisdicciones. En caso de discrepancia entre el texto de E6(R1) y el adendum del texto E6(R2), el adendum del texto de E6(R2) prevalece.



# 1. GLOSARIO

## 1.1 REACCIÓN ADVERSA AL MEDICAMENTO

En la experiencia clínica de preaprobación con un medicamento nuevo o sus nuevos usos, sobre todo cuando no se puede establecer la dosis terapéutica: todas las respuestas nocivas y no intencionadas a un medicamento a cualquier dosis debe considerarse una reacción adversa a un medicamento. La frase respuestas a un medicamento significa que una relación causal entre un medicamento y un acontecimiento adverso es al menos una posibilidad razonable, es decir, no puede descartarse la relación.

Respecto a medicamentos comercializados: una respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada y que ocurre en dosis normalmente utilizadas en el hombre como profilaxis, diagnóstico o terapia de enfermedades o para modificación de la función fisiológica (véase la guía de la ICH para el para manejo de datos clínicos de seguridad: definiciones y normas para informes expeditivos).

## 1.2 ACONTECIMIENTO ADVERSO (AA)

Cualquier incidencia perjudicial para la salud que se presente en un paciente o sujeto de una investigación clínica al que se ha administrado un medicamento, aunque no tenga necesariamente una relación causal con dicho tratamiento. Un acontecimiento adverso (AA) puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un medicamento (en investigación), esté o no relacionado con el medicamento (en investigación), relacionado o no con el medicamento (en investigación) (véase la guía de la ICH para el para manejo de datos

clínicos de seguridad: definiciones y normas para informes expeditivos).

## 1.3 MODIFICACIÓN (A UN PROTOCOLO)

Véase Modificación de protocolo.

## 1.4 REQUISITOS LEGALES PERTINENTES

Cualquier ley o normativa dirigida a la realización de ensayos clínicos con medicamentos en investigación.

## 1.5 APROBACIÓN (RESPECTO A COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA)

La decisión afirmativa del CEIC de que un ensayo clínico ha sido revisado y puede realizarse en la institución dentro de las limitaciones establecidas por el CEIC, la Institución, la Buena Práctica Clínica (BPC) y los requisitos legales pertinentes.

## 1.6 AUDITORÍA

Examen independiente y sistemático de las actividades y los documentos relacionados con el ensayo, para determinar si las actividades evaluadas relacionadas con el ensayo han sido realizadas y si los datos son registrados, analizados y fielmente comunicados, conforme al protocolo, los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) del promotor, la BPC y los requisitos legales pertinentes.

## 1.7 CERTIFICADO DE AUDITORÍA

Declaración de confirmación, por parte del auditor, de que se ha realizado una auditoría.

## 1.8 INFORME DE LA AUDITORÍA

Evaluación escrita realizada por el auditor del promotor de los resultados de la auditoría.

## 1.9 “AUDIT TRAIL” (1.9)

Documentación que permite la reconstrucción del curso de los acontecimientos del ensayo clínico.

## 1.10 CIEGO/ENMASCARAMIENTO

Procedimiento por el cual uno o varios de los implicados en el ensayo desconocen la asignación del tratamiento. Habitualmente, simple ciego significa que los sujetos desconocen el tratamiento asignado y doble ciego hace referencia a que los sujetos, el investigador, el monitor y, en algunos casos los que analizan los datos, desconocen la asignación del tratamiento.

## 1.11 CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD)

Documento impreso, óptico o electrónico que se ha diseñado para recoger y transmitir al promotor toda la información requerida en el protocolo para cada sujeto del ensayo.

## 1.12 ESTUDIO O ENSAYO CLÍNICO (1.12)

Toda investigación efectuada en seres humanos dirigida a determinar o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o identificar cualquier reacción adversa, y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el propósito de determinar su seguridad y/o eficacia. Los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos.

## 1.13 INFORME DEL ESTUDIO O ENSAYO CLÍNICO

Descripción escrita del estudio o ensayo de cualquier agente terapéutico, profiláctico o diagnóstico realizado en seres humanos, donde la descripción estadística y clínica, las exposiciones y las evaluaciones están plenamente integradas en un solo informe (véase la Guía ICH para la Estructura y Contenido de los Informes de Estudios Clínicos).

## 1.14 COMPARADOR (MEDICAMENTO)

Medicamento comercializado o no (es decir, control activo), o placebo, utilizados como referencia en un ensayo clínico.

## 1.15 CUMPLIMIENTO (EN RELACIÓN A LOS ENSAYOS)

La observancia de todos los requisitos relacionados con el ensayo, de las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) y de los requisitos legales pertinentes.

## 1.16 CONFIDENCIALIDAD

Conjunto de medidas dirigidas a evitar que individuos no autorizados tengan acceso a información propiedad del promotor o a la identidad de un sujeto.

## 1.17 CONTRATO

Acuerdo escrito, fechado y firmado entre dos o más partes implicadas que establece cualquier disposición sobre la delegación y la distribución de las tareas y obligaciones y, en su caso, de las cuestiones económicas. El protocolo puede servir como base del contrato.

## 1.18 COMITÉ COORDINADOR

Comité que el promotor puede organizar para coordinar la realización de un ensayo multicéntrico.

## 1.19 INVESTIGADOR COORDINADOR

Investigador responsable de la coordinación de los investigadores de los centros participantes en un ensayo multicéntrico.

## 1.20 ORGANIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN POR CONTRATO (CRO)

Persona u organización (comercial, académica u otra) contratada por el promotor para realizar una o más de las funciones o deberes del promotor en relación con el ensayo.

## 1.21 ACCESO DIRECTO

Permiso para examinar, analizar, verificar y reproducir cualquier registro e informe que sea importante para la evaluación de un ensayo clínico. Cualquiera de las partes con acceso directo (p. e. autoridades reguladoras nacionales y extranjeras, monitores y auditores del promotor) deberá tomar todas las precauciones posibles dentro de las restricciones que establece los requisitos legales pertinentes para mantener la confidencialidad de la identidad de los sujetos y de la información propiedad del promotor.

## 1.22 DOCUMENTACIÓN

Todos los registros, en cualquier formato (incluyendo, entre otros, los registros escritos, electrónicos, magnéticos y ópticos, los escáneres, radiografías y los electrocardiogramas), que describan o registren los métodos, la realización y/o los resultados de un ensayo, así como los factores que pueden afectarlo y las acciones realizadas.

## 1.23 DOCUMENTOS ESENCIALES

Documentos que individual o colectivamente, permiten la evaluación de la realización de un estudio y la calidad de los datos producidos (véase apartado 8. Documentos Esenciales para la Realización de un Ensayo Clínico).

## 1.24 BUENA PRÁCTICA CLÍNICA (BPC)

Normas para el diseño, dirección, realización, monitorización, auditoría, registro, análisis e informe del ensayo clínico que garantizan que los datos y los resultados obtenidos son precisos y creíbles, y que se han protegido los derechos, la integridad y la confidencialidad de los sujetos del ensayo.

## 1.25 COMITÉ INDEPENDIENTE DE MONITORIZACIÓN DE DATOS (CIMD) (CONSEJO DE MONITORIZACIÓN DE DATOS Y SEGURIDAD, COMITÉ DE MONITORIZACIÓN, COMITÉ DE MONITORIZACIÓN DE DATOS)

Comité independiente para la monitorización de los datos que puede ser establecido por el promotor para valorar, a intervalos de tiempo determinados, el progreso de un ensayo clínico, los datos de seguridad y las variables críticas de eficacia, así como recomendar al promotor continuar, modificar o interrumpir el ensayo.

## 1.26 TESTIGO IMPARCIAL

Persona independiente del ensayo y que no puede ser influenciada indebidamente por el personal implicado en el mismo, que asiste al proceso del consentimiento informado si el sujeto o sus representantes legales no pueden leer, y se responsabiliza de leer la hoja de información para el sujeto, el documento del consentimiento informado y cualquier otra información escrita dirigida al sujeto.

## 1.27 COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (CEIC)

Organismo independiente (un comité de revisión o un comité, institucional, regional, nacional o supranacional) constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, encargado de velar por la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos que participan en un ensayo clínico, y de proporcionar una garantía pública al respecto mediante, entre otras, la evaluación y emisión de un dictamen referente al protocolo del ensayo, la idoneidad del investigador, la adecuación de las instalaciones, así como los métodos y materiales que serán utilizados para obtener y documentar el consentimiento informado de los sujetos del ensayo.

La situación legal, composición, funciones, procedimientos y requisitos legales pueden variar en cada país, pero debe permitir que los Comités actúen de acuerdo con las normas de BPC descritas en este documento.

## 1.28 CONSENTIMIENTO INFORMADO (CI)

Proceso por el cual un sujeto confirma voluntariamente su decisión de participar en un ensayo determinado después de haber sido informado debidamente de todos los aspectos del ensayo que son relevantes para la decisión de participar del sujeto. El consentimiento informado está documentado por medio del correspondiente documento escrito firmado y fechado.

## 1.29 INSPECCIÓN

Revisión oficial por una autoridad reguladora competente de los documentos, las instalaciones, los archivos y de cualquier otro elemento que considere relacionado con el ensayo clínico y que puede encontrarse en el centro de investigación, en las instalaciones del promotor o en la organización de investigación por contrato (CRO), o en cualquier otro establecimiento que

considere oportuno inspeccionar.

## 1.30 INSTITUCIÓN (SANITARIA)

Cualquier entidad pública o privada, agencia o centro sanitario u odontológico, donde se realicen ensayos clínicos.

## 1.31 COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (CEIC)

Organismo independiente constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, encargado de velar por la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos que participan en un ensayo clínico, y de proporcionar una garantía pública al respecto mediante, entre otras, la evaluación y emisión de un dictamen referente al protocolo del ensayo, la idoneidad del investigador, la adecuación de las instalaciones, así como los métodos y materiales que serán utilizados para obtener y documentar el consentimiento informado de los sujetos del ensayo.

## 1.32 INFORME INTERMEDIO DEL ESTUDIO/ENSAYO CLÍNICO

Informe referente a los resultados del estudio antes de su finalización y a su evaluación de acuerdo con el análisis intermedio realizado durante el ensayo.

## 1.33 MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

Forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los medicamentos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no aprobada o para obtener más información acerca de un uso autorizado.

### 1.34 INVESTIGADOR

Persona responsable de la realización del ensayo clínico en un centro de investigación. Si es un equipo el que realiza el ensayo en el centro, el investigador es el responsable del equipo y puede denominarse investigador principal. Véase también investigador colaborador.

### 1.35 INVESTIGADOR/INSTITUCIÓN

Hace referencia “al investigador o a la institución dependiendo de la normativa a la que hace mención”.

### 1.36 MANUAL DEL INVESTIGADOR (MI)

Recopilación de datos clínicos y no clínicos sobre el medicamento en investigación, pertinente para el estudio de dicho medicamento en seres humanos (véase el punto 7. Manual del Investigador).

### 1.37 REPRESENTANTE LEGAL

Individuo, persona jurídica u otra entidad autorizada para consentir, en nombre de un sujeto potencial, su participación en un ensayo clínico.

### 1.38 MONITORIZACIÓN

Acto de vigilar el desarrollo de un ensayo clínico, y de garantizar que es realizado, archivado y publicado de acuerdo con el protocolo, los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT), las guías de la Buena Práctica Clínica (BPC) así como a los requisitos legales pertinentes.

### 1.39 INFORME DE MONITORIZACIÓN

Informe escrito dirigido al promotor, realizado por el monitor después de cada visita a un centro o cualquier otra comunicación relacionada con el ensayo, de acuerdo con los PNT del promotor.

### 1.40 ENSAYO MULTICÉNTRICO

Ensayo clínico realizado en más de un centro de investigación, llevado a cabo por más de un investigador de acuerdo con un único protocolo.

### 1.41 ESTUDIO NO CLÍNICO

Estudios biomédicos no realizados en seres humanos.

### 1.42 DICTAMEN (EN RELACIÓN CON EL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA)

Juicio o consejo que otorga un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC).

### 1.43 HISTORIA CLÍNICA

Véase documentos fuente.

### 1.44 PROTOCOLO

Documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo. El protocolo habitualmente proporciona también los antecedentes y la justificación del ensayo, aunque ambos pueden ser incluidos en otros documentos a los que haga referencia el protocolo. En toda la guía de la BPC de la ICH, el término protocolo se refiere tanto al protocolo original como a las sucesivas modificaciones del mismo.

### 1.45 PROTOCOLO MODIFICACIÓN

Descripción escrita de una modificación o una aclaración oficial realizada al protocolo.

### 1.46 GARANTÍA DE CALIDAD (QA)

Todas aquellas actividades planificadas y sistematizadas que se establecen para asegurar que

el ensayo se realiza y que los datos se generan, documentan (registran) y comunican conforme a la guía de la Buena Práctica Clínica (BPC) y los requisitos legales pertinentes.

### 1.47 CONTROL DE CALIDAD (QC)

Técnicas y actividades operativas que se emprenden dentro del sistema de Garantía de calidad a fin de verificar que se han cumplido los requisitos de calidad en las actividades relacionadas con el ensayo.

### 1.48 ALEATORIZACIÓN

Procedimiento de asignación al azar de los sujetos del ensayo a los grupos de tratamiento o control, reduciéndose así el sesgo.

### 1.49 AUTORIDADES REGULADORAS

Organismos que tienen el poder de legislar. En la guía de la BPC de la ICH, la expresión Autoridades reguladoras incluye a las autoridades que revisan los datos clínicos presentados y aquellas que realizan las inspecciones (véase 1.29). En ocasiones, estos organismos pueden ser denominados también autoridades competentes.

### 1.50 ACONTECIMIENTO ADVERSO GRAVE O REACCIÓN ADVERSA GRAVE AL MEDICAMENTO

Cualquier acontecimiento adverso o reacción adversa que, a cualquier dosis:

- produzca la muerte del paciente,
- amenace la vida del sujeto,
- haga necesaria la hospitalización del sujeto o la prolongación de ésta,
- produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o

- dé lugar a una anomalía o malformación congénita.

(Véase la guía de la ICH para la Gestión de Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Normas para Informes Expeditivos).

### 1.51 DATOS FUENTE

Toda la información contenida en los archivos originales y las copias certificadas de los archivos originales referente a hallazgos clínicos, observaciones u otras actividades del ensayo clínico que son necesarias para la reconstrucción y la evaluación del ensayo. Los datos fuente están contenidos en los documentos fuente (los archivos originales o las copias certificadas).

### 1.52 DOCUMENTOS FUENTE

Documentos originales, datos y registros (p.e. historias clínicas, gráficas clínicas y administrativas, informes de laboratorio, memoranda, diarios de los sujetos o cuestionarios de evaluación, registros de dispensación de fármacos, datos registrados por instrumentos informatizados, copias o transcripciones certificadas después de su verificación como copias exactas, microfichas, negativos fotográficos, microfilms o medios magnéticos, radiografías, archivos de los sujetos y registros guardados en la farmacia, en los laboratorios y en los departamentos médico-técnicos implicados en el ensayo clínico).

### 1.53 PROMOTOR

Individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio, gestión y/o financiación de un ensayo clínico.

### 1.54 PROMOTOR-INVESTIGADOR

Individuo que inicia y realiza, solo o con otros, un ensayo clínico y bajo cuya dirección inmediata el medicamento en investigación se administra, dispensa, o utiliza por un sujeto. El término

únicamente hace referencia a un individuo (es decir, no incluye una corporación o una agencia). Las obligaciones de un promotor-investigador abarcan tanto las de promotor como las de investigador.

### **1.55 PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE TRABAJO (PNT)**

Instrucciones escritas y detalladas para lograr la uniformidad en la realización de una función específica.

### **1.56 INVESTIGADOR COLABORADOR**

Cualquier miembro del equipo del ensayo clínico que esté designado y supervisado por el investigador en un centro de investigación para realizar procedimientos relevantes y/o tomar decisiones importantes relacionados con el ensayo (p.e. asociados, residentes, becarios de investigación). Véase también Investigador.

### **1.57 SUJETO DEL ENSAYO**

Individuo que participa en un ensayo clínico, recibiendo el medicamento en investigación o actuando como control.

### **1.58 CÓDIGO DE IDENTIFICACIÓN DEL SUJETO**

Identificador único que asigna el investigador a cada sujeto del ensayo para proteger su identidad y que se utiliza en vez del nombre del sujeto cuando el investigador comunica acontecimientos adversos y otros datos relacionados con el ensayo.

### **1.59 CENTRO DEL ENSAYO**

Lugar donde se realizan las actividades relacionadas con el ensayo.

### **1.60 REACCIÓN ADVERSA INESPERADA**

Reacción adversa cuya naturaleza o intensidad no se corresponde con la información disponible sobre el medicamento (p.e. Manual del Investigador para un medicamento en investigación no autorizado para su comercialización o la ficha técnica del medicamento en el caso de medicamento autorizado). (Véase la guía de la ICH para la Gestión de Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Normas para Informes Expeditivos).

### **1.61 SUJETOS VULNERABLES**

Sujetos cuya disposición para ser voluntarios en un ensayo clínico puede ser indebidamente influenciada por la expectativa, justificada o no, de los beneficios asociados con su participación o de la respuesta como represalia por parte de superiores jerárquicos en el caso de negarse a participar. Ejemplo de ello son los miembros de un grupo con una estructura jerárquica, tales como los estudiantes de medicina, farmacia, odontología o enfermería, personal subordinado de un laboratorio u hospital, empleados de una compañía farmacéutica, miembros de las fuerzas armadas y prisioneros. Otros sujetos vulnerables incluyen los pacientes con enfermedades incurables, personas en residencias de ancianos, parados o mendigos, pacientes en situaciones de emergencia, grupos pertenecientes a minorías étnicas, vagabundos, nómadas, refugiados, menores y aquellos que son incapaces de dar su consentimiento.

### **1.62 BIENESTAR (DE LOS SUJETOS EN UN ENSAYO)**

Integridad física y mental de los sujetos que participan en un ensayo clínico.

## **ADENDUM**

### **1.63 COPIA CERTIFICADA**

Copia (independientemente del tipo de medio

utilizado) del registro original que ha sido comprobado (p.e., por una firma fechada o por generación a través de un proceso validado) que tiene la misma información que el original, incluyendo los datos que describen el contexto, contenido y estructura.

### **1.64 PLAN DE MONITORIZACIÓN**

Documento que describe la estrategia, métodos, responsabilidades y requisitos de monitorización de un ensayo.

### **1.65 VALIDACIÓN DE SISTEMAS INFORMATIZADOS**

Proceso para establecer y documentar que los requisitos especificados de un sistema informatizado pueden completarse en su totalidad desde el diseño hasta el desmantelamiento del sistema o transición a un sistema nuevo. El enfoque a la validación debe basarse en la evaluación de riesgo que tiene en cuenta el uso previsto del sistema y el potencial del sistema de afectar a la protección del sujeto humano y la fiabilidad de los resultados del ensayo.





## 2. LOS PRINCIPIOS DE LA BPC DE LA ICH

- 2.1. Los ensayos clínicos deben realizarse de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y que sean coherentes con la guía de la BPC y los requisitos legales pertinentes.
- 2.2. Antes de iniciar un ensayo, deberán considerarse los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con el beneficio esperado, tanto para el sujeto individual del ensayo como para la sociedad. Un ensayo deberá iniciarse y continuarse únicamente en el caso de que los beneficios previstos justifiquen los riesgos.
- 2.3. Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un ensayo son las consideraciones más importantes y deberán prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
- 2.4. La información clínica y no clínica disponible sobre un medicamento en investigación deberá ser suficiente para avalar el ensayo clínico propuesto.
- 2.5. Los ensayos clínicos deberán estar científicamente justificados y estar descritos en un protocolo claro y detallado.
- 2.6. El ensayo se deberá realizar de acuerdo con el protocolo que previamente ha recibido un dictamen favorable de un CEIC.
- 2.7. El cuidado médico que reciben los sujetos y las decisiones médicas tomadas en su nombre serán siempre responsabilidad de un médico cualificado o, en su caso, un odontólogo cualificado.
- 2.8. Cada individuo implicado en la realización de un ensayo deberá estar cualificado, por su titulación, formación y experiencia, para

realizar sus tareas y responsabilidades respectivas.

- 2.9. Se deberá obtener el consentimiento informado, otorgado de forma libre, de cada sujeto antes de su participación en el ensayo clínico.
- 2.10. Toda la información del ensayo clínico deberá ser registrada, manejada y archivada de forma que permita su comunicación, interpretación y verificación exactas.

### ADENDUM

Este principio se aplica a todos los registros a los que se hace referencia en esta guía, independientemente del tipo de medio utilizado.

- 2.11. Se deberá proteger la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos respetando la privacidad y las normas de confidencialidad de acuerdo con los requisitos legislativos pertinentes.
- 2.12. Los medicamentos en investigación deberán fabricarse, manejarse y almacenarse de acuerdo con las Normas de Correcta Fabricación (NCF) pertinentes y se deberán utilizar de acuerdo con el protocolo aprobado.
- 2.13. Se implantarán sistemas con procedimientos que aseguren la calidad de cada aspecto del ensayo.

### ADENDUM

Los aspectos del ensayo que son esenciales para garantizar la protección de los sujetos humanos y la fiabilidad de los resultados del ensayo deben ser el foco de dichos sistemas.



## 3. COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (CEIC)

### 3.1 RESPONSABILIDADES

**3.1.1** Un CEIC deberá salvaguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de todos los sujetos del ensayo. Deberá prestarse especial atención a los ensayos que puedan incluir sujetos vulnerables.

**3.1.2** El CEIC deberá estar en posesión de los siguientes documentos:

El protocolo del ensayo y sus modificaciones; el documento del consentimiento informado así como las actualizaciones del mismo propuestas por el investigador, los procedimientos de reclutamiento de sujetos (p.e. anuncios publicitarios); la hoja de información para el sujeto; el Manual del Investigador, la información disponible sobre seguridad, la información referente a la remuneración e indemnizaciones previstas para los sujetos, el currículum vitae actualizado del investigador y/u otra documentación que demuestre la cualificación del investigador así como cualquier otro documento que el CEIC pueda necesitar para cumplir con sus responsabilidades.

El CEIC deberá evaluar la documentación que acompaña la solicitud de un ensayo clínico en un tiempo razonable y documentar por escrito sus criterios de evaluación, identificando claramente el ensayo, los documentos revisados así como las fechas de los siguientes documentos:

- dictamen favorable,
- modificaciones solicitadas antes del dictamen favorable,
- dictamen desfavorable y

- retirada o suspensión de cualquier dictamen favorable previo.

**3.1.3** El CEIC deberá considerar la idoneidad del investigador para el ensayo propuesto, mediante su currículum vitae actualizado y/o cualquier información pertinente que el Comité solicite.

**3.1.4** El CEIC deberá realizar el seguimiento de cada ensayo en marcha con una periodicidad proporcional al riesgo al que se exponen los sujetos del estudio. Este seguimiento será al menos anual.

**3.1.5** El CEIC podrá solicitar que se proporcione a los sujetos más información de la señalada en el párrafo 4.8.10 cuando, a su juicio, la información adicional aumente significativamente la protección de los derechos, la seguridad y/o el bienestar de los sujetos.

**3.1.6** Cuando se realice un ensayo no terapéutico con el consentimiento del representante legal del sujeto (véase 4.8.12, 4.8.14), el Comité deberá determinar si el protocolo propuesto y el resto de los documentos contemplan adecuadamente las cuestiones éticas y cumplen los requisitos legales para tales ensayos.

**3.1.7** En aquellos casos en que el protocolo indique que no es posible obtener el consentimiento previo del sujeto de ensayo o de su representante legal (véase 4.8.15) el Comité deberá determinar si el protocolo propuesto y/u otros documentos contemplan adecuadamente las consideraciones éticas relevantes y cumplen la normativa vigente para tales ensayos (es decir, en situación de urgencia).

**3.1.8** El CEIC deberá revisar tanto la cantidad como la forma de compensación a los sujetos del ensayo a fin de asegurar que no existe coacción o influencia indebida sobre los mismos. La contraprestación al sujeto se reducirá proporcionalmente a su participación y no dependerá completamente de que finalice el ensayo.

**3.1.9** El Comité deberá asegurar que la información referente a la compensación a los sujetos, incluyendo la forma, las cantidades y el calendario de la misma, se refleje en la hoja de información para el sujeto y en alguna información escrita que se le entregue. Se deberá especificar así mismo la forma de prorrateo de la contraprestación.

## 3.2 COMPOSICIÓN, FUNCIONES Y ACTIVIDADES

**3.2.1** El CEIC debe estar constituido por un número razonable de miembros que conjuntamente posean la cualificación y la experiencia necesaria para revisar y evaluar los aspectos científicos, médicos y éticos del ensayo propuesto. Se recomienda que el CEIC esté integrado por:

- a) Al menos cinco miembros.
- b) Al menos un miembro cuya área principal de interés no sea científica.
- c) Al menos un miembro que sea independiente del centro del ensayo.

Solo aquellos miembros del Comité que sean independientes del investigador y del promotor del ensayo podrán votar u opinar sobre temas relacionados con el ensayo.

Debe guardarse el listado de los miembros del Comité con sus respectivas cualificaciones.

**3.2.2** El CEIC deberá realizar sus funciones con arreglo a unos procedimientos normalizados de trabajo (PNT), mantener registros por escrito de sus actividades y de las actas de sus reuniones, así como seguir la guía de la BPC y la normativa vigente.

**3.2.3** El Comité deberá tomar sus decisiones en reuniones convocadas en las que, al menos, debe haber el quórum estipulado en sus PNT.

**3.2.4** Sólo los miembros del Comité que participan en la revisión y discusión del estudio deberán votar, opinar y/o aconsejar.

**3.2.5** El investigador puede proporcionar información sobre cualquier aspecto del ensayo pero no debe participar en las deliberaciones ni en la votación/dictamen del Comité.

**3.2.6** El Comité podrá invitar a expertos, que no sean miembros del mismo, en áreas especiales en las que necesite asesoramiento.

## 3.3 PROCEDIMIENTOS

El CEIC deberá elaborar, documentar por escrito y seguir para su funcionamiento Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) que incluyan:

**3.3.1** La composición del Comité y los requisitos que deben cumplir sus miembros (nombres y cualificaciones), así como la autoridad competente que les acredita.

**3.3.2** La forma de convocar a sus miembros, la periodicidad y la celebración de sus reuniones.

**3.3.3** Los criterios para la evaluación inicial y el sistema de seguimiento de los ensayos.

- 3.3.4** La forma de determinar la frecuencia del seguimiento del ensayo clínico, si fuera necesario.
- 3.3.5** Los casos en que se contemple, conforme a los requisitos legales pertinentes, la revisión urgente y el dictamen favorable de cualquier modificación menor en los ensayos iniciados que tengan un dictamen favorable del CEIC.
- 3.3.6** Se especificará que no deberá ser admitido ningún sujeto en un ensayo, antes de que el CEIC emita un dictamen favorable por escrito del ensayo.
- 3.3.7** Se especificará que no deberá realizarse ninguna desviación o modificación del protocolo sin un dictamen previo favorable por escrito del CEIC, salvo cuando sea necesario para proteger a los sujetos de cualquier riesgo inmediato o cuando el cambio afecte solo a aspectos logísticos o administrativos del ensayo (p.e. el cambio de monitor, el número de teléfono) (véase 4.5.2).
- 3.3.8** Se especificará que el investigador deberá informar sin demora al CEIC de:
- a) Las desviaciones o modificaciones del protocolo realizadas para proteger a los sujetos de riesgos inmediatos (véase 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4).
  - b) Las modificaciones que supongan un incremento del riesgo para los sujetos y/o afecten de forma significativa la realización del ensayo (véase 4.10.2).
  - c) Todas las reacciones adversas al medicamento que sean graves e inesperadas.
  - d) Cualquier información nueva que pueda afectar negativamente la seguridad de los sujetos o la realización del ensayo.
- 3.3.9** La garantía de que el Comité notificará rápidamente y por escrito al investigador y a la institución:
- a) los dictámenes relacionados con el ensayo,
  - b) la justificación de sus dictámenes,
  - c) los procedimientos para apelar sus dictámenes.

## 3.4 DOCUMENTOS

El Comité deberá archivar todos los documentos relevantes (p.e. los PNT escritos, la lista de miembros, la lista de las ocupaciones y/o afiliaciones de los mismos, los documentos presentados, las actas de las reuniones y la correspondencia) durante un periodo de al menos 3 años después de la finalización del ensayo y tenerlos a disposición de las autoridades competentes.

Los investigadores, los promotores o las autoridades competentes pueden solicitar al CEIC sus procedimientos de trabajo por escrito y la lista de sus miembros.



## 4. INVESTIGADOR

### 4.1 CUALIFICACIONES DEL INVESTIGADOR Y ACUERDOS

- 4.1.1** El investigador deberá estar cualificado por su titulación, formación y experiencia para responsabilizarse de la realización correcta del ensayo clínico y deberá cumplir todos los requisitos especificados en la legislación pertinente<sup>15</sup>). Deberá justificar su cualificación mediante un currículum vitae actualizado, así como la documentación pertinente que le solicite el promotor, el Comité o las autoridades competentes.
- 4.1.2** El investigador deberá conocer a fondo las propiedades de los medicamentos en investigación, tal como figuren en el protocolo, en el Manual del Investigador actualizado, en la información del medicamento y en otras fuentes de información proporcionadas por el promotor.
- 4.1.3** El investigador deberá conocer y ajustarse a la guía de BPC y a los requisitos legales pertinentes.
- 4.1.4** El investigador y la institución deberán permitir al promotor la monitorización y la auditoría del ensayo clínico y a las autoridades competentes la realización de las inspecciones correspondientes.
- 4.1.5** El investigador deberá archivar el listado de las personas debidamente cualificadas en las que haya delegado obligaciones importantes relacionadas con el ensayo.

### 4.2 RECURSOS APROPIADOS

- 4.2.1** El investigador deberá ser capaz de demostrar (p.e., basándose en datos retros-

pectivos) su capacidad para reclutar el número requerido de sujetos adecuados, dentro del periodo de reclutamiento establecido.

- 4.2.2** El investigador deberá disponer de tiempo suficiente para realizar y completar correctamente el ensayo dentro del tiempo convenido.
- 4.2.3** El investigador deberá disponer del número adecuado de personal cualificado y de las instalaciones necesarias, durante el tiempo previsto del ensayo, para realizarlo correctamente y con seguridad.
- 4.2.4** El investigador deberá garantizar que todas las personas que participan en el ensayo están informadas correctamente del protocolo, los medicamentos en investigación y de sus tareas y obligaciones en relación con el ensayo.

### ADENDUM

- 4.2.5** El investigador es responsable de supervisar a cualquier persona o grupo al que el investigador delegue obligaciones relacionadas con el ensayo y funciones realizadas en el centro de ensayo.
- 4.2.6** Si el investigador/institución retiene los servicios de cualquier persona o grupo para realizar obligaciones y funciones relacionadas con el ensayo, el investigador/institución debe garantizar que esta persona o grupo está cualificado para realizar esas obligaciones y funciones relacionadas con el ensayo y debe implementar procedimientos para garantizar la integridad de las obligaciones y funciones relacionadas con el ensayo y los datos generados.

## 4.3 ASISTENCIA MÉDICA DE LOS SUJETOS DEL ENSAYO

- 4.3.1** Un médico cualificado (o un odontólogo, cuando sea necesario) que sea el investigador principal o colaborador del ensayo, será el responsable de todas las decisiones médicas (u odontológicas) relacionadas con el mismo.
- 4.3.2** Durante y después de la participación de un sujeto en un ensayo el investigador/institución deberán asegurarse de que se le proporcione una asistencia médica adecuada ante cualquier acontecimiento adverso, incluyendo la alteración clínicamente importante de los valores de laboratorio, que esté relacionado con el ensayo. El investigador/institución deberá informar al sujeto cuando éste necesite asistencia médica para las enfermedades intercurrentes de las que el investigador tenga conocimiento.
- 4.3.3** Se recomienda que el investigador informe al médico de atención primaria de la participación del sujeto en el ensayo, siempre que este tenga médico asignado y esté de acuerdo con que se le informe.
- 4.3.4** El sujeto no tiene obligación de justificar su decisión de retirarse prematuramente del ensayo, pero el investigador deberá hacer un esfuerzo razonable para averiguar la razón que le ha llevado a dejar el estudio, siempre y cuando se respeten los derechos del sujeto.

## 4.4 COMUNICACIÓN CON EL CEIC

- 4.4.1** Antes de iniciar un ensayo, el investigador deberá obtener el dictamen favorable, por escrito y fechado, para el protocolo del ensayo, la hoja de información para el sujeto del consentimiento informado, las actualizaciones de este documento,

los procedimientos de reclutamiento (p. e. anuncios publicitarios) y cualquier otra información escrita que les sea entregada a los sujetos.

- 4.4.2** Como parte de la solicitud escrita al CEIC, el investigador/institución deberá proporcionarle una copia actualizada del Manual del Investigador. Si el Manual del Investigador se modificara durante el ensayo, el investigador deberá entregar una copia revisada del Manual del Investigador al Comité.
- 4.4.3** Durante el ensayo el investigador/institución deberá proporcionar al CEIC todos los documentos que hayan sido modificados.

## 4.5 CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO

- 4.5.1** El investigador/institución deberá realizar el ensayo de acuerdo con el protocolo acordado con el promotor y, autorizado por la autoridad reguladora y que tiene el dictamen favorable del CEIC. El investigador deberá firmar el protocolo, o un contrato alternativo, para confirmar el acuerdo.
- 4.5.2** El investigador, no deberá realizar ninguna desviación ni modificación del protocolo sin el permiso del promotor y la revisión previa y dictamen favorable a la modificación, por escrito, del CEIC, salvo cuando sea necesario reducir un riesgo inminente para los sujetos del ensayo o cuando la modificación implique solamente aspectos logísticos o administrativos (p.e., cambio de monitor, o del número de teléfono).
- 4.5.3** El investigador, o una persona designada por él, deberá documentar y explicar cualquier desviación del protocolo aprobado.

**4.5.4** El investigador puede realizar una modificación o un cambio del protocolo, sin el dictamen favorable previo del CEIC, a fin de eliminar riesgos inminentes a los sujetos del ensayo. Tan pronto como sea posible, la desviación o la modificación realizada, su justificación y cuando proceda, la modificación del protocolo propuesta, se deberá presentar:

- a) al CEIC para su revisión y dictamen favorable,
- b) al promotor para su conformidad y, en caso necesario, al promotor del ensayo para su acuerdo y si es requerido,
- c) a las autoridades competentes.

## 4.6 MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN

**4.6.1** La responsabilidad de la contabilidad de los medicamentos en investigación en el centro de investigación reside en el investigador/institución.

**4.6.2** En la medida de lo permitido o requerido, el investigador o la institución podrá asignar alguna o todas sus responsabilidades en relación con la contabilidad de los medicamentos en investigación en el centro del ensayo a un farmacéutico u otra persona apropiada que esté bajo su supervisión.

**4.6.3** El investigador/institución y/o un farmacéutico u otro individuo apropiado, que haya sido designado por el investigador/institución, deberá mantener un registro del envío del medicamento al centro del ensayo, el inventario, el uso por parte de cada sujeto y la devolución al promotor o eliminación alternativa del preparado no utilizado. Estos registros deberán incluir la fecha, cantidad, número de lote/serie, fecha de caducidad (cuando proceda) y código asignado al medicamento en

investigación y a los sujetos del ensayo. Los investigadores deberán mantener registros que documenten correctamente que a los sujetos se les suministraron las dosis especificadas en el protocolo y que los datos cuadren con los medicamentos en investigación recibidos del promotor.

**4.6.4** Los medicamentos en investigación deberán almacenarse según especifique el promotor (véase 5.13.2 y 5.14.3) y conforme a los requisitos legales pertinentes.

**4.6.5** El investigador garantizará que los medicamentos en investigación sólo se utilizarán de acuerdo con el protocolo aprobado.

**4.6.6** El investigador, o una persona designada por él, explicará el uso correcto de los medicamentos en investigación a cada sujeto y comprobará, con una periodicidad adecuada de acuerdo con cada ensayo, que cada sujeto sigue correctamente las instrucciones.

## 4.7 PROCEDIMIENTOS DE ALEATORIZACIÓN Y DESENMASCARAMIENTO

El investigador deberá seguir los procedimientos de aleatorización especificados en el protocolo del estudio, si procede, y garantizar que únicamente se abrirá el código siguiendo los criterios señalados en el protocolo. Si el estudio es ciego, deberá documentar y explicar inmediatamente al promotor cualquier desenmascaramiento de un medicamento en investigación (p.e. accidentalmente, o por aparición de un acontecimiento adverso grave).

## 4.8 CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS SUJETOS DEL ENSAYO

**4.8.1** En la obtención y documentación del consentimiento informado, el investigador debe cumplir la legislación pertinente,

las normas de BPC y los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki. Antes del inicio del ensayo, el investigador deberá tener el dictamen favorable por escrito del CEIC del documento de consentimiento informado y de cualquier otra información escrita que se entregue a los sujetos.

- 4.8.2** Deberá modificarse el documento del consentimiento, así como toda información escrita que se entregue a los sujetos, cuantas veces se disponga de nueva información que pueda ser relevante para el consentimiento del sujeto. Cualquier documento de consentimiento informado e información escrita que hayan sido modificadas deberán recibir el dictamen favorable del CEIC antes de su utilización. Se deberá informar al sujeto o al representante legal del sujeto de manera oportuna si se dispone de nueva información que pueda modificar la decisión del sujeto de seguir participando en el ensayo. La comunicación de esta información deberá estar documentada.
- 4.8.3** Ni el investigador ni el personal del ensayo deberán coaccionar o influir indebidamente al sujeto para que participe o continúe su participación en un ensayo.
- 4.8.4** La información oral y escrita referente al ensayo, incluyendo la hoja de información al sujeto, no deberá contener ningún tipo de lenguaje que lleve al sujeto o al representante legal del sujeto a renunciar o a parecer que renuncia a cualquier derecho legal, o que libere o parezca liberar al investigador, a la institución, al promotor o a su personal de sus obligaciones en el caso de negligencia.
- 4.8.5** El investigador o una persona designada por él, deberá informar de forma completa al sujeto o, si el sujeto es incapaz de proporcionar el consentimiento informado, a su representante legal, de todos los aspectos pertinentes del ensayo, incluyendo la información escrita y el dictamen favorable del CEIC.
- 4.8.6** El lenguaje utilizado en la información oral y escrita sobre el ensayo, incluyendo la hoja de información al sujeto, no deberá ser técnico sino práctico y deberá poder ser entendido por el sujeto o su representante legal y el testigo imparcial, cuando proceda.
- 4.8.7** Antes de obtener el consentimiento informado, el investigador o la persona designada por él, deberá dar al sujeto o a su representante legal oportunidad y tiempo suficiente para preguntar acerca de los detalles del ensayo y para decidir si quiere participar o no en el ensayo. Deberá responder de forma satisfactoria para el sujeto o su representante legal a todas las preguntas sobre el ensayo.
- 4.8.8** Antes de la participación del sujeto en el ensayo, deberá firmarse y fecharse el documento del consentimiento informado por el sujeto o su representante legal y por la persona que les informó.
- 4.8.9** Si el sujeto o su representante legal no saben leer, un testigo imparcial deberá estar presente durante la información del consentimiento informado. Después de que el documento del consentimiento y cualquier otra información escrita le sea proporcionada, leída y explicada al sujeto o a su representante legal y después de que el sujeto o el representante legal del sujeto otorgue su consentimiento oral a la participación del sujeto en el ensayo y, si es capaz de hacerlo, haya firmado y fechado personalmente el consentimiento informado, el testigo deberá firmar y fechar también el consentimiento informado. Al firmar el consentimiento el testigo ratifica que la información contenida en



el mismo y toda la información escrita fue fielmente explicada y aparentemente entendida por el sujeto o su representante legal y que el consentimiento fue libremente dado por el sujeto o su representante legal.

**4.8.10** Tanto la explicación del consentimiento informado, como la hoja de información escrita del mismo y demás información escrita que se proporcione a los sujetos deberá incluir la información siguiente:

- a) Que el ensayo representa una investigación.
- b) El propósito del ensayo.
- c) Los tratamientos del ensayo y la probabilidad de asignación aleatoria para cada tratamiento.
- d) Los procedimientos a seguir en el ensayo, incluyendo todos los procedimientos invasivos.
- e) Las responsabilidades del sujeto.
- f) Aquellos aspectos del ensayo que son experimentales.
- g) Los riesgos o inconveniencias razonablemente previsibles para el sujeto y, en su caso, para el embrión, feto o lactante.
- h) Los beneficios razonablemente esperados. Se deberá informar claramente al sujeto en aquellos casos en que no se pretende ningún beneficio clínico específico para él.
- i) Los procedimientos o tratamientos alternativos disponibles para el sujeto y sus posibles beneficios y riesgos más importantes.
- j) La indemnización y/o tratamiento disponible para el sujeto en caso de cualquier perjuicio relacionado con el ensayo.
- k) El prorrateo previsto de pago, si lo hay, al sujeto por su participación en el ensayo.
- l) Los gastos previsibles, si los hay, al sujeto por su participación en el ensayo.
- m) Que la participación del sujeto en el ensayo es voluntaria y que el sujeto puede negarse a participar o retirarse del ensayo en cualquier momento, sin ninguna penalización ni pérdida de los beneficios a los que hubieses tenido derecho de otro modo.
- n) Que los monitores, auditores, CEIC, y las autoridades competentes tendrán acceso directo a la historia clínica original del sujeto para la verificación de los procedimientos y/o datos del ensayo clínico, sin violar la confidencialidad del sujeto, dentro de lo permitido por la normativa pertinente y que, al firmar el consentimiento informado, el sujeto o su representante legal están autorizando el acceso a estos datos.
- o) Que los registros que identifican al sujeto serán confidenciales y, según lo permitido por las leyes y/o regulaciones pertinentes, no estarán a disposición pública. Si se publican los resultados del ensayo, la identidad del sujeto será confidencial.
- p) Que se informará al sujeto o al representante legal del sujeto en todo momento si se dispone de nueva información que pueda modificar su decisión de continuar en el ensayo.
- q) Las personas de contacto para obtener información adicional del ensayo y de los derechos de los sujetos participantes, y con quien contactar en caso de

lesiones relacionadas con el mismo.

- r) Las circunstancias y/o razones previsibles bajo las cuales puede finalizar la participación del sujeto en el ensayo.
- s) La duración esperada de la participación del sujeto en el ensayo.
- t) El número aproximado de sujetos implicados en el ensayo.

**4.8.11** Antes de su participación en el ensayo, el sujeto o el representante legal del sujeto deberá recibir una copia del consentimiento informado por escrito firmado y fechado, así como toda la información escrita facilitada a los sujetos. Durante la participación del sujeto en el ensayo deberá recibir una copia de las actualizaciones del consentimiento firmada y fechada, así como una copia de todas las modificaciones de la información escrita, que le haya sido facilitada a los sujetos.

**4.8.12** Cuando un ensayo clínico (terapéutico o no terapéutico) incluya sujetos que sólo puedan ser reclutados en el ensayo con el consentimiento de su representante legal (p.e. los menores, o los pacientes con una demencia grave), el sujeto deberá ser informado del ensayo, teniendo en cuenta su nivel de comprensión y, si es capaz, deberá firmar y fechar personalmente el consentimiento informado.

**4.8.13** Excepto en el caso descrito en el punto 4.8.14, un ensayo no terapéutico (es decir, un ensayo en el cual no se espera ningún beneficio clínico directo para el sujeto), deberá ser realizado en los sujetos que den personalmente su consentimiento y que firmen y fechen el consentimiento informado.

**4.8.14** Los ensayos sin beneficio terapéutico

pueden realizarse en sujetos con el consentimiento de un representante legal siempre que se cumplan las siguientes condiciones:

- a) que no se puedan obtener los objetivos del ensayo mediante un ensayo con sujetos que pueden dar su consentimiento informado personalmente,
- b) que el riesgo previsible para el sujeto sea mínimo,
- c) que el impacto negativo sobre el bienestar del sujeto sea bajo y además que sea el menor posible,
- d) que el ensayo no esté prohibido por la ley,
- e) que se solicite expresamente el dictamen favorable del CEIC para la inclusión de tales sujetos y que por tanto el dictamen favorable cubra este aspecto.

Estos ensayos, salvo excepción justificada, deberán ser realizados siempre en pacientes que tengan una enfermedad en la que esté indicado el medicamento en investigación. Los sujetos en estos ensayos deberán ser monitorizados estrechamente y serán retirados si presentan ansiedad inaceptable.

**4.8.15** En situaciones de urgencia, cuando no sea posible obtener el consentimiento previo del sujeto, se solicitará el consentimiento del representante legal del sujeto, si está presente. En los casos en que el consentimiento previo del sujeto no sea posible y el representante legal del sujeto no esté presente, la inclusión del sujeto deberá cumplir los requisitos descritos en el protocolo o en otra documentación aparte, con el dictamen favorable del CEIC para proteger los de-

rechos, la seguridad y el bienestar del sujeto y asegurar el cumplimiento de los requisitos legislativos pertinentes. El sujeto o su representante legal será informado del ensayo en cuanto sea posible y deberá otorgar su consentimiento para continuar su participación en el mismo, si procede. (Véase 4.8.10).

## 4.9 REGISTROS E INFORMES

### ADENDUM

**4.9.0** El investigador/institución debe mantener documentos fuente adecuados y precisos y documentos de ensayo que incluyan todas las observaciones pertinentes de cada uno de los sujetos del ensayo. Los datos fuente deben ser atribuibles, legibles, contemporáneos, originales, precisos y completos. Los cambios en los datos fuente deben ser rastreables, no deben ocultar la entrada original y deben explicarse si es necesario (es decir, se deberá mantener un "audit trail").

**4.9.1** El investigador deberá garantizar la exactitud, integridad, legibilidad y puntualidad en la presentación de los datos al promotor en el plazo de tiempo convenido, así como de todos los informes que se le requieran.

**4.9.2** Los datos incluidos en el CRD, que se deriven de documentos fuente, deberán ser consistentes con dichos documentos o en caso contrario justificar las discrepancias.

**4.9.3** Cualquier modificación o corrección de los datos del CRD deberá ser fechado, firmado con las iniciales y explicado (si es necesario) y no deberá ocultar los datos originales (es decir, se deberá mantener un "audit trail"). Esto es aplicable tanto a los cambios o las correcciones en papel como en soporte electrónico (véase

5.18.4 (n)). Los promotores facilitarán a los investigadores y a los representantes designados por los investigadores, una guía sobre cómo hacer tales correcciones. Los promotores deberán tener procedimientos escritos que garanticen que los cambios o las correcciones realizados en los CRD por los representantes designados por el promotor están documentados, son necesarios y están confirmados por el investigador. El investigador deberá conservar los registros de los cambios y las correcciones.

**4.9.4** El investigador/institución deberán guardar los documentos del ensayo tal como está especificado en el apartado de Documentos Esenciales para la realización de un Ensayo Clínico (véase punto 8) de acuerdo con la normativa vigente. El investigador/la institución deberá tomar las medidas necesarias para prevenir la destrucción accidental o prematura de estos documentos.

**4.9.5** Se deberán conservar los documentos esenciales hasta al menos 2 años después de la última aprobación de una solicitud de comercialización en Europa, EEUU o Japón y hasta que no quede ninguna solicitud de comercialización pendiente, o en proyecto, en dichas regiones o hasta que hayan pasado al menos 2 años desde la suspensión formal del desarrollo clínico del medicamento en investigación. Sin embargo, se deberán conservar estos documentos durante un periodo de tiempo más prolongado si así lo establecen las normas reguladoras aplicables o un acuerdo con el promotor. Es responsabilidad del promotor informar al investigador/institución a partir de qué fecha no es necesario conservar estos documentos (véase 5.5.12).

**4.9.6** Los aspectos financieros del ensayo deberán estar documentados en un acuerdo

entre el promotor, el investigador/institución.

- 4.9.7** Ante la solicitud del monitor, auditor, CEIC o autoridad sanitaria, el investigador/institución deberá ser capaz de tener disponibles todos los archivos relacionados con el ensayo.

## 4.10 INFORMES DE SEGUIMIENTO

- 4.10.1** El investigador presentará al CEIC un resumen escrito de la situación del ensayo, anualmente, o con mayor frecuencia si así se le requiere.
- 4.10.2** El investigador facilitará puntualmente informes escritos al promotor, CEIC (véase 3.3.8) y, cuando proceda, a la institución acerca de cualquier cambio que afecte significativamente la realización del ensayo o incremente el riesgo para los sujetos.

## 4.11 INFORMES DE SEGURIDAD

- 4.11.1** Se deberá informar inmediatamente al promotor de todos los acontecimientos adversos graves con excepción de aquellos que el protocolo u otro documento (p.e. Manual del Investigador) indique expresamente que no necesitan una notificación inmediata. La notificación inmediata deberá ir seguida de puntuales informes escritos detallados. El informe inmediato y de seguimiento deberá identificar a los sujetos mediante un código único asignado al sujeto del ensayo y no por el nombre del sujeto, sus números de identificación personal o su dirección. El investigador deberá ajustarse también a la normativa legal referente a notificación de las reacciones adversas graves e inesperadas, a las autoridades pertinentes y al CEIC.
- 4.11.2** Los acontecimientos adversos o las al-

teraciones de laboratorio identificadas en el protocolo como críticas para la evaluación de seguridad deberán ser comunicados al promotor de acuerdo con los requisitos establecidos y dentro de los periodos de tiempo especificados en el protocolo.

- 4.11.3** Cuando el investigador notifique un fallecimiento, deberá facilitar al promotor y al CEIC toda la información complementaria que le soliciten (p. e. el informe de la autopsia y los últimos informes médicos).

## 4.12 FINALIZACIÓN ANTICIPADA O SUSPENSIÓN DE UN ENSAYO

Si el ensayo termina de forma anticipada o se suspende por cualquier razón, el investigador deberá informar puntualmente a los sujetos del ensayo, garantizando el tratamiento y seguimiento apropiado de los mismos y, cuando así lo requiera los requisitos legales pertinentes, informará a la autoridad reguladora. Además:

- 4.12.1** Si el investigador finaliza o suspende un ensayo sin el acuerdo previo del promotor, deberá informar puntualmente a la institución, y el investigador/institución informará de este hecho rápidamente al promotor y al CEIC y les facilitará una justificación, por escrito, de la causa de dicha finalización o suspensión.
- 4.12.2** Si el promotor finaliza o suspende un ensayo (véase 5.21), el investigador deberá informar a la institución donde éste se realiza y el investigador/institución deberán informar rápidamente al CEIC presentando una justificación escrita de las razones de la finalización o suspensión.
- 4.12.3** Si el Comité finaliza o retira el dictamen favorable de un ensayo (véase 3.1.2 y 3.3.9), el investigador informará a la

institución y el investigador/institución informará de este hecho rápidamente al promotor y le facilitará una justificación escrita de la causa de dicha finalización o suspensión.

#### **4.13 INFORME FINAL DEL INVESTIGADOR**

Al finalizar el ensayo, el investigador, cuando proceda, informará a la institución; el investigador/institución enviará al CEIC un resumen de los resultados del ensayo y enviará a la autoridad reguladora los informes que esta solicite.



## 5. PROMOTOR

### ADENDUM

#### 5.0 GESTIÓN DE CALIDAD

El promotor debe implementar un sistema para gestionar la calidad durante todas las fases del proceso del ensayo.

Los promotores deben centrarse en las actividades del ensayo que sean fundamentales para garantizar la protección de los sujetos y la fiabilidad de los resultados del ensayo. La gestión de calidad incluye el diseño de protocolos clínicos del ensayo eficaces y herramientas y procedimientos para la recogida y el procesamiento de datos, así como la recogida de información que es esencial para la toma de decisiones.

Los métodos utilizados para asegurar y controlar la calidad del ensayo deben ser proporcional a los riesgos inherentes en el ensayo y la importancia de la información recogida. El promotor debe garantizar que todos los aspectos del ensayo son factibles desde el punto de vista operativo y debe evitar complejidad, procedimientos y recogida de datos innecesarios. Los protocolos, los cuadernos de recogida de datos y otros documentos operativos deben ser claros, concisos y coherentes.

El sistema de gestión de calidad debe utilizar un enfoque basado en riesgos como se describe a continuación.

##### 5.0.1 Proceso crítico e identificación de datos

Durante el desarrollo del protocolo, el promotor debe identificar los procesos y datos que son críticos para garantizar la protección de los sujetos humanos y la fiabilidad de los resultados del ensayo.

##### 5.0.2 Identificación de riesgos

El promotor debe identificar los riesgos de los procesos y datos críticos del ensayo. Los riesgos deben considerarse tanto a nivel de sistema (es decir, procedimientos operativos estándar, sistemas informáticos, personal) como a nivel de ensayo clínico (es decir, diseño del ensayo, recogida de datos, proceso del consentimiento informado).

##### 5.0.3 Evaluación de riesgos

El promotor debe evaluar los riesgos identificados frente a controles de riesgos existentes considerando:

- La probabilidad de que ocurran los errores.
- El grado en que los errores serán detectables.
- El impacto de dichos errores en la protección de sujetos humanos y la fiabilidad de los resultados del ensayo.

##### 5.0.4 Control de riesgos

El promotor debe decidir qué riesgos reducir y/o qué riesgos aceptar. El enfoque utilizado para reducir riesgos a un nivel aceptable debe ser proporcional al significado del riesgo. Las actividades de reducción de riesgos podrán incorporarse en el diseño del protocolo y la implementación, los planes de monitorización, los acuerdos entre las partes que definen los papeles y responsabilidades, las protecciones sistemáticas para garantizar el cumplimiento de los procedimientos ope-

rativos estándar y la formación en procesos y procedimientos.

Deben establecerse los límites predefinidos de tolerancia de calidad, teniendo en cuenta las características médicas y estadísticas de las variables, así como el diseño estadístico del ensayo, para identificar los problemas sistemáticos que pueden tener un impacto en la seguridad de sujetos o en la fiabilidad de los resultados del ensayo. La detección de las desviaciones respecto a los límites predefinidos de tolerancia de calidad debe desencadenar una evaluación para determinar si es necesario una acción.

#### 5.0.5 Comunicación de riesgos

El promotor debe documentar las actividades de gestión de calidad. El promotor debe comunicar las actividades de gestión de calidad a aquellos que participen o se vean afectados por dichas actividades, para facilitar la revisión de riesgo y la mejora continua de la realización del ensayo.

#### 5.0.6 Revisión de riesgos

El promotor debe revisar periódicamente las medidas de control para garantizar si las actividades de gestión de calidad implementadas siguen siendo efectivas y pertinentes, teniendo en cuenta la información y experiencia emergentes.

#### 5.0.7 Informes de riesgos

El promotor debe describir el enfoque de gestión de calidad implementado en el ensayo y resumir las desviaciones importantes respecto a los límites predefinidos de tolerancia de calidad y las medidas correctoras realizadas en el informe del estudio clínico (ICH E3, Sección 9.6 Garantía de Seguridad de Datos).

## 5.1 CONTROL Y GARANTÍA DE CALIDAD

**5.1.1** El promotor es el responsable de poner en marcha y mantener un sistema de control y garantía de calidad con procedimientos normalizados de trabajo (PNT) escritos a fin de asegurar que los ensayos sean realizados y los datos sean generados, documentados (registrados) y comunicados de acuerdo con el protocolo, la BPC y los requisitos legales pertinentes.

**5.1.2** El promotor es el responsable de llegar a un acuerdo con todas las partes implicadas que asegure el acceso directo (véase 1.21) a todos los centros del ensayo, a todos los datos/documentos originales y los informes necesarios para garantizar la monitorización y auditoría por parte del promotor y las inspecciones por parte de las autoridades nacionales y extranjeras.

**5.1.3** Se deberá aplicar un control de calidad en cada fase del manejo de datos para asegurar que todos ellos son fiables y que han sido procesados de forma correcta.

**5.1.4** Los acuerdos realizados entre el promotor, el investigador/institución o cualquier otra parte implicada en el ensayo clínico deberán constar por escrito, como parte del protocolo o en un acuerdo aparte.

## 5.2 ORGANIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN POR CONTRATO (CRO)

**5.2.1** Un promotor puede transferir alguna o todas las obligaciones y funciones relacionadas con el ensayo a una CRO, pero la última responsabilidad sobre la calidad e integridad de los datos del ensayo siempre recae en el promotor. La CRO deberá implementar la garantía y el control de calidad.

**5.2.2** Se deberá especificar por escrito cualquier obligación o función relacionada con el ensayo que esté transferida y asumida por una CRO.

## ADENDUM

El promotor debe garantizar la supervisión de obligaciones y funciones relacionadas con el ensayo realizadas en su nombre, incluyendo obligaciones y funciones relacionadas con el ensayo subcontratadas a otro grupo a través de una CRO contratado del promotor.

**5.2.3** Cualquier obligación o función relacionada con el ensayo que no sea transferida y, asumida por una CRO de forma específica, es responsabilidad del promotor.

**5.2.4** Todas las referencias que se hacen al promotor en esta guía se deberán aplicar también a la CRO cuando asuma las obligaciones y funciones relacionadas con el ensayo de un promotor.

## 5.3 PERICIA MÉDICA

El promotor deberá designar el personal médico debidamente cualificado que estará fácilmente disponible para aconsejar sobre las cuestiones o problemas médicos relacionados con el ensayo. Si es preciso se pueden nombrar, con este propósito, especialistas externos.

## 5.4 DISEÑO DEL ENSAYO

**5.4.1** El promotor utilizará personas debidamente cualificadas (p.e. bioestadísticos, farmacólogos clínicos y médicos), cuando proceda, durante todos los estadios del ensayo, desde el diseño del protocolo y el cuaderno de recogida de datos, así como el plan de análisis, hasta el análisis y la preparación de los informes intermedios y finales del ensayo clínico.

**5.4.2** Como guía adicional para la realización del Protocolo del Ensayo Clínico y Modificaciones al Protocolo (véase el punto 6). Guía de la ICH sobre la Estructura y Contenido de los informes de Estudios Clínicos y otras guías ICH apropiadas para el diseño, protocolo y realización del ensayo.

## 5.5 DIRECCIÓN DEL ENSAYO, MANEJO DE DATOS Y PREPARACIÓN DE DOCUMENTOS

**5.5.1** El promotor se deberá valer de personas debidamente cualificadas para supervisar la realización global del ensayo, manejar y verificar los datos, realizar los análisis estadísticos y preparar los informes del ensayo.

**5.5.2** El promotor puede establecer un comité independiente de monitorización de datos (CIMD) a fin de evaluar el desarrollo de un ensayo clínico, incluyendo el análisis periódico de los datos de seguridad y las variables críticas de eficacia con el objeto de recomendar al promotor la conveniencia de continuar, modificar o detener un ensayo. Dicho Comité deberá tener procedimientos normalizados de trabajo por escrito y conservar las actas de todas sus reuniones.

**5.5.3** Cuando en el ensayo se procesen datos electrónicos del ensayo y/o se utilicen sistemas informáticos electrónicos remotos, el promotor deberá:

- a) Asegurar y documentar que el sistema de procesamiento de datos electrónicos se ajusta a los requisitos establecidos por el promotor en cuanto a la integridad, exactitud, fiabilidad y consistencia del proceso (es decir, validación).



## ADENDUM

El promotor debe basar su enfoque en la validación de dichos sistemas sobre una evaluación de riesgos que tenga en cuenta el uso previsto del sistema y el potencial del sistema de afectar a la protección de sujetos humanos y la fiabilidad de los resultados del ensayo.

- b) Elaborar y actualizar el PNT para la utilización de estos sistemas.

## ADENDUM

Los PNT deben cubrir la configuración, instalación y uso del sistema. Los PNT deben describir la validación del sistema y las pruebas de funcionalidad, la recogida de datos y el manejo, el mantenimiento del sistema, las medidas de seguridad del sistema, el control de cambios, la copia de seguridad de datos, la recuperación, el plan de contingencia y el desmantelamiento. Deben quedar claras las responsabilidades del promotor, del investigador y de las demás personas respecto al uso de estos sistemas informáticos, y los usuarios deben recibir formación en el uso que ellos hagan.

- c) Garantizar que el diseño de los sistemas permite la modificación de datos de tal manera que estos cambios queden documentados y que los datos originales no sean eliminados (es decir, mantener un método de seguimiento retrospectivo "*audit trail*", seguimiento retrospectivo de los datos "*data trail*", o seguimiento retrospectivo de los cambios "*edit trail*").
- d) Mantener un sistema de seguridad que impida el acceso no autorizado a los datos.
- e) Elaborar y actualizar una lista de las personas que están autorizadas a hacer cambios en los datos (véase 4.1.5 y 4.9.3)

- f) Crear copias de seguridad de los datos.
- g) Salvaguardar el enmascaramiento, si lo hay (p.e mantener el enmascaramiento de los datos durante la entrada y procesamiento de los mismos).

## ADENDUM

- h) Garantizar la integridad de los datos incluyendo cualquier dato que describa el contexto, contenido y estructura. Esto es particularmente importante al hacer cambios en los sistemas informáticos, como actualizaciones de programa o migraciones de datos.

**5.5.4** Si se modifican los datos durante su procesamiento, siempre deberá ser posible comparar los datos originales y las observaciones con los datos procesados.

**5.5.5** El promotor deberá utilizar un código de identificación de los sujetos que no sea ambiguo (véase 1.58) que permita la identificación de todos los datos registrados para cada sujeto.

**5.5.6** El promotor, u otros propietarios de los datos, conservarán todos los documentos esenciales específicos del promotor, que pertenezcan al ensayo (véase 8. Documentos Esenciales para la Realización de un Ensayo Clínico).

**5.5.7** El promotor conservará todos sus documentos esenciales específicos de acuerdo con la normativa pertinente de los países donde el medicamento esté aprobado y/o donde el promotor pretenda solicitar su aprobación.

**5.5.8** Si el promotor interrumpe el desarrollo clínico de un medicamento en investigación (es decir, para alguna o todas las indicaciones, vías de administración o forma farmacéutica) el promotor deberá

mantener todos los documentos esenciales específicos del promotor durante por lo menos 2 años después de la interrupción formal o de acuerdo con la normativa vigente de cada país.

**5.5.9** Si el promotor interrumpe el desarrollo clínico de un medicamento en investigación, el promotor deberá notificarlo a todos los investigadores e instituciones del ensayo así como a las autoridades reguladoras.

**5.5.10** Cualquier transferencia de la propiedad de los datos deberá ser comunicada a la autoridad reguladora.

**5.5.11** Se deberán conservar los documentos esenciales específicos del promotor hasta al menos dos años después de la última aprobación de comercialización en una región ICH, y hasta que no haya solicitudes de comercialización pendientes ni en proyecto en una región ICH; o hasta que hayan pasado al menos dos años desde la interrupción formal del desarrollo clínico del medicamento en investigación. Sin embargo, se deberán guardar estos documentos durante un periodo de tiempo mayor si así lo requieren los requisitos legales pertinentes o si lo necesita el promotor.

**5.5.12** El promotor deberá informar por escrito a cada investigador/institución de la necesidad de guardar los documentos, así como la fecha a partir de la cual ya no sea necesario guardar por más tiempo los documentos relacionados con el ensayo.

y deberá tener los recursos adecuados (véase 4.1, 4.2) para realizar correctamente el ensayo para el que ha sido seleccionado. Si se va a utilizar un comité coordinador o investigadores coordinadores en un ensayo multicéntrico, el promotor es responsable de la organización y selección de cada uno de ellos.

**5.6.2** Antes de llegar a un acuerdo con un investigador para realizar un ensayo, el promotor deberá facilitar al investigador/institución el protocolo y el Manual del Investigador actualizado, y darle el tiempo necesario para que revise el protocolo y toda la información facilitada.

**5.6.3** El promotor obtendrá un acuerdo con el investigador para que este:

- a) realice el ensayo de acuerdo con la guía de BPC, los requisitos legales pertinentes (véase 4.1.3), el protocolo acordado con el promotor y contando con el dictamen favorable del CEIC (véase 4.5.1);
- b) cumpla con los procedimientos de registro y notificación de datos;
- c) facilite la monitorización, auditoría e inspección del estudio (véase 4.1.4) y
- d) archive los documentos esenciales del ensayo hasta que el promotor le informe de que ya no es necesario archivarlos por más tiempo (véase 4.9.4 y 5.5.12). El promotor y el investigador/institución deberán firmar el protocolo, u otro documento, para confirmar este acuerdo.

## 5.6 SELECCIÓN DEL INVESTIGADOR

**5.6.1** El promotor es responsable de la selección de los investigadores y las instituciones. Cada investigador deberá estar cualificado por su formación y experiencia

## 5.7 ASIGNACIÓN DE LAS RESPONSABILIDADES Y FUNCIONES

Previamente al inicio del ensayo, el promotor deberá definir, establecer y asignar todas las

obligaciones y funciones relacionadas con el ensayo.

## 5.8 INDEMNIZACIÓN A LOS SUJETOS E INVESTIGADORES

**5.8.1** Si lo requiere los requisitos legales pertinentes, el promotor deberá concertar un seguro o indemnizar (cobertura legal o financiera) al investigador/institución, para cubrir las reclamaciones que sean consecuencia del ensayo clínico, excepto para aquellas que surjan por mala práctica o negligencia.

**5.8.2** En el caso de producirse daños relacionados con el ensayo, las pólizas y procedimientos del promotor deberán cubrir los costes de tratamiento de los sujetos del ensayo, de acuerdo con los requisitos legales pertinentes.

**5.8.3** Cuando los sujetos del ensayo reciban una indemnización, el método y la forma de indemnización deberá cumplir los requisitos legales pertinentes.

## 5.9 FINANCIACIÓN

Los aspectos financieros del ensayo deberán estar documentados en un contrato entre el promotor y el investigador/institución.

## 5.10 NOTIFICACIÓN/SOLICITUD A LAS AUTORIDADES REGULADORAS

Antes de iniciar el ensayo clínico, el promotor (o el promotor y el investigador si lo requiere la legislación) deberá enviar la solicitud de autorización del ensayo clínico a la autoridad reguladora para la revisión, aceptación y aprobación necesaria (de acuerdo con los requisitos legales pertinentes) para iniciar el estudio. Todas las notificaciones o solicitudes deberán estar fechadas y contener suficiente información para identificar el protocolo.

## 5.11 CONFIRMACIÓN DE LA EVALUACIÓN POR EL CEIC

**5.11.1** El promotor deberá obtener del investigador/institución:

- a) El nombre y la dirección del CEIC del investigador/institución.
- b) Declaración del CEIC de que está organizado y funciona de acuerdo con la BPC y las normas vigentes.
- c) El dictamen favorable del Comité y, si lo requiere el promotor, una copia actualizada del protocolo, el consentimiento informado escrito y cualquier otra información escrita que sea facilitada a los sujetos, los procedimientos de reclutamiento de sujetos y los documentos relacionados con los pagos e indemnización disponible para los sujetos y todos los documentos que pueda haber solicitado el CEIC.

**5.11.2** Si el CEIC condiciona su dictamen favorable a la modificación en cualquier aspecto del ensayo, tales como modificaciones del protocolo, la hoja del consentimiento informado escrito y cualquier otra información escrita que sea facilitada a los sujetos y/u otros procedimientos, el promotor deberá obtener del investigador/institución una copia de las modificaciones realizadas y la fecha en que el Comité emitió el dictamen favorable.

**5.11.3** El promotor deberá obtener del investigador/institución la documentación y las fechas de los dictámenes favorables del Comité relacionadas con una nueva evaluación o aprobación, así como si se produjera la retirada o suspensión del dictamen favorable.

## 5.12 INFORMACIÓN SOBRE LOS MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN

- 5.12.1 Cuando se planifican los ensayos, el promotor garantizará que existen datos de seguridad y eficacia, procedentes de estudios no clínicos y/o ensayos clínicos, suficientes para avalar su utilización en seres humanos por la vía, a la dosis, para la duración y en la población que se indica en el estudio.
- 5.12.2 El promotor deberá actualizar el Manual del Investigador a medida que disponga de nueva información relevante (véase 7. Manual del Investigador).

## 5.13 FABRICACIÓN, ENVASADO, ETIQUETADO Y CODIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN

- 5.13.1 El promotor deberá asegurar que el medicamento en investigación (incluyendo el comparador y placebo, si procede) tiene las características apropiadas para la fase de desarrollo del medicamento, es fabricado de acuerdo con las Normas de Correcta Fabricación y está codificado y etiquetado de manera que no se rompa el enmascaramiento, si lo hubiera. Además, el etiquetado deberá cumplir la legislación pertinente.
- 5.13.2 El promotor deberá determinar, para el medicamento en investigación, la temperatura adecuada de almacenamiento, las condiciones de almacenamiento (p.e. protección de la luz), el tiempo de almacenamiento, las soluciones necesarias para la reconstitución y procedimiento de la misma y los productos sanitarios necesarios para la infusión del medicamento si los hubiera. El promotor deberá informar a todas las partes

implicadas (p.e. monitores, investigadores, farmacéuticos, jefes de almacén) de estas particularidades.

- 5.13.3 El medicamento en investigación se empaquetará adecuadamente para prevenir su contaminación y deterioro durante el transporte y almacenamiento.
- 5.13.4 En los ensayos ciegos, el sistema de codificación del medicamento en investigación incluirá un sistema de identificación rápida en caso de urgencia médica, pero que no permita la apertura indetectable del ciego.
- 5.13.5 Si se hacen cambios relevantes en la formulación del medicamento en investigación o en el medicamento comparador durante el desarrollo clínico, antes de la utilización de la nueva formulación en ensayos clínicos, se deberá disponer de los resultados de cualquier estudio adicional con la nueva formulación del medicamento (p.e. estabilidad, tasa de disolución, biodisponibilidad) que sean necesarios para evaluar si estos cambios podrían alterar de forma significativa el perfil farmacocinético del medicamento.

## 5.14 SUMINISTRO Y MANEJO DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

- 5.14.1 El promotor es responsable de suministrar al investigador/institución el medicamento en investigación.
- 5.14.2 El promotor no deberá suministrar a un investigador/institución el medicamento en investigación hasta que el promotor obtenga toda la documentación necesaria (dictamen favorable del CEIC y autoridad reguladora).
- 5.14.3 El promotor deberá asegurar que los

procedimientos escritos incluyan las instrucciones que el investigador/institución deberá seguir para el manejo y almacenamiento del medicamento en investigación en el ensayo y sobre toda de la documentación al respecto. Los procedimientos deberán indicar la recepción adecuada y segura, el manejo, el almacenamiento, la dispensación, la recuperación del medicamento no utilizado por los sujetos y la devolución del medicamento en investigación no utilizado al promotor (o procedimientos alternativos si el promotor la autoriza y está de acuerdo con la legislación pertinente).

#### 5.14.4 El promotor deberá:

- a) Asegurar la entrega puntual del medicamento en investigación al investigador.
- b) Mantener registros de los documentos de envío, recepción, distribución, devolución y destrucción del medicamento en investigación (véase punto 8. Documentos Esenciales para la Realización de un Ensayo Clínico).
- c) Mantener un sistema documentado de la retirada de medicamentos en investigación (por e. retirada de medicamentos deficientes, reclamación del medicamento después de la finalización del ensayo, reclamación del medicamento caducado).
- d) Mantener un sistema documentado para la disponibilidad de medicamentos en investigación no utilizados.

#### 5.14.5 El promotor deberá:

- a) Tomar medidas oportunas que aseguren que el medicamento en investigación es estable durante el periodo de utilización en el ensayo.

- b) Conservar cantidades suficientes del medicamento en investigación que se utiliza en el ensayo para confirmar sus especificaciones, si es necesario, y mantener registros de los análisis y características de las muestras de los lotes. En la medida en que la estabilidad lo permita, las muestras deberán ser conservadas hasta que se completen los análisis de los datos del ensayo o como marque la normativa vigente, eligiendo, de los dos, el periodo más largo.

## 5.15 ACCESO A LOS DOCUMENTOS

**5.15.1** El promotor deberá asegurar que se especifica en el protocolo o en cualquier otro acuerdo escrito que el investigador/institución facilitará el acceso a los datos/documentos fuente para la monitorización del ensayo, auditorías, revisiones por el CEIC e inspecciones sanitarias.

**5.15.2** El promotor deberá verificar que cada sujeto ha dado su consentimiento por escrito para permitir el acceso a los datos de su historia clínica para la monitorización del ensayo, auditorías, revisiones del CEIC e inspecciones sanitarias.

## 5.16 INFORMACIÓN DE SEGURIDAD

**5.16.1** El promotor es responsable de la evaluación continua de la seguridad del medicamento en investigación.

**5.16.2** El promotor deberá notificar rápidamente al investigador/institución implicados y a las autoridades sanitarias cualquier información importante que pudiera afectar negativamente la seguridad de los sujetos, la realización del ensayo o modificar el dictamen favorable del CEIC.

## 5.17 NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS

- 5.17.1** El promotor deberá notificar de forma expeditiva a todos los investigadores/instituciones implicados, a los CEIC cuando sea necesario y a las autoridades sanitarias los informes de todas las reacciones adversas al fármaco (RAM) que sean a la vez graves e inesperadas.
- 5.17.2** Tales informes deberán cumplir los requisitos legislativos pertinentes y con la guía de la ICH para la Gestión de Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Normas para Informes Expeditivos.
- 5.17.3** El promotor deberá presentar a las autoridades competentes todas las actualizaciones de seguridad y los informes periódicos, tal y como marquen los requisitos pertinentes.

## 5.18 MONITORIZACIÓN

### 5.18.1 Objetivos

Los objetivos de la monitorización de un ensayo son verificar que:

- a) Los derechos y bienestar de los sujetos humanos están protegidos.
- b) Los datos obtenidos en el ensayo son exactos, completos y verificables con los documentos fuente.
- c) La realización del ensayo está de acuerdo con el protocolo y las enmiendas aprobadas, con la BPC y con los requisitos legales pertinentes.

### 5.18.2 Selección y cualificación de los monitores

- a) Los monitores deberán ser nombrados por el promotor

- b) Los monitores deberán estar debidamente formados y tener el conocimiento científico y/o clínico necesario para monitorizar el ensayo adecuadamente. La cualificación del monitor estará documentada.
- c) Los monitores deberán estar familiarizados con el medicamento en investigación, el protocolo, la hoja de información escrita del consentimiento informado y cualquier otra información escrita que sea facilitada a los sujetos, los PNT del promotor, la BPC y los requisitos legales pertinentes.

### 5.18.3 Alcance y naturaleza de la monitorización

El promotor se asegurará que la monitorización de los ensayos sea adecuada. El promotor deberá determinar el alcance y naturaleza apropiados de la monitorización. La determinación del alcance y la naturaleza de la monitorización deberán basarse en consideraciones tales como el objetivo, propósito, diseño, complejidad, enmascaramiento, tamaño y variables principales del ensayo. En general, es necesaria la monitorización en el lugar del ensayo antes, durante y tras la finalización del mismo. Sin embargo, en circunstancias excepcionales, el promotor puede determinar que la monitorización centralizada junto con otros procedimientos tales como la formación de los investigadores y reuniones con ellos y una guía detallada por escrito, puedan garantizar la realización adecuada del ensayo de acuerdo con la BPC. La selección aleatoria puede ser un método aceptable para seleccionar los datos que van a ser verificados.

## ADENDUM

El promotor debe desarrollar un enfoque sistemático, priorizado, basado en riesgos para monitorizar los ensayos clínicos. La flexibilidad en el grado y naturaleza de la monitorización descrita en esta sección está dirigida a permitir enfoques variados que mejoren la eficacia y efectividad de la monitorización. El promotor podrá elegir entre monitorización *in situ*, una combinación de monitorización *in situ* y centralizada o, cuando esté justificado, monitorización centralizada. El promotor documentará la justificación de la estrategia de monitorización elegida (p.e., en el plan de monitorización).

La monitorización *in situ* se realiza en los centros donde se está realizando el ensayo clínico. La monitorización centralizada es una evaluación remota de los datos acumulados, realizada en el momento oportuno, apoyada por personas debidamente cualificadas y formadas (por ejemplo, responsables de datos, bioestadísticos).

Los procesos de monitorización centralizada ofrecen capacidades adicionales de monitorización que pueden complementar y reducir el grado y/o frecuencia de la monitorización *in situ* y ayudar a distinguir entre datos fiables y datos potencialmente no fiables.

La revisión, que puede incluir análisis estadísticos, de datos acumulados de monitorización centralizada puede usarse para:

- a) Identificar datos que faltan, datos incoherentes, datos atípicos, falta de variabilidad inesperada y desviaciones del protocolo.
- b) Examinar las tendencias de datos como el rango, coherencia y variabilidad de datos dentro y entre centros.
- c) Evaluar errores sistemáticos o notables en la recogida de datos y comunicarlo a un centro o varios centros; o manipulación de datos

potenciales o problemas de integridad de datos.

- d) Analizar características de centros y realizar métricas.
- e) Seleccionar centros y/o procesos para monitorización dirigida *in situ*.

### 5.18.4 Responsabilidades del monitor

El monitor, de acuerdo con los requisitos del promotor, deberá asegurar que el ensayo se realiza y se documenta adecuadamente llevando a cabo las siguientes actividades, cuando sea importante y necesario para el ensayo y el centro de investigación:

- a) Actuar como el principal interlocutor entre el promotor y el investigador.
- b) Verificar que el investigador reúne la cualificación y recursos adecuados (véase 4.1, 4.2 y 5.6) a lo largo del ensayo. Además, verificar que las instalaciones, incluyendo laboratorios, equipamiento y personal son adecuados para la realización segura y correcta del ensayo a lo largo del ensayo.
- c) Verificar para el medicamento en investigación:
  - i. Que el tiempo y las condiciones de almacenamiento son aceptables y que los suministros son suficientes durante el ensayo.
  - ii. Que el medicamento en investigación solamente se suministra a los sujetos seleccionados para recibirlo y a las dosis especificadas en el protocolo.
  - iii. Que a los sujetos se les proporcionan las instrucciones necesarias

para el uso y manejo correcto, almacenamiento y devolución del medicamento en investigación.

- iv. Que la recepción, utilización y devolución del medicamento en investigación en los centros de investigación esté adecuadamente controlada y documentada.
- v. Que el destino del medicamento en investigación no utilizado en los centros del ensayo cumple con los requisitos legales pertinentes y sigue los procedimientos del promotor.
- d) Verificar que el investigador sigue el protocolo aprobado y las modificaciones aprobadas, si las hubiere.
- e) Verificar que el consentimiento informado escrito fue obtenido antes de la participación de cada sujeto en el ensayo.
- f) Garantizar que el investigador recibe el Manual del Investigador actualizado, todos los documentos y todos los suministros necesarios del ensayo para que lo realice de forma adecuada y de acuerdo con los requisitos legales pertinentes.
- g) Garantizar que el investigador y su personal del ensayo están correctamente informados acerca del ensayo.
- h) Verificar que el investigador y su personal del ensayo realizan las funciones específicas del ensayo de acuerdo con el protocolo y cualquier otro acuerdo escrito entre el promotor y el investigador/institución, y que no han delegado estas funciones a personas no autorizadas.
- i) Verificar que el investigador recluta solamente a sujetos que cumplen los criterios de selección.
- j) Notificar la velocidad de reclutamiento de los sujetos.
- k) Verificar que los documentos fuente y los demás registros del ensayo son precisos, completos, actualizados y están correctamente archivados.
- l) Verificar que el investigador realiza todos los informes, notificaciones, peticiones y solicitudes, y que estos documentos son exactos, completos, legibles, están dentro del plazo de tiempo estipulado, están fechados e identifican al ensayo.
- m) Verificar la exactitud e integridad de los datos incluidos en el CRD, con respecto a los documentos fuente y otros registros relacionados con el ensayo. El monitor específicamente verificará que:
  - i. Los datos requeridos en el protocolo están anotados con exactitud en los CRD y concuerdan con los datos fuente.
  - ii. Todas las dosis y/o cualquier modificación del tratamiento están bien documentadas para cada uno de los sujetos del ensayo.
  - iii. Los acontecimientos adversos, tratamientos concomitantes y enfermedades intercurrentes se notifican de acuerdo con el protocolo en los CRD.
  - iv. Las visitas, pruebas y exploraciones que los sujetos no hayan realizado constan claramente como tales en los CRD.
  - v. Todas las retiradas y abandonos de



los sujetos incluidos en el ensayo constan y están justificadas en los CRD.

- n) Informar al investigador de cualquier error, omisión o ilegibilidad en los registros del CRD. El monitor deberá asegurarse de que se han hecho las correcciones, adiciones o supresiones apropiadas y que constan la fecha, justificación (en caso necesario) e iniciales del investigador o de un miembro del personal del ensayo debidamente autorizado para realizar cambios en el CRD en nombre del investigador. Esta autorización deberá estar documentada.
- o) Determinar si se han comunicado todos los acontecimientos adversos de forma adecuada y dentro de los plazos contemplados en la BPC, el protocolo, el CEIC, el promotor y los requisitos legales pertinentes.
- p) Determinar si el investigador mantiene los documentos esenciales (véase epígrafe 8. Documentos esenciales para la Realización de un Ensayo Clínico).
- q) Comunicar al investigador cualquier desviación del protocolo, PNT, BPC y de los requisitos legales pertinentes y tomar las medidas necesarias para prevenir que se repitan las desviaciones detectadas.

#### 5.18.5 Procedimientos de Monitorización

El monitor deberá seguir los PNT escritos establecidos por el promotor, así como aquellos procedimientos especificados por el mismo para la monitorización de un ensayo concreto.

#### 5.18.6 Informe de Monitorización

- a) El monitor deberá presentar un informe escrito al promotor después de cada visita al centro de investigación o después de cada comunicación relacionada con el ensayo.
- b) Los informes deberán incluir la fecha, el centro, el nombre del monitor y el nombre del investigador u otra persona con la que se contacte.
- c) Los informes deberán incluir un resumen de los aspectos revisados por el monitor y sus comentarios referentes a todos los hallazgos o hechos, desviaciones o deficiencias relevantes así como las conclusiones, y acciones realizadas o a llevar a cabo y/o acciones recomendadas con el fin de garantizar el cumplimiento.
- d) La revisión y seguimiento del informe de monitorización con el promotor deberá estar documentada por el representante designado por el promotor.

### ADENDUM

- e) Deben entregarse informes de monitorización *in situ* y/o centralizada al promotor (incluyendo la gestión adecuada y personal responsable del ensayo y la supervisión del centro) en el momento oportuno para la revisión y seguimiento. Los resultados de las actividades de monitorización deben documentarse con suficiente detalle para permitir la comprobación del cumplimiento con el plan de la monitorización. La comunicación de las actividades de la monitorización centralizada debe ser periódica e independiente de las visitas de centro.

#### 5.18.7 Plan de monitorización

El promotor debe desarrollar un plan de monitorización que esté diseñado para la

protección específica de los sujetos y los riesgos de integridad de datos del ensayo. El plan debe describir la estrategia de monitorización, las responsabilidades de monitorización de todas las partes involucradas, los distintos métodos de monitorización utilizados y la justificación de su uso. El plan también debe insistir en la monitorización de los datos y procesos críticos. Debe darse especial atención a aquellos aspectos que no son parte de la práctica clínica rutinaria y que requieren una formación adicional. El plan de monitorización debe hacer referencia a las políticas y procedimientos aplicables.

## 5.19 AUDITORÍA

Cuando el promotor realiza auditorías como parte de la implementación de la garantía de calidad, deberá considerar:

### 5.19.1 Objetivo

El propósito de una auditoría realizada por el promotor, que es independiente y ajena de la monitorización rutinaria o de las funciones de control de calidad, deberá evaluar la realización de un ensayo y el cumplimiento del protocolo, los PNT, la BPC y los requisitos legales pertinentes.

### 5.19.2 Selección y cualificación de los auditores

- a) Para realizar auditorías, el promotor deberá nombrar personas que sean independientes del sistema/ensayos clínicos.
- b) El promotor deberá asegurarse de que los auditores estén debidamente cualificados por su formación y experiencia para realizar auditorías de forma adecuada. La cualificación de un auditor deberá estar documentada.

### 5.19.3 Procedimiento de las auditorías

- a) El promotor deberá asegurarse de que las auditorías de los sistemas/ensayos clínicos se realizan de acuerdo con los procedimientos escritos del promotor sobre qué y cómo auditar, la frecuencia de las auditorías; así como la forma y contenido de los informes de las mismas.
- b) El plan de auditoría del promotor y los procedimientos para la auditoría de un ensayo se establecerán en función de la importancia del ensayo en cuanto a los datos a presentar a las autoridades reguladoras, el número de sujetos en el ensayo, el tipo y la complejidad del ensayo, el nivel de riesgos para los sujetos del ensayo y cualquier problema que se identifique.
- c) Las observaciones y los hallazgos del auditor deberán estar documentadas.
- d) Para preservar la independencia y el valor de las auditorías, las autoridades reguladoras no deberán pedir los informes de auditoría de forma rutinaria. Las autoridades pueden solicitar el acceso a un informe de auditoría para un caso concreto cuando exista evidencia de un serio incumplimiento de la BPC o durante el curso de una demanda legal.
- e) Cuando sea requerido por la ley o normativa pertinente, el promotor deberá proporcionar un certificado de auditoría.

## 5.20 INCUMPLIMIENTO

- 5.20.1 El incumplimiento del protocolo, los PNT, la BPC y/o los requisitos legales pertinentes por un investigador/institución o por los miembros del equipo del

investigador conllevará una intervención rápida por parte del promotor para asegurar el cumplimiento.

## ADENDUM

Si se descubre un incumplimiento que afecta notablemente o potencialmente puede afectar notablemente la protección de los sujetos o la fiabilidad de los resultados del ensayo, el promotor debe realizar un análisis de causa origen e implementar las acciones correctivas y preventivas adecuadas.

**5.20.2** Si la monitorización y/o la auditoría identifican un incumplimiento grave y/o persistente por parte de un investigador/institución, el promotor deberá finalizar la participación de dicho investigador/institución en el ensayo. Cuando finaliza la participación de un investigador/institución debido a incumplimiento, el promotor deberá comunicarlo rápidamente a las autoridades reguladoras.

## 5.21 FINALIZACIÓN PREMATURA O SUSPENSIÓN DE UN ENSAYO

Si un ensayo finaliza prematuramente o se suspende, el promotor deberá informar rápidamente al investigador/institución y a las autoridades reguladoras de la finalización o suspensión, así como de las razones que la motivaron. Además, el promotor o el investigador/institución deberán informar rápidamente al CEIC y facilitarle la justificación de la finalización o suspensión, tal y como especifiquen los requisitos legales pertinentes.

## 5.22 INFORMES DEL ENSAYO/ ESTUDIO CLÍNICO

Tanto si se completa el ensayo como si se finaliza prematuramente, el promotor deberá asegurarse de que los informes del ensayo clínico

se preparan y se facilitan a las agencias reguladoras tal y como especifican los requisitos legales pertinentes. El promotor deberá también asegurarse de que los informes de ensayos clínicos incluidos en las solicitudes de comercialización cumplen las normas de la Guía ICH para la Estructura y Contenido de los Informes de Estudios Clínicos. (Nota: la Guía ICH sobre la Estructura y Contenido de Informes de Ensayos Clínicos especifica que los informes abreviados del estudio pueden ser aceptables en ciertos casos).

## 5.23 ENSAYOS MULTICÉNTRICOS

Para los ensayos multicéntricos, el promotor deberá garantizar que:

**5.23.1** Todos los investigadores realizan el ensayo con estricto cumplimiento del protocolo acordado con el promotor y, cuando proceda, con las autoridades reguladoras, y después de emitido el dictamen favorable del CEIC.

**5.23.2** Los CRD se han diseñado para recoger los datos requeridos en todos los centros en que se realiza el ensayo multicéntrico. Para aquellos investigadores que recogen datos adicionales, se deberán facilitar CRD complementarios diseñados para recoger dichos datos.

**5.23.3** Las responsabilidades de los investigadores coordinadores y de los otros investigadores participantes se documentarán antes del inicio del ensayo.

**5.23.4** Todos los investigadores recibirán instrucciones, sobre como seguir el protocolo, y como cumplir con un conjunto uniforme de normas para la evaluación de hallazgos clínicos y analíticos, y sobre cómo completar los CRD.

**5.23.5** La comunicación entre investigadores sea fluida.



## 6. PROTOCOLO DEL ENSAYO CLÍNICO Y MODIFICACIONES AL PROTOCOLO

El protocolo del ensayo clínico debe incluir los aspectos que se recogen a continuación. Sin embargo, la información específica de un centro puede estar en una página separada del protocolo o incluida en un acuerdo aparte y se puede incluir parte de la información listada a continuación en documentos referenciados en el protocolo, tales como el Manual del Investigador.

### 6.1 INFORMACIÓN GENERAL

- 6.1.1 Título, número de identificación del protocolo y fecha. Cualquier modificación deberá llevar también el número de la modificación y la fecha.
- 6.1.2 Nombre y dirección del promotor y monitor (si es diferente del promotor).
- 6.1.3 Nombre y cargo de la persona autorizada por el promotor para firmar el protocolo y las modificaciones al protocolo.
- 6.1.4 Nombre, cargo, dirección y números de teléfono de los expertos médicos (u odontólogos cuando proceda) del promotor del ensayo.
- 6.1.5 Nombre y cargo de todos los investigadores responsables de la realización del ensayo y la dirección y números de teléfono de los centros del ensayo.
- 6.1.6 Nombre, cargo, dirección y número de teléfono del médico cualificado (u odontólogo cuando proceda) que es responsable de todas las decisiones médicas (u odontológicas) en cada centro del ensayo (si es diferente del investigador).
- 6.1.7 Nombre y direcciones de los laboratorios clínicos y los departamentos médicos o técnicos o instituciones implicadas en el ensayo.

### 6.2 JUSTIFICACIÓN

- 6.2.1 Nombre y descripción del medicamento en investigación.
- 6.2.2 Resumen de los hallazgos de los estudios no clínicos y clínicos que puedan ser relevantes para el ensayo actual.
- 6.2.3 Resumen de los riesgos y beneficios conocidos y potenciales, si los hubiera, para los seres humanos.
- 6.2.4 Descripción y justificación de la vía de administración, dosis, pauta de dosificación y periodo de tratamiento.
- 6.2.5 Declaración de que el ensayo será realizado de acuerdo con el protocolo, la BPC y los requisitos legales pertinentes.
- 6.2.6 Descripción de la población a estudiar.
- 6.2.7 Referencias de la literatura y datos que sean relevantes para el ensayo y que proporcionen una justificación del mismo.

### 6.3 OBJETIVO Y FINALIDAD DEL ENSAYO

Descripción detallada de los objetivos y finalidades del ensayo.

### 6.4 DISEÑO DEL ENSAYO

La integridad científica del ensayo y la credibilidad de los datos obtenidos en el mismo dependen

den de forma considerable del diseño del ensayo. La descripción del diseño del ensayo deberá incluir:

- 6.4.1** Descripción específica de las variables principales y secundarias, si las hubiera, que se evaluarán en el ensayo.
- 6.4.2** Una descripción del tipo/diseño del ensayo que se realizará (p.e., doble ciego, controlado con placebo, diseño paralelo) y un diagrama esquemático del diseño del ensayo, procedimientos y periodos.
- 6.4.3** Una descripción de las medidas tomadas para minimizar o evitar sesgos, tales como:
  - a) aleatorización
  - b) enmascaramiento
- 6.4.4** Una descripción de los tratamientos del ensayo y de la dosis y pauta de tratamiento del medicamento(s) en investigación. Además, deberá incluir una descripción de la forma farmacéutica, envasado y etiquetado del medicamento(s) en investigación.
- 6.4.5** La duración esperada de la participación de los sujetos y una descripción de la secuencia y duración de todos los periodos del ensayo, incluyendo el seguimiento, cuando proceda.
- 6.4.6** Una descripción de los “criterios de finalización” y de los “criterios de interrupción”, en parte o durante todo el estudio o de los sujetos.
- 6.4.7** Los procedimientos para contabilizar el medicamento en investigación, incluyendo el placebo y el comparador, si lo hubiera.
- 6.4.8** El mantenimiento de los códigos de aleatorización del tratamiento del ensayo y

los procedimientos para la apertura de los mismos.

- 6.4.9** La identificación de todos los datos que deban ser recogidos directamente en el CRD y que deban ser considerados como dato fuente (es decir, no existe ningún registro escrito o electrónico de los datos).

## 6.5 SELECCIÓN Y RETIRADA DE SUJETOS

- 6.5.1** Criterios de inclusión de los sujetos
- 6.5.2** Criterios de exclusión de los sujetos.
- 6.5.3** Criterios de retirada de los sujetos (es decir, finalizar el tratamiento del ensayo) y los procedimientos que especifican:
  - Cuándo y cómo retirar a los sujetos del ensayo o del tratamiento con el medicamento en investigación.
  - El tipo de datos y el calendario en que se recogerán los datos de los sujetos retirados.
  - Si van a ser reemplazados los sujetos y cómo se realizará.
  - El seguimiento de los sujetos retirados del ensayo o del tratamiento con el medicamento en investigación.

## 6.6 TRATAMIENTO DE LOS SUJETOS

- 6.6.1** Los tratamientos que se administrarán, incluyendo el nombre de todos los medicamentos, la dosis, esquema de dosificación, la vía o modo de administración y los periodos de tratamiento incluyendo los periodos de seguimiento para los sujetos de cada grupo o brazo de tratamiento del ensayo.
- 6.6.2** Los medicamentos o tratamientos permitidos (incluyendo la medicación de resca-

te) y no permitidos antes de y/o durante el ensayo.

- 6.6.3** Los procedimientos para monitorizar el cumplimiento terapéutico del sujeto.

## 6.7 VALORACIÓN DE LA EFICACIA

- 6.7.1** La especificación de los parámetros de eficacia.
- 6.7.2** Los métodos y el calendario para la evaluación, registro y análisis de los parámetros de eficacia.

## 6.8 VALORACIÓN DE SEGURIDAD

- 6.8.1** La especificación de los parámetros de seguridad.
- 6.8.2** Los métodos y el calendario para la evaluación, registro y análisis de los parámetros de seguridad.
- 6.8.3** Los procedimientos para obtener los informes de los acontecimientos adversos y enfermedades intercurrentes y para el registro y comunicación de los mismos.
- 6.8.4** El tipo y la duración del seguimiento de los sujetos después de los acontecimientos adversos.

## 6.9 ESTADÍSTICA

- 6.9.1** Descripción de los métodos estadísticos que se usarán, incluyendo el calendario de todos los análisis intermedios planificados.
- 6.9.2** El número previsto de sujetos que se incluirán. En los ensayos multicéntricos se deberá especificar el número previsto de sujetos que se incluirán en cada centro donde se realizará el ensayo. Justificación del cálculo del tamaño de la mues-

tra, incluyendo la explicación (o cálculo) del poder del ensayo y la argumentación clínica de dicho tamaño.

- 6.9.3** El nivel de significación que será utilizado.
- 6.9.4** Los criterios para la finalización del ensayo.
- 6.9.5** El procedimiento utilizado para contabilizar los datos perdidos, no utilizados y erróneos.
- 6.9.6** Procedimiento de comunicación de todas las desviaciones del plan estadístico original (toda desviación del plan estadístico original deberá ser descrito y justificado en el protocolo y/o en el informe final, si fuera necesario).
- 6.9.7** La selección de los sujetos que se van a incluir en cada análisis (p.e. todos los sujetos aleatorizados, todos los sujetos tratados, todos los sujetos elegibles, los sujetos evaluables).

## 6.10 ACCESO DIRECTO A LOS DATOS/ DOCUMENTOS FUENTE

El promotor garantizará que se especifica en el protocolo u otro acuerdo por escrito que el investigador o la institución permitirán el acceso directo a los datos o documentos fuente para la realización de la monitorización, la auditoría, la revisión por el CEIC, así como la inspección del ensayo por las autoridades sanitarias.

## 6.11 CONTROL Y GARANTÍA DE CALIDAD

### 6.12 ÉTICA

Descripción de las consideraciones éticas relacionadas con el ensayo.

### **6.13 MANEJO DE LOS DATOS Y ARCHIVO DE LOS REGISTROS**

### **6.14 FINANCIACIÓN Y SEGUROS**

La financiación y el seguro, si no se contemplan en un contrato independiente.

### **6.15 POLÍTICA DE PUBLICACIÓN**

La política de publicación, si no se indica en un contrato independiente.

### **6.16 NOTA COMPLEMENTARIA**

(NOTA: Puesto que el protocolo y el informe del estudio o ensayo clínico tienen una estrecha relación, se puede encontrar información adicional relevante en la Guía ICH para la Estructura y Contenido de los Informes de Estudios Clínicos).



## 7. MANUAL DEL INVESTIGADOR

### 7.1 INTRODUCCIÓN

El manual del investigador (MI) contiene los datos clínicos y no clínicos que son relevantes para el estudio de los medicamentos en investigación en el ser humano. Su objetivo es proporcionar a los investigadores y demás implicados en el ensayo, información que permita comprender la razón de ser y el motivo de que sea necesario cumplir los aspectos claves del protocolo, tales como las dosis e intervalo y forma de administración, y procedimientos para monitorizar la seguridad. El MI también orienta adecuadamente el manejo clínico de los sujetos del estudio durante la realización del ensayo clínico. La información deberá presentarse de forma concisa, sencilla, objetiva, equilibrada y no promocional, que permita a los clínicos o posibles investigadores realizar una evaluación no sesgada de los riesgos y beneficios y de la pertinencia del ensayo clínico propuesto. Por esta razón, generalmente un médico debe participar en la preparación del MI, aunque su contenido debe ser aprobado por los expertos que generaron los datos descritos.

Esta guía define la información mínima que deberá ser incluida en un MI e incluye sugerencias sobre su formato. Se espera que el tipo y extensión de la información disponible varíe con la fase del desarrollo del medicamento en investigación. Si el medicamento en investigación está comercializado y su farmacología es ampliamente conocida por los médicos puede no ser necesario un MI extenso. Cuando la legislación lo permita el manual de información básica del producto, la ficha técnica, el prospecto puede ser una alternativa apropiada, siempre que se garantice que incluye información actualizada, clara y detallada de todos los aspectos necesarios del medicamento en investigación

importantes para el investigador. Si un medicamento comercializado está siendo estudiado para una nueva utilización (p.e una nueva indicación) se deberá preparar un MI específico para esa nueva utilización. El MI debe revisarse al menos anualmente y actualizarse cuando sea necesario de acuerdo con los PNT del promotor. Una revisión más frecuente puede ser necesaria dependiendo del estadio del desarrollo y la relevancia de la nueva información. Sin embargo, de acuerdo con la BPC, toda nueva información relevante deberá ser comunicada a los investigadores y a los CEIC implicados y a las autoridades reguladoras antes de incluirse en el MI actualizado.

Generalmente, el promotor es responsable de asegurar que los investigadores disponen de un MI actualizado y los investigadores son responsables de proporcionar el MI actualizado a los CEIC responsables. En el caso de un ensayo en el que el promotor sea el investigador, el promotor-investigador deberá determinar si el fabricante titular dispone de un manual. Si el medicamento en investigación es suministrado por el promotor-investigador, entonces éste deberá facilitar la información necesaria al personal del ensayo. En los casos en los que la preparación de un MI formal sea poco práctica, como alternativa, el promotor-investigador deberá incluir en el protocolo del ensayo, una sección ampliada de información sobre los antecedentes y que contenga la información mínima actualizada descrita en esta guía.

### 7.2 CONSIDERACIONES GENERALES

El Manual del Investigador deberá incluir:

#### 7.2.1 Página de Título



Se deberá incluir el nombre del promotor, la identidad de cada medicamento de investigación (p. e. el número de investigación, nombre químico o denominación común internacional y nombre comercial cuando sea legalmente posible y así lo desee el promotor), y la fecha de edición. También se sugiere que se proporcione un número de edición y la referencia del número y fecha de la edición a la que reemplaza. Se facilita un ejemplo en el Anexo 1.

### 7.2.2 Declaración de Confidencialidad

El promotor podrá incluir una declaración en la que se indicará al investigador y a otros destinatarios, que traten el MI como un documento confidencial, exclusivamente para la información y uso del equipo investigador y del CEIC.

## 7.3 CONTENIDO DEL MANUAL DEL INVESTIGADOR

El MI deberá incluir las siguientes secciones, cada una con referencias bibliográficas cuando sea necesario.

### 7.3.1 Índice

Se da un ejemplo del Índice en el Apéndice 2.

### 7.3.2 Resumen

Se proporcionará un resumen breve (preferiblemente con una extensión máxima de dos páginas) destacando la información física, química, farmacéutica, farmacológica, toxicológica, farmacocinética, metabólica y clínica importante y disponible que sea relevante para la fase del desarrollo clínico del medicamento en investigación.

### 7.3.3 Introducción

Se proporcionará una breve introducción

que contenga el nombre químico (y la denominación común internacional y el nombre comercial cuando estén autorizados) del medicamento en investigación, todas las sustancias activas, la clase farmacológica del medicamento en investigación y las diferencias con respecto a los de su clase (p.e. ventajas), la justificación para realizar el ensayo clínico propuesto con el medicamento y sus previstas indicaciones profilácticas, terapéuticas y diagnósticas. Finalmente, la introducción deberá proporcionar el enfoque general a seguir en la evaluación del medicamento en investigación.

### 7.3.4 Propiedades Físicas, Químicas y Farmacéuticas, y Formulación

Se deberá facilitar una descripción de las sustancias activas del medicamento en investigación (incluyendo la fórmula química y/o estructural), y un resumen breve de las propiedades físicas, químicas y farmacéuticas relevantes.

Para permitir que se tomen medidas de seguridad apropiadas durante el ensayo, se debe facilitar y justificar, si es clínicamente relevante, una descripción de la formulación que se utilizará, incluyendo los excipientes. Deberá proporcionarse también instrucciones sobre el almacenamiento y manejo de las formas farmacéuticas.

Se deberá mencionar cualquier similitud estructural con otros compuestos conocidos.

### 7.3.5 Estudios No Clínicos

Introducción:

Deberá facilitarse, de forma resumida, los resultados de todos los estudios no clínicos relevantes sobre la farmacología, toxicología, farmacocinética y el metabolismo de medicamento en investigación.

Este resumen deberá considerar la metodología utilizada, los resultados y una discusión de la relevancia de los hallazgos para la indicación terapéutica investigada y los posibles efectos adversos y no intencionados en humanos.

La información facilitada incluirá, lo siguiente, según proceda en caso de ser conocido o estar disponible:

- Especies estudiadas
- Número y sexo de los animales en cada grupo
- Unidad de dosis (p.e. miligramo/kilogramo (mg/kg))
- Intervalo de dosis
- Vía de administración
- Intervalo de dosificación
- Información sobre la distribución sistémica
- Duración del seguimiento posterior a la exposición
- Resultados, incluyendo los siguientes aspectos:
  - ✓ Naturaleza y frecuencia de los efectos farmacológicos o tóxicos
  - ✓ Severidad o intensidad de los efectos farmacológicos o tóxicos
  - ✓ Tiempo transcurrido hasta la aparición de los efectos
  - ✓ Reversibilidad de los efectos
  - ✓ Duración de los efectos
  - ✓ Relación dosis respuesta

Deberán proporcionarse los datos tabulados o listados, siempre que sea posible,

para reforzar la claridad de la presentación.

Las siguientes secciones deberán analizar los hallazgos más importantes de los estudios, incluyendo la relación dosis respuesta de los efectos observados, su relevancia y cualquier aspecto que debería ser estudiado en humanos. Cuando proceda, se deberán comparar los hallazgos con las dosis efectivas y no tóxicas en las mismas especies animales (es decir, se deberá discutir el índice terapéutico). Deberá valorarse la relevancia de esta información para la dosificación propuesta en humanos. Cuando sea posible, se deberán comparar los niveles en sangre o tejido más que en base a una relación mg/kg.

#### 7.3.5.1 Farmacología No Clínica

Deberá incluirse un resumen de los aspectos farmacológicos del medicamento en investigación y si es necesario, de los metabolitos más importantes estudiados en animales. Dicho resumen deberá especificar los estudios que evalúen la actividad terapéutica potencial (p.e. modelos de eficacia, unión a receptores y especificidad) así como aquellos que evalúen la seguridad (p.e. estudios especiales para evaluar acciones farmacológicas aparte de los efectos terapéuticos deseados).

#### 7.3.5.2 Farmacocinética y Metabolismo del Medicamento en Animales

Deberá incluirse un resumen del metabolismo y eliminación farmacocinética y biológica del medicamento en investigación en todas las especies estudiadas. La discusión de los hallazgos deberá tratar la absorción y la biodisponibilidad local y sistémica del medicamento en investigación y de sus

metabolitos, así como su relación con los hallazgos farmacológicos y toxicológicos en las especies animales.

### 7.3.5.3 Toxicología

Cuando sea apropiado, deberá incluirse un resumen de los efectos toxicológicos hallados en los estudios relevantes realizados en diferentes especies animales bajo los siguientes títulos:

- ✓ Dosis única
- ✓ Dosis repetidas
- ✓ Carcinogénesis
- ✓ Estudios especiales (p.e. irritabilidad y sensibilización)
- ✓ Toxicidad reproductiva
- ✓ Genotoxicidad (mutagénesis)

### 7.3.6 Efectos en Humanos

Introducción:

Deberá facilitarse una discusión rigurosa de los efectos conocidos de los medicamentos de investigación en humanos incluyendo información sobre farmacocinética, metabolismo, farmacodinamia, dosis-respuesta, seguridad, eficacia y otras actividades farmacológicas. Deberá proporcionarse, cuando sea posible, un resumen de cada ensayo clínico finalizado. También, se deberá facilitar información en relación a los resultados de cualquier uso de los medicamentos de investigación fuera de los ensayos clínicos, tal como puede ser la experiencia durante la comercialización.

#### 7.3.6.1 Farmacocinética y Metabolismo del Medicamento en Humanos

- Deberá presentarse un resumen de información sobre la farmacocinética del medicamento en investigación incluyendo lo siguiente, si está disponible:

- Farmacocinética (incluyendo metabolismo, cuando proceda, y absorción, unión a proteínas plasmáticas, distribución y eliminación).
- Biodisponibilidad del medicamento en investigación (absoluta, cuando sea posible, y/o relativa) utilizando una forma farmacéutica de referencia.
- Grupos de población (p.e., por sexo, edad y alteración de la función de un órgano).
- Interacciones (p.e., interacciones de medicamento-medicamento y efecto de la administración conjunta con alimentos).
- Otros datos farmacocinéticos (p.e. resultados de estudios de poblaciones realizados dentro de ensayos clínicos).

#### 7.3.6.2 Seguridad y Eficacia

Se deberá facilitar un resumen de los datos referentes a la seguridad, farmacodinamia, eficacia, así como los estudios dosis-respuesta de los medicamentos en investigación (incluyendo metabolitos, si es necesario) obtenidos en ensayos previos en humanos (voluntarios sanos y/o pacientes). Deberán analizarse las implicaciones que conlleva esta información. En el caso de que se hayan realizado otros ensayos clínicos, el uso de resúmenes de la seguridad y eficacia de los distintos estudios por indicaciones y subgrupos facilitará la comprensión de los datos. Sería útil realizar resúmenes tabulados de las reacciones adversas aparecidas en todos los ensayos (incluyendo los de todas las indicaciones estudiadas). Deberán discutirse las diferencias importantes encontradas en los patrones o incidencia de las reacciones adversas en las diferentes indicaciones o sub-

grupos.

El MI deberá facilitar una descripción de los posibles riesgos y RAM esperadas en base a la experiencia previa con los medicamentos en investigación y con medicamentos relacionados. Asimismo, deberán describirse las precauciones o la monitorización especial a realizar como parte de la investigación de los medicamentos.

### 7.3.6.3 Experiencia durante la comercialización

El MI deberá identificar los países donde el medicamento en investigación esté aprobado o comercializado. Cualquier información importante que surja del uso del medicamento comercializado debe resumirse (p.e. formas farmacéuticas, dosis, vías de administración y RAM). El MI también debe identificar todos los países donde el medicamento en investigación no ha sido autorizado para la comercialización o registro del medicamento o en los que se ha retirado dicha autorización.

### 7.3.7 Resumen de los Datos y Guía para el Investigador

Esta sección debe incluir una discusión global de los datos clínicos y no clínicos y resumir, siempre que sea posible, la información procedente de varias fuentes

sobre los diferentes aspectos del medicamento en investigación. De esta manera, el investigador dispondrá de la mejor información de los datos disponibles y de la evaluación de las implicaciones que conlleva esta información para futuros ensayos clínicos.

Cuando proceda, se deberán discutir los informes publicados referentes a medicamentos relacionados. Estos podrían ayudar al investigador a anticipar reacciones adversas al medicamento u otros problemas que pudieran surgir en el ensayo clínico.

**El objetivo global de esta sección es facilitar al investigador un conocimiento claro de los posibles riesgos y reacciones adversas, así como de las pruebas específicas, observaciones y precauciones que pueden ser necesarios durante el ensayo clínico. Este conocimiento deberá basarse en la información física, química, farmacéutica, farmacológica, toxicológica y clínica disponible referente al medicamento en investigación. También deberá proporcionarse orientación al investigador clínico sobre el reconocimiento y tratamiento de posibles sobredosis y reacciones adversas al fármaco, basándose en la experiencia previa en humanos y en la farmacología del medicamento en investigación.**

## 7.4 APÉNDICE 1

TÍTULO DE LA PÁGINA (Ejemplo)

**NOMBRE DEL PROMOTOR**

**Medicamento:**

**Número de Investigación:**

**Nombre:** Químico, Genérico (si está aprobado)

Nombre Comercial (si está permitido legalmente y lo desea el promotor)

**MANUAL DEL INVESTIGADOR**

Número de Edición:

Fecha de Edición:

Reemplaza al Número de Edición Anterior:

Fecha:

## 7.5 APÉNDICE 2

### ÍNDICE DEL MANUAL DEL INVESTIGADOR (Ejemplo)

- Declaración de Confidencialidad (opcional)
- Página de firmas (opcional)
- 1. Índice
- 2. Resumen
- 3. Introducción
- 4. Propiedades Físicas, Químicas y Farmacéuticas, y Formulaciones
- 5. Estudios no clínicos
  - 5.1 Farmacología No Clínica
  - 5.2 Farmacocinética y Metabolismo del Medicamento en animales
  - 5.3 Toxicología
- 6. Efectos en Humanos
  - 6.1 Farmacocinética y Metabolismo del Medicamento en humanos
  - 6.2 Seguridad y Eficacia
  - 6.3 Experiencia durante la fase de comercialización
- 7. Resumen de datos y guía para el Investigador

Nota: Referencias sobre

- 1. Publicaciones
- 2. Informes

Se deberán encontrar estas referencias al final de cada capítulo.

Apéndices (si los hay).



## 8. DOCUMENTOS ESENCIALES PARA LA REALIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO

### 8.1 INTRODUCCIÓN

Los documentos esenciales son aquellos documentos que individual y globalmente permiten la evaluación del desarrollo de un ensayo y de la calidad de los datos generados.

Estos documentos sirven para demostrar el cumplimiento del investigador, promotor y monitor con las normas de la Buena Práctica Clínica y con todos los requisitos legales pertinentes.

Los documentos esenciales también sirven para otros propósitos importantes. El archivo oportuno de los documentos esenciales en los centros del investigador/institución y del promotor puede ayudar en la realización de un ensayo con éxito por parte del investigador, promotor y monitor.

Estos documentos son también los que habitualmente son auditados en una auditoría independiente del promotor y son inspeccionados por las autoridades reguladoras como parte del proceso de confirmación de la validez de la realización del ensayo y de la integridad de los datos recogidos.

La lista mínima de documentos esenciales que se ha desarrollado aparece a continuación. Los distintos documentos se han agrupados en tres secciones de acuerdo con la fase del ensayo durante la cual son normalmente generados:

- 1) antes de comenzar la fase clínica del ensayo
- 2) durante la realización clínica del ensayo,
- 3) después de completar o finalizar el ensayo.

Se describe el propósito de cada documento y se especifica si debe ser archivado en el 13 archivo del investigador/institución, o en el del promo-

tor o en ambos. Se acepta combinar algunos de los documentos, siempre que los elementos individuales sean fácilmente identificables.

Los archivos maestros del ensayo deberán establecerse al principio del ensayo, tanto en el centro del investigador/institución como en el centro del promotor. Solo se puede hacer el cierre final del ensayo cuando el monitor haya revisado los archivos del investigador/institución y los del promotor y haya confirmado que todos los documentos necesarios están en los archivos apropiados.

Todos los documentos relacionados en esta guía deberán estar disponibles para ser auditados por el auditor del promotor y para ser inspeccionados por las autoridades reguladoras.

### ADENDUM

El promotor e investigador/institución deben mantener un registro de la ubicación de sus respectivos documentos esenciales incluyendo los documentos fuente. El sistema de almacenaje utilizado durante el ensayo y el archivo (independientemente del tipo de medio que se use) debe proporcionar identificación, historial de versiones, búsqueda y recuperación de documentos.

Los documentos esenciales para el ensayo debe estar complementado o podrá verse reducido cuando se justifique (antes del inicio del ensayo) basado en la importancia y la relevancia de los documentos específicos del ensayo.

El promotor debe garantizar que el investigador tiene control y acceso continuo a los datos de CRD comunicados al promotor. El promotor no debe tener el control exclusivo de esos datos.

Cuando una copia se utiliza para sustituir un documento original (por ejemplo, documentos fuente, CRD) la copia debe cumplir los requisitos para copias certificadas.

El investigador/institución debe tener control de todos los documentos esenciales y registros generados por el investigador/institución antes, durante y después del ensayo.

## 8.2 ANTES DE COMENZAR LA FASE CLÍNICA DEL ENSAYO

Durante esta fase de planificación, deberá generarse los siguientes documentos y guardarse en el archivo antes de que empiece formalmente el estudio.

TÍTULO DE DOCUMENTO	PROPÓSITO	LOCALIZACIÓN EN LOS ARCHIVOS DE:	
		INVESTIGADOR / INSTITUCIÓN	PROMOTOR
8.2.1 MANUAL DEL INVESTIGADOR	Documentar que se ha facilitado al investigador la información científica relevante y actualizada referente al medicamento en investigación	X	X
8.2.2 PROTOCOLO FIRMADO Y MODIFICACIONES SI LAS HAY, Y UN MODELO DEL CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD)	Documentar el acuerdo del investigador y promotor	X	X
8.2.3 INFORMACIÓN PROPORCIONADA AL SUJETO DEL ENSAYO:			
- HOJA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO (CI) (Incluyendo todas las traducciones pertinentes)	Documentar el consentimiento informado	X	X
- TODA INFORMACIÓN ESCRITA	Documentar que se facilitará a los sujetos la información escrita apropiada (contenido y términos) que facilite su capacidad de dar un consentimiento plenamente informado	X	X
- ANUNCIO PARA EL RECLUTAMIENTO DEL SUJETO (si es utilizado)	Documentar que las medidas de reclutamiento son apropiadas y no coercitivas	X	
8.2.4 ASPECTOS FINANCIEROS DEL ENSAYO	Documentar el acuerdo financiero para el ensayo entre el investigador/institución y el promotor	X	X
8.2.5 CERTIFICADO DEL SEGURO (en caso necesario)	Documentar la existencia de una indemnización para los sujetos en caso de daños relacionados con el ensayo	X	X
8.2.6 CONTRATO FIRMADO ENTRE LAS PARTES IMPLICADAS, p.e.	Documentar los acuerdos		
- Investigador/institución y promotor		X	X
- Investigador/institución y CRO		X	X (si procede)
- Promotor y CRO			X
- Investigador/institución y autoridades (en caso necesario)		X	X



TÍTULO DE DOCUMENTO	PROPÓSITO	LOCALIZACIÓN EN LOS ARCHIVOS DE:	
		INVESTIGADOR / INSTITUCIÓN	PROMOTOR
8.2.7 DICTAMEN FAVORABLE DOCUMENTADO Y FECHADO DEL CEIC, REFERIDO A: - protocolo y cualquier modificación, - CRD (si procede) - documento del consentimiento informado - toda información escrita que se proporcione a los sujetos - anuncio para el reclutamiento de sujetos (si se utiliza) - compensación para los sujetos (si la hay) - cualquier otro documento al que se haya dado una opinión favorable	Documentar que el ensayo ha sido revisado por el CEIC y que se ha otorgado un dictamen favorable Identificar el número de la versión y la fecha de los documentos	X	X
8.2.8 COMPOSICIÓN DEL CEIC	Documentar que la composición del Comité está de acuerdo con la BPC	X	X (cuando proceda)
8.2.9 AUTORIZACIÓN DEL PROTOCOLO POR LA AUTORIDAD REGULADORA	Documentar que se ha obtenido la autorización apropiada de las autoridades reguladoras antes del inicio del ensayo de acuerdo con los requisitos legales pertinentes	X	X
8.2.10 CURRÍCULUM VITAE Y OTROS DOCUMENTOS RELEVANTES QUE EVIDENCIEN LA CUALIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES Y LOS INVESTIGADORES COLABORADORES	Documentar las cualificaciones e idoneidad para realizar el ensayo y/o realizar la supervisión médica de los sujetos	X	X
8.2.11 VALORES/RANGOS NORMALES DE LOS PROCEDIMIENTOS MÉDICOS / DE LOS LABORATORIOS / TÉCNICOS Y/O PRUEBAS INCLUIDAS EN EL PROTOCOLO	Documentar los valores y/o rangos normales de las pruebas	X	X
8.2.12 PROCEDIMIENTOS MÉDICOS / DE LABORATORIO / TÉCNICOS / PRUEBAS - certificación o - acreditación o - control de calidad establecido y/o valoración de calidad externa u - otra validación (cuando proceda)	Documentar la adecuación de las instalaciones para realizar las pruebas requeridas y respaldar la fiabilidad de los resultados	X (cuando proceda)	X
8.2.13 MODELO DE LAS ETIQUETAS DE LOS ENVASES DE LOS MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN	Documentar que la etiqueta cumple requisitos legales pertinentes referente al etiquetado y que las instrucciones facilitadas a los sujetos son correctas		X
8.2.14 INSTRUCCIONES PARA EL MANEJO DE LOS MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN Y MATERIALES RELACIONADOS CON EL ENSAYO (cuando no estén incluidos en el protocolo o el Manual del Investigador)	Documentar las instrucciones necesarias para asegurar un correcto almacenamiento, envasado, dispensación y disponibilidad de los medicamentos en investigación y materiales relacionados con el ensayo	X	X

TÍTULO DE DOCUMENTO	PROPÓSITO	LOCALIZACIÓN EN LOS ARCHIVOS DE:	
		INVESTIGADOR / INSTITUCIÓN	PROMOTOR
8.2.15 REGISTROS DEL ENVÍO DE LOS MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN Y MATERIALES RELACIONADOS CON EL ENSAYO	Documentar las fechas de envío, número de lote y método de envío de los medicamentos en investigación y materiales relacionados con el ensayo. Permite la trazabilidad del lote de producción, la revisión de las condiciones de envío y la contabilidad (reconciliación).	X	X
8.2.16 CERTIFICADOS DEL ANÁLISIS DE LOS MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN ENVIADOS	Documentar la identidad, pureza y dosis de los medicamentos en investigación que serán usados en el ensayo		X
8.2.17 PROCEDIMIENTO DE DECODIFICACIÓN DE LOS ENSAYOS ENMASCARADOS	Documentar, en caso de urgencia, el modo de desvelar la identidad del medicamento en investigación sin romper el ciego para los restantes tratamientos de los sujetos.	X	X (tercero cuando proceda)
8.2.18 LISTA MAESTRA DE ALEATORIZACIÓN	Documentar el método de aleatorización de la población del ensayo		X (tercero cuando proceda)
8.2.19 INFORME DE MONITORIZACIÓN PREVIO AL ENSAYO	Documentar que el centro es adecuado para el ensayo (se puede combinar con el 8.2.20)		X
8.2.20 INFORME DE MONITORIZACIÓN DEL INICIO DEL ENSAYO	Documentar que los procedimientos del ensayo fueron revisados con el investigador y el personal del investigador que participa en el ensayo (se puede combinar con el 8.2.19)	X	X (tercero cuando proceda)

### 8.3 DURANTE LA REALIZACIÓN CLÍNICA DEL ENSAYO

Además de tener archivados los documentos anteriores, deberá añadirse a los archivos correspon-

dientes, los siguientes documentos durante el ensayo como prueba de que toda la información nueva relevante se documenta en cuanto está disponible.

TÍTULO DE DOCUMENTO	PROPÓSITO	LOCALIZACIÓN EN LOS ARCHIVOS DE:	
		INVESTIGADOR / INSTITUCIÓN	PROMOTOR
8.3.1 ACTUALIZACIONES DEL MANUAL DEL INVESTIGADOR	Documentar que el investigador recibe oportunamente la información relevante a medida que esté disponible	X	X

TÍTULO DE DOCUMENTO	PROPÓSITO	LOCALIZACIÓN EN LOS ARCHIVOS DE:	
		INVESTIGADOR / INSTITUCIÓN	PROMOTOR
8.3.2 CUALQUIER REVISIÓN A: - protocolo/modificaciones y CRD - documento del consentimiento informado - toda información escrita facilitada a los sujetos - anuncio para el reclutamiento de sujeto (si se utiliza)	Documentar las revisiones que han sido evaluadas por el CEIC y, han recibido un dictamen favorable. Identificar el número de versión y fecha de los documentos.	X	X
8.3.3 DICTAMEN FAVORABLE DEL CEIC DOCUMENTADO Y FECHADO REFERENTE A: - modificación(es) al protocolo revisión(es) de:  - formulario de consentimiento informado - cualquier otra información escrita que se facilite a los sujetos - anuncio para el reclutamiento de sujetos (si se utiliza) - cualquier otro documento incluido en el dictamen favorable - revisión continuada del ensayo (cuando proceda)	Documentar las modificaciones y/o revisiones que han sido evaluadas por el CEIC y, han recibido un dictamen favorable. Identificar el número de versión y fecha de los documentos.	X	X
8.3.4 AUTORIZACIÓN DE LA AGENCIA REGULADORA DE LAS - modificaciones del protocolo y otros documentos	Documentar el cumplimiento de los requisitos legales pertinentes.	X (cuando proceda)	X
8.3.5 CURRÍCULUM VITAE DE NUEVOS INVESTIGADORES E INVESTIGADORES COLABORADORES	(véase 8.2.10)	X	X
8.3.6 ACTUALIZACIONES DE LOS VALORES/ RANGOS NORMALES PARA LOS PROCEDIMIENTOS/PRUEBAS CLÍNICAS/ ANALÍTICAS/TÉCNICAS INCLUIDOS EN EL PROTOCOLO	Documentar los valores y rangos normales que se revisan durante el ensayo (véase 8.2.11)	X	X
8.3.7 ACTUALIZACIONES DE LOS PROCEDIMIENTOS/PRUEBAS CLÍNICAS/ ANALÍTICAS/TÉCNICAS - certificación o - acreditación o - control de calidad establecido y/o valoración externa de calidad u - otra valoración (cuando proceda)	Documentar que las pruebas siguen siendo adecuadas a lo largo del periodo del ensayo (véase 8.2.12)	X (cuando proceda)	X
8.3.8 DOCUMENTACIÓN DE ENVÍO DE LOS MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN Y MATERIALES RELACIONADOS CON EL ENSAYO	(véase 8.2.15)	X	X
8.3.9 CERTIFICADOS DE ANÁLISIS DE LOS NUEVOS LOTES DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN	(véase 8.2.16)		X

TÍTULO DE DOCUMENTO	PROPÓSITO	LOCALIZACIÓN EN LOS ARCHIVOS DE:	
		INVESTIGADOR / INSTITUCIÓN	PROMOTOR
8.3.10 INFORMES DE LAS VISITAS DE MONITORIZACIÓN	Documentar las visitas a los centros realizadas por el monitor y los hallazgos encontrados.		X
8.3.11 COMUNICACIONES RELEVANTES DIFERENTES A LAS VISITAS A LOS CENTROS - cartas - actas de reuniones - informes de llamadas telefónicas	Documentar cualquier acuerdo o discusión relevante referente a la gestión del ensayo, las desviaciones del protocolo, la realización del ensayo, notificación de acontecimientos adversos.	X	X
8.3.12 CONSENTIMIENTOS INFORMADOS FIRMADOS	Documentar la obtención del consentimiento de acuerdo con la BPC y el protocolo, y que ha sido fechado antes de la participación de cada sujeto en el ensayo. Además, documentar el permiso del sujeto acceder a sus datos (véase 8.2.3).	X	
8.3.13 DOCUMENTOS FUENTE	Documentar la existencia del sujeto y la integridad de los datos recogidos en el ensayo. Incluir los documentos originales relacionados con el ensayo, el tratamiento médico y la historia clínica del sujeto.	X	
8.3.14 CUADERNOS DE RECOGIDA DE DATOS COMPLETOS, FIRMADOS Y FECHADOS (CRD)	Documentar que el investigador o un miembro autorizado del equipo del investigador confirma los datos registrados.	X (copia)	X (original)
8.3.15 DOCUMENTACIÓN DE LAS CORRECCIONES EN LOS CRD	Documentar todos los cambios/adiciones o correcciones hechas en el CRD de los datos inicialmente registrados.	X (copia)	X (original)
8.3.16 NOTIFICACIÓN DEL INVESTIGADOR AL PROMOTOR DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES Y LOS INFORMES RELACIONADOS	Notificación del investigador al promotor de los acontecimientos adversos graves y de los informes relacionados de acuerdo con 4.11	X	X
8.3.17 NOTIFICACIÓN DEL PROMOTOR Y/O INVESTIGADOR A LA AUTORIDAD REGULADORA Y LOS CEIC DE LAS REACCIONES ADVERSAS GRAVES E INESPERADAS Y DE OTRA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD	Notificación por el promotor y/o investigador, cuando proceda, a las autoridades reguladoras y los CEIC de las reacciones adversas graves e inesperadas al fármaco de acuerdo con 5.17 y 4.11.1 y de toda información sobre seguridad de acuerdo con 5.16.2	X (cuando proceda)	X
8.3.18 NOTIFICACIÓN DEL PROMOTOR A LOS INVESTIGADORES DE INFORMACIÓN DE SEGURIDAD	Notificación por el promotor al/ a los investigadores de la información sobre seguridad de acuerdo con 5.16.2	X	X
8.3.19 INFORMES INTERMEDIOS O ANUALES AL CEIC Y AUTORIDAD REGULADORA	Informes intermedios o anuales facilitados al CEIC de acuerdo con el punto 4.10 y a las autoridades de acuerdo con el punto 5.17.3	X	X (cuando proceda)
8.3.20 REGISTRO DE SELECCIÓN DE SUJETOS	Documentar la identificación de los sujetos que entraron en la selección previa al ensayo.	X	X (cuando proceda)

TÍTULO DE DOCUMENTO	PROPÓSITO	LOCALIZACIÓN EN LOS ARCHIVOS DE:	
		INVESTIGADOR / INSTITUCIÓN	PROMOTOR
8.3.21 LISTA DE CÓDIGOS DE IDENTIFICACIÓN DE SUJETOS	Documentar que el investigador/institución guarda una lista confidencial de los nombres de todos los sujetos asignados con los números de inclusión al ensayo. Permite al investigador /institución revelar la identidad de los sujetos.	X	
8.3.22 REGISTRO DE INCLUSIÓN DE SUJETOS	Documentar la inclusión cronológica de los sujetos por el número asignado en el ensayo.	X	
8.3.23 CONTABILIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN EL CENTRO DEL ENSAYO	Documentar que los medicamentos en investigación han sido utilizados de acuerdo con el protocolo.	X	X

## 8.4 DESPUÉS DE COMPLETAR O FINALIZAR EL ENSAYO

Después de completar o finalizar el ensayo, todos los documentos identificados en las secciones 8.2 y 8.3 deberán estar archivados conjuntamente.

TÍTULO DE DOCUMENTO	PROPÓSITO	LOCALIZACIÓN EN LOS ARCHIVOS DE:	
		INVESTIGADOR / INSTITUCIÓN	PROMOTOR
8.3.24 HOJA DE FIRMAS	Documentar las firmas e iniciales de todas las personas. Autorizadas a realizar entradas y/o correcciones en los CRD.	X	X
8.3.25 REGISTRO DE MUESTRAS DE FLUIDOS CORPORALES/TEJIDOS (SI LOS HAY)	Documentar la ubicación e identificación de las muestras guardadas por si es necesario repetir los análisis.	X	X
8.4.1 CONTABILIZACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN EN EL CENTRO	Documentar que los medicamentos en investigación han sido utilizados de acuerdo con el protocolo. Documentar la contabilización final de los medicamentos en investigación recibidos en el centro del ensayo, dispensados a los sujetos, devueltos por ellos y los devueltos al promotor.	X	X
8.4.2 DOCUMENTACIÓN DE LA DESTRUCCIÓN DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN	Documentar la destrucción por el promotor o en el centro del ensayo de los medicamentos en investigación no utilizados.	X (si se destruye en el centro)	X
8.4.3 LISTA COMPLETA DE LOS CÓDIGOS DE IDENTIFICACIÓN DE LOS SUJETOS	Permitir la identificación de todos los sujetos incluidos en el ensayo en el caso de que se requiera un seguimiento. Debe guardarse la lista, de forma confidencial, durante el periodo de tiempo acordado.	X	
8.4.4 CERTIFICADO DE AUDITORÍA (si está disponible)	Documentar que se realizó una auditoría.		X

TÍTULO DE DOCUMENTO	PROPÓSITO	LOCALIZACIÓN EN LOS ARCHIVOS DE:	
		INVESTIGADOR / INSTITUCIÓN	PROMOTOR
8.4.5 INFORME DE MONITORIZACIÓN FINAL AL CIERRE DEL ENSAYO	Documentar que se han completado todas las actividades requeridas para el cierre del ensayo, y que las copias de los documentos esenciales están guardadas en los archivos apropiados.		X
8.4.6 DOCUMENTACIÓN DE LA ASIGNACIÓN DEL TRATAMIENTO Y DECODIFICACIÓN	Se devuelve al promotor para documentar cualquier decodificación pueda haber ocurrido.		X
8.4.7 INFORME FINAL DEL INVESTIGADOR AL CEIC Y A LA AUTORIDAD REGULADORA	Documentar la finalización del ensayo.	X	
8.4.8 INFORME DEL ESTUDIO CLÍNICO	Documentar los resultados e interpretaciones del ensayo.	X	X