

# NORMAS DE **BUENA PRÁCTICA CLÍNICA ICH E6 (R3)**

2025



# Índice



## Introducción

8

Ámbito de aplicación de las directrices

8

Estructura de la norma

9



## Principios de la Buena Práctica Clínica (BCP)

10



## Anexo I

16

### 1. Junta de revisión institucional / Comité de Ética Independiente

16

1.1. Presentación y comunicación

16

1.2. Responsabilidades

16

1.3. Composición, funciones y operaciones

17

1.4. Procedimientos

18

1.5. Registros

19

### 2. Investigador

19

2.1. Cualificaciones y formación

19

2.2. Recursos

19

2.3. Responsabilidades	19
2.4. Comunicación con el CEI	20
2.5. Cumplimiento del protocolo	20
2.6. Finalización anticipada o suspensión de un ensayo	21
2.7. Asistencia médica y seguridad de los participantes	21
2.7.1. Asistencia médica de los participantes del ensayo	21
2.7.2. Informes de seguridad	21
2.8. Consentimiento informado de los participantes en el ensayo	22
2.9. Fin de la participación en un ensayo clínico	25
2.10. Gestión de medicamentos en investigación	25
2.11. Procedimientos de aleatorización y desdoblamiento	27
2.12. Registros	27
2.13. Informes	29
<b>3. Promotor</b>	<b>29</b>
3.1. Diseño del ensayo	29
3.2. Recursos	29
3.3. Asignación de actividades	30
3.4. Cualificación y formación	30
3.4.1. Pericia médica	30
3.5. Financiación	30
3.6. Acuerdos	30
3.7. Selección de Investigadores	31
3.8. Comunicación con el CEI y la(s) autoridad(es) reguladora(s)	31
3.8.1. Notificación/presentación solicitud a la(s) autoridad(es) reguladora(s)	31
3.8.2. Confirmación de la revisión evaluación por el CEI	32
3.9. Supervisión del promotor	32

3.10. Gestión de calidad	33
3.10.1. Gestión de riesgos	33
3.10.1.1. Identificación de riesgos	33
3.10.1.2. Evaluación de riesgos	33
3.10.1.3. Control de riesgos	33
3.10.1.4. Comunicación de riesgos	34
3.10.1.5. Revisión de riesgos	34
3.10.1.6. Informes de riesgos	34
3.11. Garantía de calidad y control de calidad	34
3.11.1. Garantía de calidad	35
3.11.2. Auditoría	35
3.11.3. Control de calidad	35
3.11.4. Monitorización	35
3.12. Incumplimiento	39
3.13. Evaluación de la seguridad y notificación	40
3.13.1. Revisión de la Información de Seguridad por el promotor	40
3.13.2. Informes de seguridad	40
3.13.3. Gestión de un peligro inmediato	41
3.14. Seguro/Indemnización/Compensación a Participantes e Investigadores	41
3.15. Medicamentos en investigación	41
3.15.1. Información sobre los medicamentos en investigación	41
3.15.2. Fabricación, envasado, etiquetado y codificación de los medicamentos en investigación	41
3.15.3. Suministro y manejo del medicamento en investigación	42
3.16. Datos y registros	43
3.16.1. Manejo de datos	43
3.16.2. Programación estadística y análisis de datos	46

3.16.3. Mantenimiento y retención de registros	47
3.16.4. Acceso a registros	47
3.17. Informes	47
3.17.1. Terminación prematura o suspensión de un ensayo	47
3.17.2. Informes de estudio/ensayo clínico	48
<b>4. Gobernanza de los datos - Investigador y promotor</b>	<b>48</b>
4.1. Salvaguarda del enmascaramiento en la gobernanza de datos	49
4.2. Elementos del ciclo de vida de los datos	49
4.2.1. Captura de datos	49
4.2.2. Metadatos relevantes, incluidos los registros de auditoría	50
4.2.3. Revisión de datos y metadatos	50
4.2.4. Correcciones de datos	50
4.2.5. Transferencia, intercambio y migración de datos	50
4.2.6. Finalización de los conjuntos de datos antes del análisis	50
4.2.7. Retención y acceso	51
4.2.8. Destrucción	51
4.3. Sistemas informatizados	51
4.3.1. Procedimientos para el uso de sistemas informatizados	51
4.3.2. Formación	51
4.3.3. Seguridad	51
4.3.4. Validación	52
4.3.5. Liberación del sistema	53
4.3.6. Fallo del sistema	53
4.3.7. Soporte técnico	53
4.3.8. Gestión de usuarios	53



<b>Apéndice A. Manual del investigador</b>	<b>54</b>
A.1. Introducción	54
A.2. Consideraciones generales	55
A.2.1. Página de título	55
A.2.2. Declaración de confidencialidad	55
A.3. Contenido del manual del investigador	55
A.3.1. Tabla de Contenidos	55
A.3.2. Resumen	55
A.3.3. Introducción	55
A.3.4. Propiedades y formulación físicas, químicas y farmacéuticas	55
A.3.5. Estudios no clínicos	56
A.3.6. Efectos en los seres humanos	57
A.3.7. Resumen de datos y guía para el investigador	58
<b>Apéndice B. Protocolo de ensayo clínico y modificación(es) del protocolo</b>	<b>59</b>
B.1. Información general	59
B.2. Justificación	59
B.3. Objetivos y propósito de la prueba	59
B.4. Diseño del ensayo	59
B.5. Selección de participantes	60
B.6. Interrupción de la intervención en el ensayo y retirada del participante del ensayo	60
B.7. Tratamiento e intervenciones para los participantes	61
B.8. Valoración de la eficacia	61
B.9. Valoración de la seguridad	61

B.10. Consideraciones estadísticas	61
B.11. Acceso directo a los registros fuente	61
B.12. Control de calidad y garantía de calidad	62
B.13. Ética	62
B.14. Manejo de datos y archivo de los registros	62
B.15. Financiación y Seguros	62
B.16. Política de publicación	62
<b>Apéndice C. Registros esenciales para la realización de un ensayo clínico</b>	<b>63</b>
C.1. Introducción	63
C.2. Gestión de Registros Esenciales	63
C.3. Esencialidad de los registros del ensayo	64





## 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. Los ensayos clínicos realizados de conformidad con esta norma contribuyen a garantizar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes en los ensayos; que su realización es coherente con los principios que tienen su origen en la Declaración de Helsinki; y que los resultados de los ensayos clínicos son fiables. El término «realización del ensayo» en este documento incluye los procesos que cubren desde la planificación hasta la presentación de informes, incluidas las actividades de planificación, inicio, ejecución, registro, supervisión, evaluación, análisis y presentación de informes, según proceda.

El objetivo de esta Directriz *Good Clinical Practice* (GCP, por sus siglas en inglés) de la Conferencia Internacional sobre Armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH) es proporcionar una norma única para facilitar la aceptación mutua de los datos de ensayos clínicos para los países y regiones miembros de la ICH por parte de las autoridades reguladoras aplicables.

Esta guía se basa en conceptos clave descritos en ICH E8 (R1) "Consideraciones generales para estudios clínicos". Esto incluye el fomento de una cultura de calidad y el diseño proactivo de la calidad en los ensayos clínicos y la planificación del desarrollo de medicamentos, la identificación de factores críticos para la calidad de los ensayos, la participación de las partes interesadas, según corresponda, y el uso de un enfoque de proporcionalidad basada en el riesgo.

Los ensayos clínicos varían ampliamente en escala, complejidad y coste. La evaluación cuidadosa de los factores críticos para la calidad involucrados en cada ensayo y los riesgos asociados con estos factores ayudarán a garantizar la eficiencia al centrarse en las actividades críticas para la consecución de los objetivos del ensayo.

### Ámbito de aplicación de las directrices

Esta norma se aplica a los ensayos clínicos intervencionistas de medicamentos en investigación destinados a ser presentados a las autoridades reguladoras. Los principios de las BPC de esta directriz también pueden aplicarse a otros ensayos clínicos intervencionistas de medicamentos en investigación que no estén destinados a apoyar las solicitudes de autorización de comercialización de conformidad con los requisitos locales.

Los anexos constituyen la base para la interpretación y aplicación adecuadas de los principios y, por lo tanto, deben tenerse debidamente en cuenta; no obstante, pueden considerarse distintos enfoques de los dispuestos en los anexos siempre que estén justificados y alcancen el objetivo previsto derivado de la aplicación de los principios.

Esta norma fomenta un enfoque basado en el riesgo y proporcionalidad para la realización de un ensayo clínico.

## Estructura de la norma

Esta Guía ICH GCP se compone de Principios y Anexos que desarrollan los principios de la misma, así como detalles específicos aplicables a diferentes tipos de ensayos clínicos. Los principios están destinados a aplicarse en todos los tipos y entornos de ensayos clínicos y a seguir siendo pertinentes a medida que se produzcan avances tecnológicos y metodológicos. Los principios descritos en esta guía pueden satisfacerse utilizando diferentes enfoques y deben aplicarse para adaptarse al propósito previsto del ensayo clínico.

El anexo 1, incluidos sus apéndices, tiene por objeto proporcionar información sobre cómo pueden aplicarse adecuadamente los principios a los ensayos clínicos. Podrán elaborarse anexos adicionales para responder a las necesidades de las partes interesadas y abordar las innovaciones emergentes en lo relativo al diseño y la realización de ensayos. Esta guía debe leerse junto con otras directrices de la ICH aplicables al diseño y la realización de ensayos clínicos, incluidos los ensayos multirregionales.



## Principios de la Buena Práctica Clínica (BCP)

---

Los ensayos clínicos son una parte fundamental de la investigación clínica que apoya el desarrollo de nuevos medicamentos o usos de medicamentos existentes. Los ensayos clínicos bien diseñados y realizados ayudan a responder preguntas clave de la práctica clínica y del desarrollo de medicamentos. Sus resultados son esenciales para la práctica clínica basada en la evidencia. Los ensayos con diseño inadecuado y/o ensayos mal ejecutados pueden poner en riesgo la seguridad de los participantes, producir resultados no adecuados o poco confiables y no son éticos. Estos desperdician recursos y los esfuerzos y el tiempo de los investigadores y participantes.

Los Principios de GCP están diseñados para ser flexibles y aplicables a una amplia gama de ensayos clínicos. Esta guía, junto con ICH E8 (R1), fomenta la reflexión y consideración rigurosa y la planificación para abordar aspectos específicos y potencialmente únicos de un ensayo clínico individual. Esto incluye la evaluación de las características del ensayo, como los elementos relativos al diseño, al producto en investigación en evaluación, la condición médica abordada, las características de los participantes, el entorno en el que se está llevando a cabo el ensayo clínico y el tipo de datos que se recopilan. Es necesaria una evaluación cuidadosa de los factores relevantes para garantizar la calidad de los ensayos clínicos.

Los Principios están destinados a apoyar enfoques eficientes para el diseño y la realización de ensayos. Por ejemplo, las tecnologías sanitarias digitales, como los wearables y los sensores, pueden ampliar los posibles enfoques de la realización de ensayos. Estas tecnologías pueden incorporarse a las infraestructuras sanitarias existentes y permitir el uso de una variedad de fuentes de datos

relevantes en ensayos clínicos. Esto contribuirá a mantener la realización de los ensayos clínicos en línea con los avances científicos y tecnológicos. El uso de la tecnología en la realización de ensayos clínicos debe adaptarse a las características de los participantes y al diseño particular del ensayo. Esta guía pretende ser neutral en este sentido para permitir el uso de diferentes tecnologías.

El diseño y la realización del ensayo clínico pueden apoyarse en las perspectivas de las distintas partes interesadas, como los pacientes y sus comunidades, asociaciones pacientes y los profesionales de la salud. Su aportación puede ayudar a reducir la complejidad innecesaria, mejorar la viabilidad y aumentar la probabilidad de resultados significativos de los ensayos. El uso de diseños y tecnologías de ensayos innovadores puede permitir la inclusión de una población más amplia y diversa de participantes y, por lo tanto, ampliar la aplicabilidad de los resultados de los ensayos.

Los ensayos clínicos deben diseñarse para proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes y garantizar la fiabilidad de los resultados. La calidad desde el diseño debe implementarse para identificar los factores (es decir, los datos y procesos) que son críticos para garantizar la calidad de los ensayos, así como los riesgos que amenazan la integridad de esos factores y, en última instancia, la confiabilidad de los resultados de los ensayos. Los procesos y las estrategias de mitigación del riesgo aplicadas en la realización del ensayo deben ser proporcionales a la importancia de los datos recogidos y a los riesgos para la seguridad los participantes y la fiabilidad de los resultados del ensayo. Los diseños de los ensayos deben ser viables desde el punto de vista operativo y evitar una complejidad innecesaria.

Los Principios generales proporcionan un marco flexible para la realización de ensayos clínicos. Están estructurados para proporcionar orientación a lo largo del ciclo de vida del ensayo clínico. Estos principios son aplicables a los ensayos en los que participan seres humanos. Los principios son interdependientes y deben considerarse en su totalidad para garantizar la realización ética de los ensayos clínicos y la fiabilidad de sus resultados.

## **1. Los ensayos clínicos deben llevarse a cabo de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki y ser coherentes con las BPC y los requisitos legales aplicables. Los ensayos clínicos deben diseñarse y llevarse a cabo de manera que se garanticen los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes**

1.1. Los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes son las consideraciones más importantes y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

1.2. La seguridad de los participantes debe revisarse de manera oportuna a medida que se disponga de nueva información de seguridad, lo que podría tener un impacto en la seguridad de los participantes, su voluntad de continuar en el ensayo o la realización del ensayo.

1.3. Los riesgos e inconvenientes previsibles deben sopesarse en relación con el beneficio esperado, tanto para el participante individual del ensayo como para la sociedad. Un ensayo deberá iniciarse y continuarse únicamente en el caso de que los beneficios anticipados justifiquen los riesgos conocidos y anticipados.

1.4. Al diseñar un ensayo clínico, el objetivo científico y el propósito deben considerarse cuidadosamente para no excluir innecesariamente a poblaciones particulares. El proceso de selección de participantes debe ser representativo

de los grupos de población a los que se pretende beneficiar el producto en investigación, una vez autorizado, para permitir la generalización de los resultados entre la población general. Ciertos ensayos (por ejemplo, fase temprana, ensayos de prueba de concepto, estudios de bioequivalencia) pueden no requerir una población tan heterogénea.

1.5. Un médico cualificado o, cuando corresponda, un dentista cualificado (u otros profesionales de la salud calificados de acuerdo con los requisitos legales aplicables) debe tener la responsabilidad general de la atención médica relacionada con el ensayo y las decisiones médicas tomadas en nombre de los participantes; sin embargo, las interacciones prácticas, la prestación de asistencia y decisiones médicas pueden llevarse a cabo por profesionales sanitarios debidamente cualificados de conformidad con los requisitos legales aplicables.

1.6. La confidencialidad de la información que pueda identificar a los participantes debe protegerse de conformidad con los requisitos aplicables en materia de privacidad y protección de datos.

## **2. El consentimiento informado es una característica integral de la conducta ética de un ensayo. La participación en el ensayo clínico debe ser voluntaria y basarse en un proceso de consentimiento que garantice que los participantes (o sus representantes legalmente aceptables, cuando proceda) estén bien informados**

2.1. Se debe obtener y documentar el consentimiento informado libremente dado de cada uno de los participantes antes de la participación en el ensayo clínico. Para los participantes potenciales que no puedan dar su consentimiento informado, sus representantes legales, actuando en el mejor interés de los participantes, deben dar su consentimiento antes de la participación en los ensayos clínicos. Estos participantes potenciales deben ser informados sobre el

ensayo de una manera que facilite su comprensión. En el caso de que un menor sea un participante, se debe obtener el consentimiento de ese menor, según corresponda, y de acuerdo con los requisitos reglamentarios locales (ver ICH E11 (R1) Investigación clínica de medicamentos en la población pediátrica).

2.2. El proceso y la información proporcionada deben diseñarse para lograr el objetivo principal de permitir que los posibles participantes en el ensayo evalúen los beneficios, los riesgos y la carga de participar en el ensayo y tomen una decisión informada sobre si participar o no en el ensayo. La información proporcionada durante el proceso de consentimiento informado debe ser clara y concisa para que sea comprensible para los posibles participantes o representantes legales.

2.3. El proceso de consentimiento informado debe tener en cuenta aspectos relevantes del ensayo, como las características de los participantes, el diseño del ensayo, los beneficios y riesgos previstos de la intervención o intervenciones médicas, el entorno y el contexto en el que se llevará a cabo el ensayo (por ejemplo, ensayos en situaciones de emergencia) y el uso potencial de la tecnología para informar a los participantes (o a sus representantes legalmente designados) y obtener el consentimiento informado.

2.4. En situaciones de urgencia, cuando no se pueda obtener el consentimiento antes de la participación en el ensayo, el consentimiento debe obtenerse del participante o de su representante legalmente designado lo antes posible, de conformidad con los requisitos legales aplicables y los procedimientos aprobados por una Junta de Revisión Institucional / Comité de Ética independiente (en adelante Comité de Ética Independiente (CEI)).

### **3. Los ensayos clínicos deben ser objeto de una revisión independiente por parte de un Comité de Ética Independiente**

3.1. Un ensayo debe llevarse a cabo de conformidad con el protocolo que recibió la aprobación previa / dictamen favorable del CEI.

3.2. La revisión periódica del ensayo por parte del CEI también debe llevarse a cabo de conformidad con los requisitos legales aplicables.

### **4. Los ensayos clínicos deben ser científicamente robustos para su finalidad prevista y estar basados en conocimiento y enfoques científicos adecuados y actuales**

4.1. La información no clínica y clínica disponible sobre uno o varios medicamentos en investigación deberá ser adecuada para avalar el ensayo clínico propuesto.

4.2. Los ensayos clínicos deberán estar científicamente justificados y reflejar el estado de los conocimientos y la experiencia con el producto o medicamentos en investigación, incluida, si procede, la afección que debe tratarse, diagnosticarse o prevenirse; la comprensión actual del mecanismo biológico subyacente (tanto de la condición como del producto en investigación); y la población a la que está destinado el producto en investigación.

4.3. Deberá haber una revisión periódica de los conocimientos y enfoques científicos actuales para determinar si se necesitan modificaciones en el ensayo, ya que puede surgir información nueva o imprevista una vez que el ensayo ha comenzado.

## **5. Los ensayos clínicos deberán diseñarse y llevarse a cabo por personas cualificadas**

5.1. Es posible que se necesiten personas con diferentes conocimientos y capacitación en todas las fases de un ensayo clínico, como médicos, enfermeras, farmacéuticos, científicos, especialistas en ética, expertos en tecnología, coordinadores de ensayos, monitores, auditores y bioestadísticos. Las personas involucradas en un ensayo deberán estar debidamente cualificadas por educación, capacitación y experiencia para realizar sus respectivas tareas.

## **6. La calidad deberá integrarse científica y operativamente en el diseño y la realización de los ensayos clínicos**

6.1. En esta guía, la calidad de un ensayo clínico se considera como la adecuación al uso previsto.

6.2. Los factores críticos para la calidad del ensayo deberán identificarse prospectivamente. Estos factores son atributos de un ensayo que son fundamentales para la protección de los participantes, la fiabilidad e interpretabilidad de los resultados del ensayo y las decisiones tomadas en base a los mismos. La calidad por diseño implica centrarse en factores críticos para la calidad del ensayo con el fin de maximizar la probabilidad de que el ensayo cumpla sus objetivos.

6.3. Deberán aplicarse estrategias para evitar, detectar, abordar y prevenir la repetición de incumplimientos graves de las BPC, el protocolo de ensayo y los requisitos legales aplicables.

## **7. Los procesos, medidas y enfoques de los ensayos clínicos deberán implementarse de manera proporcional a los riesgos para los participantes, a la importancia de los datos recogidos y de forma que evite cargas innecesarias para los participantes y los investigadores**

7.1. Los procesos de ensayo deben ser proporcionales a los riesgos inherentes al ensayo y a la importancia de la información recopilada. Los riesgos en este contexto incluyen riesgos para los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes en el ensayo, así como riesgos para la fiabilidad de los resultados del ensayo.

7.2. La atención debe centrarse en los riesgos asociados con la participación en los ensayos. Para los ensayos clínicos con pacientes, la atención debe centrarse en los riesgos que van más allá de los asociados con la práctica clínica habitual. Los riesgos relacionados con los medicamentos en investigación que tienen una autorización de comercialización cuando se utilizan en el contexto de ensayos clínicos pueden diferir de la práctica clínica habitual de los pacientes y deben tenerse en cuenta.

7.3. Los riesgos críticos los factores críticos para la calidad deberán gestionarse de forma proactiva y ajustarse cuando surjan problemas nuevos o imprevistos una vez que el ensayo haya comenzado.

7.4. Los procesos del ensayo deben ser viables desde el punto de vista operativo y evitar la complejidad, procedimientos y recopilación de datos innecesarias. Los procesos de ensayo deben apoyar los objetivos clave del ensayo. El promotor no debe imponer una carga innecesaria a los participantes e investigadores.

## **8. Los ensayos clínicos deben describirse de forma clara, concisa, científicamente justificada y el protocolo debe ser viable desde el punto de vista operativo**

8.1. Un protocolo de ensayo bien diseñado es fundamental para la protección de los participantes y para la generación de resultados fiables.

8.2. Los objetivos científicos de cualquier ensayo deberán ser claros y estar explícitamente establecidos en el protocolo.

8.3. El protocolo del ensayo clínico, así como los planes o documentos para la ejecución del protocolo (por ejemplo, plan de análisis estadístico, plan de gestión de datos, plan de seguimiento) deberán ser claros, concisos y viables desde el punto de vista operativo.

## **9. Los ensayos clínicos deberán generar resultados fiables**

9.1. La calidad y la cantidad de la información generada en un ensayo clínico deberá ser adecuada para su finalidad y suficientes para proporcionar confianza en los resultados del ensayo y apoyar una buena toma de decisiones.

9.2. Los sistemas y procesos que ayudan en la captura, gestión y análisis de datos, así como aquellos que ayudan a garantizar la calidad de la información generada a partir del ensayo, deberán ser adecuados para su finalidad, deberán capturar los datos requeridos por el protocolo y deberán implementarse de manera proporcional a los riesgos para los participantes y la importancia de los datos obtenidos.

9.3. Los sistemas informatizados utilizados en los ensayos clínicos deberán ser adecuados para su uso previsto (por ejemplo, mediante validación basada en el riesgo, si procede), y los factores críticos para su calidad deberán abordarse en

su diseño o adaptación a efectos del ensayo para garantizar la integridad de los datos relevantes del mismo.

9.4. Los ensayos clínicos deberán incorporar procesos eficientes y robustos para la gestión de los registros (incluidos los datos), con el fin de ayudar a garantizar el mantenimiento de la integridad y la trazabilidad de los registros y la protección de la información personal, permitiendo así la notificación, interpretación y verificación precisas de la información relevante relacionada con el ensayo.

9.5. Los promotores e investigadores deberán conservar de forma segura los registros esenciales durante el período requerido, de acuerdo con la normativa vigente. Estos registros esenciales deben estar a disposición de las autoridades reguladoras, los monitores, los auditores y los CEI (según proceda) previa solicitud para permitir una evaluación adecuada de la realización de los ensayos a fin de garantizar la fiabilidad de los resultados de los ensayos.

9.6. La transparencia de los ensayos clínicos incluye su oportuno registro en bases de datos públicamente accesibles y reconocidas y la publicación de los resultados de los ensayos clínicos. Deberá considerarse la comunicación de los resultados de los ensayos a los participantes. Dicha comunicación debe ser objetiva y no promocional.

## **10. Las funciones y responsabilidades en los ensayos clínicos deberán ser claras y documentarse apropiadamente**

10.1. El promotor puede transferir, o el investigador puede delegar, sus tareas, deberes o funciones (en lo sucesivo, «actividades»), pero conservan la responsabilidad general de sus respectivas actividades.

10.2. Los acuerdos deberán definir claramente las funciones, actividades y responsabilidades del ensayo clínico y documentarse adecuadamente. Cuando las

actividades se hayan transferido o delegado a proveedores de servicios, la responsabilidad de la realización del ensayo, incluida la calidad y la integridad de los datos del ensayo, recaerá en el promotor o el investigador, respectivamente.

10.3. Tanto el promotor como el investigador deberán mantener una supervisión adecuada de las actividades antes mencionadas.

## **11. Los medicamentos en investigación utilizados en un ensayo clínico deberán fabricarse de acuerdo con las normas de Correcta Fabricación (NCF) y se gestionarán de acuerdo con las especificaciones del producto y el protocolo de ensayo**

11.1. Los medicamentos en investigación utilizados en un ensayo clínico deberán fabricarse de acuerdo con las normas NCF pertinentes.

11.2. Deberán adoptarse medidas para garantizar que el producto en investigación proporcionado a los participantes en el ensayo conserve su calidad.

11.3. Los medicamentos en investigación deberán utilizarse de acuerdo con el protocolo y los documentos de ensayo pertinentes.

11.4. La fabricación, la manipulación y el etiquetado de los medicamentos en investigación deberán llevarse a cabo de manera que se ajusten a la asignación del tratamiento y mantengan el enmascaramiento, cuando proceda.

11.5. El etiquetado de los medicamentos en investigación deberá ajustarse a los requisitos legales aplicables.

11.6. Deberán aplicarse procedimientos adecuados para la manipulación, el envío, el almacenamiento, la dispensación, la devolución y la destrucción o bien, la eliminación del producto en investigación.



## Anexo I

### 1. Junta de revisión institucional / Comité de Ética Independiente

El Comité de Ética Independiente (CEI) es responsable de la revisión ética del ensayo. Los requisitos para el CEI establecidos en esta guía deben considerarse junto con los requisitos legales nacionales.

#### 1.1. Presentación y comunicación

Para la presentación o comunicación con el CEI, en la mayoría de las regiones donde también existe el requisito de presentar una presentación a la autoridad reguladora pertinente, estos pueden combinarse en una sola presentación de conformidad con los requisitos reglamentarios aplicables. Las presentaciones y comunicaciones con el CEI y las autoridades reguladoras se realizan en algunas regiones por el investigador / institución y por el promotor en otras regiones, de acuerdo con los requisitos legales aplicables.

#### 1.2. Responsabilidades

1.2.1. El propósito de un CEI es salvaguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de todos los participantes del ensayo. Deberá prestarse la debida atención a los ensayos que tengan por objeto reclutar participantes vulnerables.

1.2.2. El CEI deberá revisar la siguiente información, cuando proceda:

- (a) Protocolo y enmiendas.
- (b) Material(es) de consentimiento informado, material(es) de asentimiento,

cuando corresponda, así como cualquier actualización, incluida la descripción del proceso para la obtención del consentimiento informado y el asentimiento.

- (c) Manual del investigador o la información científica disponible, como una ficha de información básica sobre el producto [por ejemplo, ficha técnica, prospecto o etiquetado], según proceda, incluidas sus actualizaciones.
- (d) Otra información relacionada con el ensayo que vaya a ser proporcionarse a los participantes en el ensayo, incluida una descripción de los medios a través de los cuales se proporcionará dicha información.
- (e) Anuncios para el reclutamiento de participantes (si se utiliza) e información sobre el proceso de reclutamiento.
- (f) Planes de la contraprestación a los participantes (si los hubiera).
- (g) Actualizaciones continuas de la información de seguridad.
- (h) El currículum vitae actual del investigador u otra documentación que acredite su cualificación.
- (i) Cualquier otro documento que el CEI pueda necesitar para cumplir con sus responsabilidades.

1.2.3. El CEI deberá revisar un ensayo clínico propuesto dentro de un tiempo razonable y documentar sus revisiones, identificando claramente el ensayo, los documentos revisados y las fechas para lo siguiente:

- (a) Dictamen favorable.
- (b) Modificaciones solicitadas antes del dictamen favorable.
- (c) Dictamen negativo.
- (d) Terminación/suspensión de cualquier aprobación/dictamen favorable.

1.2.4. El CEI debe realizar una revisión continua de cada ensayo en curso a intervalos apropiados al nivel de riesgo para los participantes.

1.2.5. El CEI podrá solicitar que se proporcione a los participantes más información de la indicada en el párrafo 2.8.11 cuando, a su juicio, la información adicional aumente significativamente la protección de los derechos, la seguridad y/o el bienestar de los participantes.

1.2.6. Cuando el protocolo indique que no es posible el consentimiento previo del participante en el ensayo, o del representante legal del participante (véase la sección 2.8.8), el CEI debe determinar que el protocolo propuesto u otros documentos abordan adecuadamente las preocupaciones éticas pertinentes y cumplen los requisitos legales aplicables a dichos ensayos (por ejemplo, en situaciones de urgencia).

1.2.7. Si está prevista la inclusión de menores en un ensayo, el CEI debe revisar la información de consentimiento teniendo en cuenta la edad, la madurez y el estado psicológico de la población menor destinada a ser inscrita, así como los requisitos legales aplicables.

1.2.8. Si los participantes del ensayo reciben contraprestación por su participación en el ensayo, el CEI debe revisar tanto la cantidad como la forma de compensación a los participantes a fin de asegurar que no existe coerción o influencia indebida sobre los mismos. La contraprestación al participante deberá ser oportuna, se reducirá proporcionalmente a su participación y no dependerá

completamente de que finalice el ensayo. El reembolso razonable de los gastos en los que incurran los participantes, como los gastos de viaje y alojamiento, no es coercitivo.

1.2.9. El CEI deberá garantizar que la información sobre el pago a los participantes, incluidos los métodos, las cantidades y el cronograma de pago a los participantes del ensayo, se establezca en los materiales de consentimiento informado, y cualquier otra información que se proporcione a los participantes.

### 1.3. Composición, funciones y operaciones

1.3.1. El CEI debe consistir en 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 CEI incluya:

- (a) al menos cinco miembros.
- (b) Al menos un miembro cuya principal área de interés no sea las ciencias médicas.
- (c) Al menos un miembro que sea independiente de la institución / centro de investigación.

1.3.2. 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. El CEI 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.

1.3.3. El Comité deberá tomar sus decisiones en reuniones convocadas en las

que, al menos, debe haber el quórum estipulado en sus PNT. Pueden aplicarse procesos alternativos para la revisión acelerada (véase la sección 1.4.5).

1.3.4. Solo los miembros que participen en la revisión y discusión del deberán votar, opinar y/o aconsejar.

1.3.5. Cuando proceda, el investigador, el personal del centro de investigación y/o el promotor cuando proceda, podrán facilitar información sobre cualquier aspecto del ensayo, pero no participar en la toma de decisiones ni en la votación/opinión del CEI.

1.3.6. El Comité podrá invitar a expertos, que no sean miembros de este, en áreas especiales en las que necesite asesoramiento.

## 1.4. Procedimientos

El CEI deberá elaborar, documentar por escrito y seguir para su funcionamiento procedimientos que incluyan:

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

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

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

1.4.4. La forma de determinar la frecuencia del seguimiento del ensayo clínico, si fuera necesario.

1.4.5. 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 CEI;

1.4.6. Se especificará que no deberá ser admitido ningún participante en un ensayo, antes de que el CEI emita un dictamen favorable por escrito del ensayo;

1.4.7. Se especificará que no deberá realizarse ninguna desviación o modificación del protocolo sin un dictamen previo favorable por escrito del CEI a una enmienda adecuada al protocolo, salvo cuando sea necesario para proteger a los participantes de cualquier riesgo inmediato o, de acuerdo con los requisitos legales aplicables, cuando el cambio afecte solo a aspectos logísticos o administrativos del ensayo.

1.4.8. Se especificará que el investigador deberá informar sin demora al CEI (véase la sección 1.1) de:

- (a) Las desviaciones o modificaciones del protocolo realizadas para proteger a los participantes de riesgos inmediatos (ver secciones 1.4.7, 2.5.4 y 2.5.5).
- (b) Las modificaciones que supongan un incremento del riesgo para los participantes y/o afecten de forma significativa la realización del ensayo (ver sección 2.4.6).
- (c) Todas las sospechas de reacciones adversas que sean graves e inesperadas (RAGI) de acuerdo con los requisitos legales aplicables.
- (d) Cualquier información nueva que pueda afectar negativamente la seguridad de los participantes o la realización del ensayo.

1.4.9. La garantía de que el CEI (véase la sección 1.1) notificará rápidamente y por escrito (en papel o electrónicamente) 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.

## 1.5. Registros

1.5.1. El CEI deberá archivar todos los documentos relevantes (por ejemplo, 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) de acuerdo con los requisitos legales aplicables y tenerlos a disposición de las autoridades competentes.

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

## 2. Investigador

### 2.1. Cualificaciones y formación

2.1.1. El investigador deberá estar cualificado por su titulación, formación y experiencia para responsabilizarse de la realización correcta del ensayo clínico y deberá proporcionar evidencia de las mismas.

2.1.2. El investigador deberá conocer 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.

### 2.2. Recursos

2.2.1. El investigador debe ser capaz de demostrar (por ejemplo, basándose en datos retrospectivos o actualmente disponibles) su capacidad para reclutar el número requerido de participantes adecuados, dentro del periodo de reclutamiento establecido según lo acordado con el promotor.

2.2.2. El investigador deberá disponer de tiempo suficiente, del número adecuado de personal cualificado y de las instalaciones necesarias, durante el tiempo previsto del ensayo, para realizarlo correctamente y con seguridad.

### 2.3. Responsabilidades

2.3.1. El investigador podrá delegar actividades relacionadas con el ensayo en otras personas o partes. El investigador podrá contar con el apoyo del promotor en la identificación de un proveedor o proveedores de servicios adecuados; sin embargo, el investigador conservará la decisión final sobre si el proveedor de servicios es adecuado de acuerdo con la información facilitada por el promotor (véase la sección 3.6.5).

El investigador conserva la responsabilidad última y deberá mantener una supervisión adecuada de las personas o partes que llevan a cabo las actividades delegadas para garantizar los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes en el ensayo y la fiabilidad de los datos. El nivel de supervisión de las actividades delegadas por parte de los investigadores dependerá de la naturaleza de las actividades delegadas y deberá ser proporcional a la importancia de los datos recogidos y a los riesgos para la seguridad de los participantes en el ensayo y para la fiabilidad de los datos.

2.3.2. El investigador deberá asegurarse de que las personas o partes en las que el investigador haya delegado actividades relacionadas con el ensayo estén debidamente cualificadas y adecuadamente informadas sobre los aspectos pertinentes del protocolo, el medicamento en investigación y sus actividades de ensayo asignadas (incluyendo las actividades realizadas por personal de las otras partes, de acuerdo con los requisitos legales aplicables). La formación del ensayo, destinada a las personas que prestan asistencia en el mismo, deberá comprender lo necesario para permitirles llevar a cabo las actividades que les hayan sido delegadas y que vayan más allá de su formación y experiencia habituales.

2.3.3. El investigador debe asegurarse de que se lleva un registro de las personas y partes en las que el investigador ha delegado actividades relacionadas con el ensayo. La documentación de la delegación debe ser proporcional a la importancia de las actividades relacionadas con el ensayo. En aquellos casos en los que estas actividades se realicen en la práctica clínica habitual la documentación de delegación puede no ser necesaria.

2.3.4. Deberán documentarse los acuerdos establecidos entre el investigador o la institución y los proveedores de servicios de actividades relacionadas con el ensayo.

2.3.5. 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, de acuerdo con los requisitos legales aplicables, la revisión por parte del CEI.

## 2.4. Comunicación con el CEI

2.4.1. La comunicación con CEI puede realizarse por parte del investigador/institución o del promotor, de acuerdo con los requisitos legales aplicables (véase la sección 1.1).

2.4.2. 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 participante 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 participantes.

2.4.3. Como parte de la solicitud escrita al CEI, el investigador/institución o el promotor (de acuerdo con los requisitos legales aplicables) deberá proporcionar una copia actualizada del Manual del Investigador o el documento con la información básica del producto (véase el apéndice A, sección A.1.1). Si el Manual

del Investigador o la información básica del producto se modificara durante el ensayo, el CEI deberá recibir la versión actualizada de acuerdo con la normativa aplicable.

2.4.4. A medida que avance el ensayo, el investigador/institución o promotor deberá proporcionar al CEI cualquier actualización de la información del participante de acuerdo con la normativa aplicable.

2.4.5. El investigador o el promotor deberán presentar resúmenes documentados del estado del ensayo al CEI de acuerdo con la normativa aplicable o previa solicitud del mismo.

2.4.6. El investigador o el promotor deberán comunicar sin demora al CEI (véase la sección 1.4.8) y, cuando proceda, a la institución de cualquier cambio que afecte significativamente la realización del ensayo o incremente el riesgo para los participantes.

## 2.5. Cumplimiento del Protocolo

2.5.1. El investigador/institución deberá firmar el protocolo, o un contrato alternativo, para confirmar el acuerdo con el promotor.

2.5.2. El investigador debe cumplir con el protocolo, las BPC y la normativa aplicable.

2.5.3. El investigador deberá documentar todas las desviaciones del protocolo. Además de las identificadas por el propio investigador, el promotor podrá comunicarles las desviaciones del protocolo relevantes para los participantes y la realización del ensayo (véase la sección 3.11.4.5.1 b)). En cualquier caso, el investigador deberá revisar las desviaciones, y en aquellas consideradas importantes, deberá explicar la desviación e implementar las medidas adecuadas para evitar una recurrencia, cuando corresponda (ver sección 3.9.3).

2.5.4. El investigador deberá seguir el protocolo y desviarse solo cuando sea necesario para eliminar un peligro inmediato para los participantes del ensayo. En caso de desviaciones iniciadas para eliminar el peligro inminente para los participantes en el ensayo, el investigador debe informar al promotor con prontitud.

2.5.5. El investigador deberá informar al CEI sobre el peligro inminente, el cambio aplicado y, en su caso, la posterior modificación propuesta del protocolo, y, a las autoridades regulatorias aplicables (véase la sección 1.1).

## 2.6. Finalización anticipada o suspensión de un ensayo

2.6.1. Si el ensayo termina de forma anticipada o se suspende por cualquier razón, el investigador deberá informar puntualmente a los participantes del ensayo, garantizando el tratamiento y seguimiento apropiado de los mismos.

2.6.2. Cuando el investigador finalice o suspenda un ensayo sin el acuerdo previo del promotor, deberá informar puntualmente a la institución, cuando esto sea aplicable, al promotor, al CEI y a las autoridades reguladoras, de acuerdo con la normativa aplicable, y les facilitará una justificación detallada, de los motivos de dicha finalización o suspensión.

2.6.3. Si el promotor finaliza o suspende un ensayo, el investigador/institución o el promotor, de acuerdo con la normativa aplicable, debe informar sin demora al CEI y a las autoridades reguladoras y proporcionar una explicación adecuada (véase la sección 3.17.1).

2.6.4. Si el CEI finaliza o retira el dictamen favorable de un ensayo (véanse las secciones 1.2.3 y 1.4.9), el investigador informará a la institución, cuando esto sea de aplicación, 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.

## 2.7. Asistencia médica y seguridad de los participantes

### 2.7.1. Asistencia médica de los participantes del ensayo

- (a) Un médico cualificado o, cuando corresponda, un odontólogo cualificado (u otros profesionales de la salud cualificados de acuerdo con los requisitos legales aplicables) que sea un investigador o un subinvestigador del ensayo será el responsable de todas las decisiones médicas relacionadas con el mismo.
- (b) Otros profesionales de la salud debidamente cualificados pueden participar en la asistencia médica de los participantes del ensayo, de acuerdo con sus actividades habituales y los requisitos legales aplicables.
- (c) Durante y después de la participación en un ensayo, el investigador/institución deberá asegurarse de que se proporciona al participante asistencia médica adecuada ante cualquier acontecimiento adverso, incluyendo la alteración clínicamente significativa de los valores de laboratorio que esté relacionada con el ensayo. El investigador/institución deberá informar al participante cuando éste necesite asistencia médica para enfermedades intercurrentes de las que el investigador tenga conocimiento.
- (d) El investigador deberá informar al médico de atención primaria del participante sobre la participación del mismo en el ensayo, siempre que el participante tenga médico asignado y esté de acuerdo con que se le informe.

### 2.7.2. Informes de seguridad

- (a) Los acontecimientos adversos y/o los resultados anormales de las pruebas requeridos para las evaluaciones de seguridad (según lo descrito en el protocolo) deben notificarse al promotor de acuerdo con los requisitos de notificación y dentro de los períodos de tiempo especificados en el protocolo.

Los acontecimientos médicos desfavorables que se produzcan en los participantes antes de la administración del medicamento en investigación (por ejemplo, durante el cribado) deberán considerarse y notificarse al promotor si así lo exige el protocolo.

- (b) Todos los acontecimientos adversos graves (SAE, por sus siglas en inglés) deberán comunicarse inmediatamente (a partir del momento en que tenga conocimiento razonable de dichos acontecimientos) al promotor. El investigador también deberá incluir una evaluación de la causalidad. De conformidad con los requisitos legales aplicables, el protocolo podrá identificar los acontecimientos adversos graves que no requieran notificación inmediata; por ejemplo, fallecimientos u otros eventos que sean resultados del ensayo. La información de la que se disponga posteriormente deberá presentarse en un informe de seguimiento, según sea necesario.
- (c) Cuando el investigador notifique un fallecimiento, deberá facilitar al promotor, al CEI y, en su caso, a la autoridad reguladora aplicable, toda la información complementaria que le soliciten (por ejemplo, informes de autopsias y los últimos informes médicos) cuando estos estén disponibles.
- (d) El investigador podrá delegar las actividades de presentación de información de seguridad en personal cualificado del centro de investigación, pero conserva la responsabilidad general relativa a la seguridad de los participantes bajo su responsabilidad, así como del cumplimiento de los requerimientos relativos a la presentación de informes.

## 2.8. Consentimiento informado de los participantes en el ensayo

2.8.1. Al obtener y documentar el consentimiento informado (en papel o en formato electrónico), el investigador debe cumplir la legislación pertinente, las

normas de BPC y a los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki. El proceso de consentimiento informado debe incluir lo siguiente:

- (a) Antes del consentimiento y reclutamiento de los participantes, el investigador debe contar con el dictamen favorable del CEI del documento, materiales y el proceso de consentimiento informado, y de cualquier otro material que se entregue a los participantes.
- (b) La información debe ser lo más clara y concisa posible, utilizar un lenguaje sencillo y evitar el volumen y la complejidad innecesarios. Esto es para asegurar que los participantes del ensayo o sus representantes legales tengan una comprensión adecuada de los objetivos del ensayo, tratamientos alternativos, beneficios y riesgos potenciales, molestias, sus derechos y lo que se espera de los participantes, con el objetivo de poder tomar una decisión informada sobre su participación en el ensayo.
- (c) Se pueden utilizar enfoques variados (por ejemplo, texto, imágenes, videos y otros métodos interactivos) en el proceso de consentimiento informado, incluso para proporcionar información al participante. Las características de la potencial población de ensayo y la idoneidad del método de obtención del consentimiento (por ejemplo, si los participantes carecen de familiaridad con los sistemas informatizados) deberán tenerse en cuenta al desarrollar los materiales y el proceso de consentimiento informado. Cuando se utilicen sistemas informatizados para obtener el consentimiento informado, se ofrecerá como alternativa a los participantes la opción de utilizar un método de consentimiento basado en papel.
- (d) Cuando proceda, podrá considerarse la posibilidad de obtener el consentimiento de manera remota.
- (e) Tanto si proceso de consentimiento informado se lleva a cabo en persona como de manera remota, el investigador deberá asegurarse de la identi-

dad del participante (o representante legal) de acuerdo con los requisitos legales aplicables.

2.8.2. Se deberá informar al participante o al representante legal del participante de manera oportuna si se dispone de nueva información que pueda modificar la decisión del participante de seguir participando en el ensayo. La comunicación de esta información y la confirmación de la voluntad de continuar con la participación en el ensayo deberán documentarse.

Deberá realizarse una evaluación de la nueva información que pudiera afectar la decisión del participante de seguir participando con el objetivo de determinar si es necesario que éstos vuelvan a dar su consentimiento (por ejemplo, dependiendo de la fase del ensayo, debe considerarse si la nueva información solo es pertinente para los nuevos participantes o para los participantes existentes). Si se necesita un nuevo consentimiento (por ejemplo, información sobre problemas de seguridad emergentes), deberá identificarse claramente la nueva información en los materiales de consentimiento informado revisados. Los materiales de consentimiento informado revisados deben recibir la aprobación/dictamen favorable del CEI antes de su utilización.

2.8.3. Ni el investigador ni el personal del sitio del investigador deben coaccionar o influir indebidamente en un participante para que participe o continúe su participación en el ensayo.

2.8.4. Ninguna de las informaciones facilitadas al participante o a su representante legal durante el proceso de consentimiento informado contendrá ningún tipo de lenguaje que lleve al participante o a su representante a renunciar o a parecer que renuncia a cualquier derecho legal, o que libere o que parezca liberar, al investigador, a la institución, al promotor o sus proveedores de servicios, de sus responsabilidades en caso de negligencia.

2.8.5. El proceso de consentimiento informado deberá llevarse a cabo por el in-

vestigador u otro personal del centro del investigador delegado por el investigador, de acuerdo con los requisitos legales aplicables. Si el participante no puede consentir por sí mismo (por ejemplo, menores de edad, pacientes con capacidad modificada para la toma de decisiones), el representante legal del participante deberá dar su consentimiento en nombre del participante.

2.8.6. Antes de obtener el consentimiento informado, el investigador o la persona designada por él, de acuerdo con el protocolo y al dictamen favorable del CEI, debe dar al participante o a su representante legal oportunidad y tiempo suficiente, a menos que esté justificado (por ejemplo, en una situación de emergencia) para realizar preguntas acerca de los detalles del ensayo y para decidir si quiere participar o no en el ensayo. Deberá responderse de forma satisfactoria para el participante o su representante legal.

2.8.7. Antes de la participación en el ensayo, deberá firmarse y fecharse el documento de consentimiento informado por el participante o por su representante legal, y, en su caso, por un testigo imparcial y por el investigador o el personal delegado del centro de investigación realizó la entrevista sobre el consentimiento informado. Al firmar el formulario de consentimiento, el investigador o el personal delegado del centro de investigación certifica que el consentimiento informado fue dado libremente por el participante o su representante legal y que la información sobre el consentimiento fue fielmente explicada y aparentemente entendida por el participante o su representante local. El proceso de consentimiento informado puede implicar firma y fecha físicas o electrónicas (véase el término «firma» en el glosario).

2.8.8. En situaciones de urgencia, cuando no sea posible obtener el consentimiento previo del participante, se solicitará el consentimiento del representante legal del participante, si está presente. En los casos en que el consentimiento previo del participante no sea posible y el representante legal del participante no esté presente, la inclusión del participante deberá cumplir los requisitos

descritos en el protocolo o en otra documentación aparte, con el dictamen favorable del CEI para proteger los derechos, la seguridad y el bienestar del participante y asegurar el cumplimiento de los requisitos legislativos pertinentes. El participante 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.

2.8.9. Si el participante o su representante legal no saben leer, un testigo imparcial deberá estar presente (en persona o de manera remota) durante la información del consentimiento informado. Después de que el documento del consentimiento y cualquier otra información escrita le sea leída y explicada al participante o a su representante legal y después de que el participante o su representante legal otorgue su consentimiento oral a la participación del participante 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 participante o su representante legal y que el consentimiento fue libremente dado por el participante o su representante legal.

2.8.10. Tanto la explicación como los materiales para el consentimiento informado que se proporcionen a los participantes deberán incluir la información siguiente:

- (a) El propósito del ensayo.
- (b) Que el ensayo representa una investigación y el resumen de los aspectos experimentales del ensayo.
- (c) Los medicamentos en investigación del ensayo y la probabilidad de asignación aleatoria al medicamento en investigación, si procede.

- (d) Los procedimientos que deben seguirse en el ensayo, incluyendo todos los procedimientos invasivos.
- (e) Lo que se espera de los participantes.
- (f) Los riesgos o inconveniencias razonablemente previsibles para el participante y, en su caso, la pareja, el embrión, feto o lactante.
- (g) Los beneficios razonablemente esperados. Se deberá informar claramente al participante en aquellos casos en que no se pretende ningún beneficio clínico específico para él.
- (h) Los procedimientos o tratamientos alternativos disponibles para el participante y sus posibles beneficios y riesgos más importantes.
- (i) La indemnización y/o tratamiento disponible para el participante en caso de cualquier perjuicio relacionado con el ensayo.
- (j) El prorrateo previsto de pago al participante por su participación en el ensayo, si lo hubiera.
- (k) Los gastos previsibles del participante por su participación en el ensayo, si los hubiera.
- (l) Que la participación en el ensayo es voluntaria y que el participante 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.
- (m) El procedimiento para el seguimiento de los participantes que dejen de tomar el medicamento en investigación, se retiren o suspendan su participación en el ensayo.
- (n) El procedimiento para la gestión de los datos del participante, incluso en

caso de retirada o interrupción de su participación en el ensayo, de acuerdo con los requisitos legales aplicables.

- (o) Que al aceptar participar en el ensayo, el participante o su representante legal permite el acceso directo a los registros fuente, sobre la base de que se salvaguardará la confidencialidad de la historia clínica del participante. Este acceso estará limitado a la revisión de las actividades de ensayo y/o de la revisión o verificación de los datos y registros por parte de la autoridad o autoridades reguladoras y los representantes del promotor, por ejemplo, monitores o auditores, de acuerdo con los requisitos legales aplicables, el CEI.
- (p) Que los registros que identifican al participante 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 participante será confidencial. El ensayo podrá registrarse en bases de datos reconocidas y de acceso público, de acuerdo con los requisitos legales aplicables.
- (q) Que se informará al participante o al representante legal del participante en todo momento si se dispone de nueva información que pueda modificar su decisión de continuar en el ensayo.
- (r) Las personas de contacto para obtener información adicional del ensayo y de los derechos de los participantes, y con quien contactar en caso de lesiones relacionadas con el mismo.
- (s) Las circunstancias y/o razones previsibles bajo las cuales puede finalizar la participación del participante en el ensayo.
- (t) La duración esperada de la participación del participante en el ensayo.
- (u) El número aproximado de participantes implicados en el ensayo.

- (v) Que los resultados del ensayo y la información sobre el tratamiento real del participante, si procede, se pondrán a su disposición, si así lo desean, cuando el promotor disponga de esta información.

2.8.11. Antes de su participación en el ensayo, el participante o el representante legal del participante deberá recibir una copia (en papel o electrónica) del consentimiento informado firmado y fechado, así como de toda la información facilitada a los participantes, de acuerdo con los requisitos legales aplicables. Durante la participación del participante 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.

2.8.12. Cuando se vaya a incluir a un menor como participante, se deberá proporcionar información de consentimiento apropiada para la edad y comentarla con el menor como parte del proceso de consentimiento, y se deberá obtener el asentimiento del menor para el reclutamiento en el ensayo según corresponda. Se debe considerar un proceso de consentimiento si, durante el transcurso del ensayo, el menor alcanza la edad legal para dar su consentimiento legal, de acuerdo con los requisitos reglamentarios aplicables.

2.8.13. Cuando un ensayo clínico incluya participantes que sólo puedan ser reclutados en el ensayo con el consentimiento de su representante legal, el participante deberá ser informado del ensayo, de una manera que facilite la comprensión por su parte y, si es capaz, deberá firmar y fechar personalmente el consentimiento o asentimiento informado.

## **2.9. Fin de la participación en un ensayo clínico**

2.9.1. Cuando un participante decida interrumpir el tratamiento con el producto en investigación o retirarse de un ensayo; se interrumpe el ensayo; o llega al final

rutinario del ensayo, el investigador deberá seguir el protocolo y/u otros documentos relacionados con el protocolo. Para los participantes que no alcanzaron el final rutinario del ensayo, esto puede incluir instrucciones para evitar la pérdida de datos ya recopilados, de acuerdo con los requisitos legales aplicables, para garantizar que los resultados del ensayo sean confiables. En general, la pérdida de datos ya recopilados puede sesgar los resultados y llevar, por ejemplo, a conclusiones inexactas sobre el perfil de seguridad del producto en investigación.

2.9.2. El participante 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 ensayo, siempre y cuando se respeten los derechos del participante. El investigador deberá considerar si es apropiado mantener una conversación con el participante o con su representante legal. Este debate deberá centrarse en las razones de la retirada para determinar si existen formas de abordar las inquietudes, de modo que el participante pueda reconsiderar su retirada sin influir indebidamente en su decisión. El investigador o el personal delegado del centro de investigación deberá considerar explicar al participante el valor de continuar su participación para minimizar la retirada de los participantes del ensayo. En este proceso, el investigador deberá garantizar que no se interfiere con la decisión del participante de denegar o retirar la participación en cualquier momento.

2.9.3. Cuando proceda, el investigador deberá informar al participante sobre los resultados del ensayo y el tratamiento recibido cuando el promotor disponga de esta información después del desenmascaramiento, teniendo el debido respeto a la preferencia del participante de ser informado.

## **2.10. Gestión de medicamentos en investigación**

2.10.1. La responsabilidad de la gestión de los medicamentos en investigación, incluida la contabilidad, la manipulación, la dispensación, la administración y

la devolución, recae en el investigador/institución. El promotor puede facilitar aspectos de la gestión del medicamento en investigación (por ejemplo, proporcionando formularios y soluciones técnicas, como sistemas informatizados, y organizando la distribución del medicamento en investigación a los participantes en el ensayo).

2.10.2. Cuando el investigador/institución delegue algunas o todas sus actividades de gestión de los medicamentos en investigación en un farmacéutico u otra persona de acuerdo con los requisitos legales, la persona delegada debe estar bajo la supervisión del investigador/institución.

2.10.3. Cuando el investigador haya delegado actividades relacionadas con la gestión de medicamentos en investigación o el promotor haya facilitado aspectos relativos a estas actividades, el nivel de supervisión del investigador dependerá de una serie de factores, incluidas las características del medicamento en investigación, la vía y la complejidad de la administración, el nivel de conocimiento existente sobre la seguridad del medicamento en investigación y el estado de comercialización.

2.10.4. 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 participante (incluyendo registros que documenten que a los participantes se les suministraron las dosis especificadas en el protocolo) y la devolución al promotor y la destrucción o disposición alternativa del medicamento 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 participantes del ensayo.

2.10.5. Los medicamentos en investigación deberán almacenarse según especifique el promotor y conforme a los requisitos legales pertinentes.

2.10.6. El investigador garantizará que los medicamentos en investigación sólo se utilizarán de acuerdo con el protocolo autorizado.

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

2.10.8. El medicamento en investigación podrá enviarse a la ubicación del participante o suministrarse en una ubicación más cercana al participante (por ejemplo, en una farmacia local o en un centro sanitario local). El medicamento en investigación podrá ser administrado en la ubicación del participante por el personal del centro del investigador, el propio participante, un cuidador o un profesional sanitario.

2.10.9. La gestión de los medicamentos investigación deberá organizarse y llevarse a cabo de conformidad con los requisitos legales aplicables, y deberán establecerse salvaguardas para garantizar la integridad del medicamento, su uso de acuerdo con el protocolo y la seguridad de los participantes.

## 2.11. Procedimientos de aleatorización y desenmascaramiento

El investigador deberá seguir los procedimientos de aleatorización especificados en el protocolo del ensayo, si los hubiera, y si el ensayo es ciego, deberá garantizar que únicamente se abrirá el ciego siguiendo los criterios establecidos en el protocolo. En caso de emergencia, para proteger la seguridad de los participantes, el investigador deberá estar preparado y ser capaz, desde el inicio del ensayo, de realizar el desenmascaramiento sin demoras ni obstáculos indebidos. El investigador deberá documentar y explicar inmediatamente al promotor cualquier desenmascaramiento de un medicamento en investigación (por ejemplo, accidental, desenmascaramiento de emer-

gencia para proteger al participante o por aparición de un acontecimiento adverso grave).

## 2.12. Registros

2.12.1. Al generar, registrar y comunicar los datos de los ensayos, el investigador deberá garantizar la integridad de los datos bajo su responsabilidad, independientemente de los medios utilizados.

2.12.2 El investigador/institución deberá mantener registros fuente adecuados que incluyan todas las observaciones pertinentes de cada uno de los participantes del ensayo bajo su responsabilidad. Los registros fuente deben ser atribuibles, legibles, contemporáneos, originales, precisos y completos. Los cambios en los registros fuente deben ser rastreables, no deben ocultar la entrada original y deben explicarse si es necesario (es decir, se deberá mantener un registro de auditoría o “audit trail”). El investigador deberá definir lo que se considerará como registro fuente, los métodos de captura de datos y su ubicación antes de comenzar el ensayo y deberá actualizar esta definición cuando sea necesario. Deberán evitarse los pasos de transcripción innecesarios entre el registro fuente y la herramienta de adquisición de datos.

2.12.3. El investigador debe tener acceso oportuno a los datos por parte del promotor [véase la sección 3.16.1, (k)] y será responsable de la revisión oportuna de los mismos, incluidos los datos relevantes de fuentes externas que puedan repercutir, por ejemplo, en la elegibilidad, el tratamiento o la seguridad de los participantes [por ejemplo, datos del laboratorio central, datos de imágenes objeto de lectura centralizada, registros de otras instituciones y, si procede, datos electrónicos de resultados notificados por el paciente (ePRO, por sus siglas en inglés)]. El protocolo puede establecer excepciones en el acceso, por ejemplo, para proteger el enmascaramiento.

2.12.4. El investigador deberá asegurar que las herramientas de adquisición de datos y otros sistemas implementados por el promotor se utilizan según lo especificado en el protocolo o en las instrucciones relacionadas con el ensayo.

2.12.5. El investigador deberá garantizar la exactitud, exhaustividad, legibilidad y puntualidad de los datos comunicados al promotor en las herramientas de adquisición de datos cumplimentadas por el centro del investigador [por ejemplo, el cuaderno de recogida de datos (CRD)] y en cualquier otro informe requerido (por ejemplo, informes de AAG). El investigador deberá revisar y avalar los datos notificados para los hitos importantes acordados con el promotor (por ejemplo, análisis intermedios) [véase la sección 3.16.1, (o)].

2.12.6. Los datos comunicados al promotor deberán ser consistentes con los registros de origen o en caso contrario justificar las discrepancias. Los cambios o correcciones en los datos notificados deben ser trazables, deben explicarse (si es necesario) y no deben ocultar la entrada original.

2.12.7. El investigador/institución deberá aplicar las medidas adecuadas para proteger la privacidad y la confidencialidad de la información personal de los participantes en el ensayo, de conformidad con los requisitos legales aplicables en materia de protección de datos personales.

2.12.8. Los datos comunicados al promotor deberán identificarse mediante un código de participante inequívoco que el investigador/institución pueda rastrear hasta la identidad del participante.

2.12.9. En el caso de los sistemas desplegados por el investigador/institución que mantengan y conserven datos/información de ensayos, el investigador/institución deberá garantizar que dichos datos estén protegidos contra el acceso, la divulgación, la difusión o la alteración no autorizados y contra la destrucción prematura o la pérdida accidental.

2.12.10. Cuando se utilicen sistemas informatizados en un ensayo clínico, el investigador/institución deberá hacer lo siguiente:

- (a) En el caso de los sistemas desplegados por el investigador o la institución, garantizará que los individuos apropiados tengan un acceso seguro y atribuible.
- (b) En el caso de los sistemas implementados por el promotor, notificará al promotor cuando los permisos de acceso de los individuos deban modificarse, cambiarse o revocarse.
- (c) Para los sistemas desplegados por el investigador/institución para su uso específico en ensayos clínicos, garantizará que los requisitos relativos a los sistemas informatizados de la sección 4 se abordan de forma proporcional a los riesgos para los participantes y a la importancia de los datos.
- (d) Cuando el investigador proporcione equipos para la adquisición de datos a los participantes en el ensayo, garantizará que se mantenga la trazabilidad y que los participantes reciban la formación adecuada.
- (e) Garantizará que se notifiquen al promotor y, en su caso, al CEI los incidentes en el uso y funcionamiento de los sistemas informatizados que, a juicio del investigador/institución, puedan tener un impacto significativo o persistente en los datos del ensayo o en la seguridad del sistema.

2.12.11. El investigador/institución deberá mantener los registros del ensayo tal como se especifica en el apéndice C y según lo exijan los requisitos legales aplicables. El investigador/institución debe tener el control de todos los registros documentos esenciales generados por el investigador/institución antes y durante la realización del ensayo.

2.12.12. El investigador/institución deberá conservar los registros documentos esenciales durante el período de conservación requerido, de acuerdo con los requisitos legales aplicables o hasta que el promotor informe al investigador/institución de que estos registros ya no son necesarios, lo que establezca un período más largo. El investigador/la institución deberá tomar las medidas necesarias para prevenir la destrucción accidental o prematura de estos registros. El investigador/institución deberá adoptar las medidas necesarias para garantizar la disponibilidad, accesibilidad y legibilidad de estos, y para evitar el acceso no autorizado y la destrucción accidental o prematura de estos registros (véase el apéndice C).

2.12.13. El investigador/institución deberá mantener informado al promotor del nombre de la persona responsable del mantenimiento de los registros documentos esenciales durante el período de conservación; por ejemplo, cuando el centro de investigación se cierra o un investigador abandona el centro.

2.12.14. A petición del monitor, auditor, CEI o autoridad reguladora, el investigador / institución deberá poner a su disposición el acceso directo a todos los registros relacionados con el ensayo que se soliciten.

### 2.13. Informes

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

## 3. Promotor

La responsabilidad del promotor incluye la aplicación de estrategias proporcionales al riesgo para garantizar los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes en el ensayo y la fiabilidad de los resultados del ensayo a lo largo de todo el ciclo de vida del ensayo clínico.

### 3.1. Diseño del ensayo

3.1.1. Al planificar los ensayos, el promotor deberá asegurarse de que se dispone de suficientes datos de seguridad y eficacia (por ejemplo, de estudios no clínicos y/o ensayos clínicos y/o fuentes del mundo real) para respaldar la exposición humana por vía, dosis, duración y población de ensayo que vaya a estudiarse.

3.1.2. Los promotores deben incorporar la calidad en el proceso del diseño del ensayo clínico identificando los factores que son críticos para la calidad del ensayo y gestionando los riesgos asociados a dichos factores.

3.1.3. Los promotores deben considerar las aportaciones de distintas partes interesadas, por ejemplo, profesionales de la salud y pacientes, con el objetivo de apoyar el plan de desarrollo y los protocolos los de ensayos clínicos de acuerdo con lo descrito en la ICH E8 (R1) y el desarrollo los materiales de consentimiento informado y cualquier otra información dirigida a los participantes.

3.1.4. El promotor debe velar por que todos los aspectos del ensayo sean viables desde el punto de vista operativo y evitar la complejidad, y procedimientos innecesarios, así como la recopilación innecesaria de datos. Los protocolos, las herramientas de adquisición de datos y otros documentos operativos deben ser adecuados para su finalidad, claros, concisos y coherentes. El promotor no debe imponer una carga innecesaria a los participantes e investigadores.

### 3.2. Recursos

El promotor deberá asegurarse de que se disponen de recursos suficientes para llevar a cabo el ensayo adecuadamente.

### 3.3. Asignación de actividades

Antes de iniciar las actividades del ensayo clínico, el promotor deberá determinar las distintas funciones y asignar en consecuencia las actividades relacionadas con el ensayo.

### 3.4. Cualificación y formación

El promotor utilizará personal debidamente cualificado para las actividades asignadas (por ejemplo, bioestadísticos, farmacólogos clínicos, médicos, científicos /gestores de datos, auditores y monitores) durante todos los estadios del ensayo.

#### 3.4.1. 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, de manera que pueda aconsejar sobre cuestiones o problemas médicos relacionados con el ensayo.

### 3.5. Financiación

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

### 3.6. Acuerdos

3.6.1. Los contratos realizados entre el promotor y el investigador/institución, los proveedores de servicios o cualquier otra parte que participe en el ensayo clínico (por ejemplo, Comités independientes de monitorización de datos (CIMD), comités de adjudicación) deberán documentarse antes del inicio de las actividades.

3.6.2. Los acuerdos deberán actualizarse cuando sea necesario con objeto de reflejar cambios significativos en las actividades transferidas.

3.6.3. El promotor deberá establecer contratos con el investigador/institución y, en su caso, con proveedores de servicio para que estos:

- (a) Lleven a cabo el ensayo de acuerdo con el protocolo aprobado, la guía de BPC y los requisitos legales aplicables.
- (b) Cumplan con los procedimientos de registro y/notificación de datos.
- (c) Conserven los registros esenciales durante el período de retención requerido, de acuerdo con los requisitos legales aplicables, o hasta que el promotor informe al investigador/institución o, en su caso, al proveedor de servicios, de que estos registros ya no son necesarios, lo que resulte en un periodo más largo.
- (d) Permita la monitorización, y la auditoría por parte de los promotores, las inspecciones por parte de las autoridades reguladoras (nacionales y extranjeras) y, de acuerdo con los requisitos legales aplicables, la revisión por parte del CEI, incluido el acceso directo a los registros fuente y a las instalaciones de origen, incluyendo los de los proveedores de servicios.

3.6.4. Cualquiera de las actividades del promotor relacionadas con el ensayo que se transfieran a un proveedor de servicios y sean asumidas por éste, deberán documentarse en un contrato. El promotor retendrá cualquier actividad relacionada con el ensayo que no haya sido específicamente transferida y asumida por parte de un proveedor de servicios.

3.6.5. El promotor deberá facilitar información al investigador sobre cualquier proveedor de servicios que el promotor haya identificado para llevar a cabo actividades que sean responsabilidad del investigador. La responsabilidad de dichas actividades seguirá correspondiendo al investigador (véase la sección 2.3.1).

3.6.6. Un promotor puede transferir cualquiera alguna o todas las actividades relacionadas con el ensayo del promotor a un proveedor de servicios, de acuerdo con los requisitos legales aplicables; no obstante, la responsabilidad última de las actividades del promotor relacionadas con el ensayo, incluida la protección de los derechos de los participantes, la seguridad y el bienestar y la fiabilidad de los datos del ensayo, siempre recae en el promotor. Cualquier proveedor de servicios utilizado para realizar actividades de ensayos clínicos deberá implementar una gestión de calidad adecuada, e informar al promotor de los incidentes que puedan tener un impacto en la seguridad de los participantes y/o los resultados del ensayo.

3.6.7. El promotor es responsable de evaluar la idoneidad y de seleccionar al proveedor de servicios para garantizar que éste puede llevar a cabo las actividades que se le transfieren de manera adecuada. Cuando sea necesario, el promotor deberá proporcionar a los proveedores de servicio el protocolo, así como cualquier otro documento necesario para que éstos puedan llevar a cabo sus actividades.

3.6.8. El promotor debe tener acceso a la información pertinente (por ejemplo, los procedimientos normalizados de trabajo (PNTs) y las métricas de rendimiento) para la selección y supervisión de los proveedores de servicios.

3.6.9. El promotor deberá garantizar la supervisión adecuada de las actividades importantes relacionadas con los ensayos que se transfieran a los proveedores de servicios, incluidas las actividades subcontratadas por el proveedor de servicios.

3.6.10. Las actividades relacionadas con los ensayos que realicen los proveedores de servicios deberán llevarse a cabo de conformidad con los requisitos pertinentes de las BPC, que pueden cumplirse a través de los procesos de gestión de la calidad existentes en el proveedor de servicios que, a pesar de no haber

sido diseñados específicamente para cumplir las BPC, sean adecuados para su finalidad en el contexto del ensayo.

3.6.11. Un ensayo clínico podrá contar con uno o varios promotores cuando esté permitido de acuerdo con los requisitos legales aplicables. En los ensayos con más de un promotor, los promotores deben tener un acuerdo documentado que establezca sus responsabilidades respectivas, de acuerdo con los requisitos locales y/o la práctica local aplicable. Cuando el acuerdo documentado no especifique a qué promotor se atribuye una responsabilidad determinada, esa responsabilidad recae en todos los promotores.

### **3.7. Selección de Investigadores**

3.7.1. El promotor es responsable de la selección de los investigadores y las instituciones. Cada investigador deberá estar cualificado por su educación, formación y experiencia y deberá demostrar que dispone de los recursos e instalaciones adecuados para llevar a cabo el ensayo. Si se va a utilizar un comité coordinador y/o uno o varios investigadores coordinadores en ensayos multicéntricos, el promotor es responsable de la organización y selección de cada uno de ellos, y sus funciones y responsabilidades deben documentarse antes de su participación en el ensayo.

3.7.2. El promotor deberá facilitar al posible investigador/ institución el protocolo y el Manual del Investigador actualizado, y darle el tiempo suficiente para que revise del protocolo y la información facilitada.

### **3.8. Comunicación con el CEI y la(s) autoridad(es) reguladora(s)**

3.8.1. Notificación/presentación solicitud a la(s) autoridad(es) reguladora(s)

De acuerdo con los requisitos legales aplicables, antes de iniciar el ensayo o

ensayos clínicos, el promotor (o el promotor y el investigador) deberá enviar la solicitud de autorización del ensayo clínico a la autoridad reguladora pertinente para la revisión, aceptación y aprobación necesaria para iniciar el estudio. Todas las notificaciones o presentación solicitudes deberán estar fechadas y contener información suficiente para identificar el protocolo.

### 3.8.2. Confirmación de la revisión evaluación por el CEI

(a) Cuando se haga referencia a una presentación solicitud al CEI, esta podrá realizarse por parte del investigador /institución o el promotor de acuerdo con los requisitos legales aplicables (véase la sección 1.1)

(b) El promotor debe asegurarse de que se obtiene lo siguiente:

(1) El nombre y la dirección del CEI aplicable, junto con:

aa) Una declaración del CEI de que está organizado y opera de acuerdo con las BPC y la normativa vigente.

bb) Aprobación / Dictamen favorable inicial documentada y sucesiva, así como cualquier aprobación / dictamen favorable sobre la terminación del ensayo.

## 3.9. Supervisión del promotor

3.9.1. El promotor deberá garantizar que el diseño y la realización del ensayo, los procesos y la información y los datos generados sean de calidad suficiente para garantizar unos resultados fiables, la seguridad de los participantes en el ensayo y una adecuada toma de decisiones.

3.9.2. El promotor deberá asegurarse de que los procesos del ensayo se llevan a cabo de acuerdo con el protocolo del ensayo y otros documentos relacionados, así como con los requisitos reglamentarios y las normas éticas aplicables.

3.9.3. El promotor debe establecer los criterios específicos del ensayo necesarios para clasificar las desviaciones del protocolo como importantes. Las desviaciones importantes del protocolo son un subconjunto de desviaciones del protocolo que pueden afectar significativamente a la integridad, exactitud o fiabilidad de los datos del ensayo o que pueden afectar significativamente a los derechos, la seguridad o el -bienestar de un participante.

3.9.4. Las decisiones relacionadas con el ensayo deben evaluarse adecuadamente por su impacto en los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes y la fiabilidad de los resultados del ensayo. Los riesgos relacionados con tales decisiones deben gestionarse adecuadamente a lo largo de la planificación, la realización y la notificación de informes del ensayo.

3.9.5. El alcance y la amplitud de las medidas de supervisión deben ser adecuados para su finalidad y adaptarse a la complejidad y los riesgos asociados al ensayo. La selección y supervisión de investigadores y proveedores de servicio son elementos fundamentales del proceso de supervisión. La supervisión por parte del promotor incluye procesos de aseguramiento y control de calidad de las actividades de investigadores y proveedores de servicio relacionadas con los ensayos.

3.9.6. El promotor deberá garantizar procedimientos de escalado y un seguimiento adecuados y oportunos de las incidencias, para permitir la implementación de acciones apropiadas y de manera oportuna.

3.9.7. El promotor puede considerar la posibilidad de 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 objetivo de recomendar al promotor la conveniencia de continuar, modificar o detener un ensayo.

3.9.8. Cuando sea apropiado, los promotores podrán también establecer un comité de evaluación/adjudicación en ciertos ensayos para revisar las variables

críticas reportadas por los investigadores, para determinar si estas cumplen con los criterios especificados en el protocolo. Para minimizar sesgos, dichos comités generalmente deberán permanecer ciegos a la asignación del tratamiento al realizar sus evaluaciones, independientemente de si el ensayo en sí se lleva a cabo de manera ciega.

3.9.9. Los comités establecidos para propósitos que pudieran influir en la seguridad de los participantes o a la fiabilidad de los resultados de los ensayos deberán incluir miembros con la experiencia pertinente y con una gestión apropiada de sus conflictos de intereses, contar con procedimientos normalizados de trabajo escritos (por ejemplo, estatutos) y documentar sus decisiones.

### 3.10. Gestión de calidad

El promotor debe implementar un sistema apropiado para administrar y gestionar la calidad durante todas las etapas y fases del proceso del ensayo. La gestión de la calidad incluye el diseño y la aplicación de protocolos de ensayos clínicos eficientes, incluidas herramientas y procedimientos para la realización de ensayos (también para la recopilación y gestión de datos), con el fin de garantizar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes y la fiabilidad de los resultados de los ensayos. El promotor debe adoptar un enfoque proporcional y basado en el riesgo para la gestión de la calidad, lo que implica incorporar la calidad en el diseño del ensayo clínico (es decir, la calidad desde el diseño) e identificar aquellos factores que puedan tener un impacto significativo en los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes y la fiabilidad de los resultados (es decir, los factores críticos para la calidad descritos en ICH E8(R1)). El promotor debe describir el enfoque de gestión de la calidad aplicado en el ensayo en el informe del ensayo clínico (véase ICH E3 Estructura y Contenido de los Informes de Estudios Clínicos).

#### 3.10.1. Gestión de riesgos

A continuación, se describe un enfoque proporcional para la identificación y gestión del riesgo:

##### 3.10.1.1. Identificación de riesgos

El promotor debe identificar los riesgos que pueden tener un impacto significativo en factores críticos para la calidad antes del inicio del ensayo y durante toda la realización del ensayo. Los riesgos deben tenerse en cuenta en todos los procesos y sistemas, incluidos los sistemas informatizados, utilizados en el ensayo clínico (por ejemplo, el diseño del ensayo, la selección de los participantes, el proceso de consentimiento informado, la aleatorización, el enmascaramiento, la administración de medicamentos en investigación, el tratamiento, el manejo de datos y las actividades de los proveedores de servicios).

##### 3.10.1.2. Evaluación de riesgos

El promotor debe evaluar los riesgos identificados y los controles existentes para mitigar el riesgo teniendo en cuenta:

- (a) La probabilidad de que se produzca un daño/peligro.
- (b) La medida en que dicho daño/peligro sería detectable.
- (c) El impacto de tal daño/peligro en la protección de los participantes del ensayo y la fiabilidad de los resultados del ensayo.

##### 3.10.1.3. Control de riesgos

El control de riesgos debe ser proporcional a la importancia de estos con respecto a los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes y la fiabilidad de los resultados de los ensayos. Las actividades de mitigación de riesgo pueden incorporarse, por ejemplo, en el diseño y la implementación

del protocolo, los planes de monitorización, los acuerdos entre las partes que definen roles y responsabilidades, y la formación.

Cuando proceda, el promotor debe establecer previamente los intervalos aceptables (por ejemplo, límites de tolerancia de calidad a nivel de ensayo) para respaldar el control de los riesgos de los factores críticos para la calidad. Estos rangos predefinidos reflejan límites que cuando se exceden tienen el potencial de afectar la seguridad de los participantes o la confiabilidad de los resultados de los ensayos. Cuando se detecte una desviación más allá de estos rangos, se deberá realizar una evaluación para determinar si existe un posible problema sistémico y si es necesaria una acción.

#### 3.10.1.4. Comunicación de riesgos

El promotor debe documentar y comunicar los riesgos identificados y las actividades de mitigación, si procede, a aquellos que participen en la adopción de medidas o se vean afectados por dichas actividades. La comunicación también facilita la revisión de riesgos y la mejora continua en la realización de ensayos clínicos.

#### 3.10.1.5. Revisión de riesgos

El promotor debe revisar periódicamente las medidas de control de riesgos para garantizar si las actividades de gestión de la calidad ejecutadas implementadas siguen siendo eficaces, efectivas y pertinentes, teniendo en cuenta la información y experiencia emergentes. Se pueden implementar medidas adicionales de control de riesgos según sea necesario.

#### 3.10.1.6. Informes de riesgos

El promotor deberá recopilar y notificar los problemas de calidad importantes (incluidos los casos en que se superen los intervalos rangos aceptables, como se detalla en la sección 3.10.1.3) así como las medidas correctoras adoptadas, y

documentarlos en el informe del ensayo clínico (véase ICH E3).

### 3.11. Garantía de calidad y control de calidad

El promotor es el responsable de establecer, implementar y mantener un sistema de control y garantía de calidad y procesos de control de calidad y procedimientos normalizados de trabajo (PNT) escritos a fin de asegurar que los ensayos sean realizados y los datos se generen, documenten (registren) y comuniquen de acuerdo con el protocolo, la BPC y los requisitos legales pertinentes.

#### 3.11.1. Garantía de calidad

La garantía de la calidad debe aplicarse a lo largo de todo el ensayo clínico e incluye la implementación de estrategias basadas en el riesgo para identificar las causas potenciales o reales de incumplimientos graves del protocolo, la BPC y/o los requisitos legales aplicables, para posibilitar acciones correctivas y preventivas.

#### 3.11.2. Auditoría

Cuando se realicen, las auditorías deben llevarse a cabo de manera proporcional a los riesgos asociados con la realización del ensayo (véase la sección 3.10.1.1).

El propósito de una auditoría realizada por el promotor, que es independiente y está separada de la monitorización rutinaria o de las funciones de control de calidad, es evaluar si los procesos establecidos para gestionar y llevar a cabo el ensayo son adecuados para garantizar el cumplimiento del protocolo, las BPC y los requisitos legales pertinentes.

##### 3.11.2.1. Selección y Cualificación de los Auditores

- (a) Para realizar auditorías, el promotor deberá nombrar personas que sean independientes de los ensayos / procesos auditados.

- (b) El promotor deberá asegurarse de que los auditores estén debidamente cualificados por su formación y experiencia para realizar auditorías de forma adecuada.

#### 3.11.2.2. Procedimientos de las auditorías

- (a) El promotor deberá asegurarse de que las auditorías de los ensayos / procesos se realizan de acuerdo con los procedimientos escritos del promotor sobre qué y cómo auditar (es decir, in situ o a distancia), la frecuencia de las auditorías, así como y la forma y el contenido de los informes de las mismas.
- (b) El plan de auditoría del promotor, el programa y los procedimientos para la auditoría de un ensayo se establecerán, por ejemplo, en función de la importancia del ensayo en cuanto a los datos que se presentarán a las autoridades reguladoras, el número de participantes en el ensayo, el tipo y la complejidad del ensayo, el nivel de riesgo para los participantes en el ensayo y cualquier problema que se identifique.
- (c) Las observaciones y hallazgos del auditor deben estar documentadas.
- (d) Para preservar la independencia y el valor de las auditorías, la autoridad o las autoridades reguladoras no deberán solicitar los informes de auditoría de forma rutinaria. Las autoridades reguladoras pueden solicitar el acceso a un informe de auditoría para un caso concreto (es decir, cuando existan evidencias o sospechas de un serio incumplimiento de las BPC o el curso de una demanda legal).
- (e) Cuando sea requerido por la ley o norma pertinente, el promotor deberá presentar un certificado de auditoría.

#### 3.11.3. Control de calidad

El control de calidad debe aplicarse utilizando un enfoque basado en el riesgo en cada etapa del manejo de datos para garantizar que los datos son fiables y se hayan tratado correctamente. Dentro de los ensayos clínicos, los procesos de monitorización y gestión de datos constituyen las actividades principales del control de calidad. Cuando proceda, las actividades de control de calidad también podrán aplicarse a instalaciones situadas fuera de los centros de investigación (por ejemplo, instalaciones centrales de lectura de imágenes).

#### 3.11.4. Monitorización

Los objetivos de la monitorización de un ensayo son garantizar los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes y la fiabilidad de los resultados de los ensayos a medida que avanza el ensayo. La monitorización es una de las principales actividades de control de calidad.

La monitorización abarca una amplia gama de actividades, entre ellas, la comunicación con los centros de investigación, la verificación de la formación, cualificación del investigador y del personal del centro y los recursos del centro de investigación, la revisión de los documentos y la información de los ensayos utilizando diversos enfoques, como la revisión de los datos fuente, la verificación de los datos fuente, el análisis de los datos y las visitas a las instalaciones que realizan actividades relacionadas con los ensayos. Algunas de estas actividades de monitorización (por ejemplo, monitorización centralizada) pueden realizarse por diferentes métodos y personas con diferentes roles (por ejemplo, científico de datos). Sin embargo, la monitorización debe llevarse a cabo por personas que no participen en la realización clínica del ensayo en el lugar objeto de la monitorización. El enfoque de la monitorización deberá tener en cuenta las actividades y los servicios implicados, incluidos los entornos descentralizados, y deberá incluirse en el plan de monitorización.

Los monitores y otro personal del ensayo deberán cumplir con los requisitos de protección de datos y confidencialidad de acuerdo con los requisitos legales aplicables, la política de la institución y las normas de seguridad de datos establecidas.

La monitorización puede incluir la monitorización en el lugar del ensayo (realizada in situ y/o en remoto) y la monitorización centralizada, en función de la estrategia monitorización y del diseño del ensayo clínico.

El promotor deberá determinar el alcance y la naturaleza apropiados para la monitorización sobre la base de los riesgos identificados. Deberán tenerse en cuenta factores como el objetivo, propósito, diseño, complejidad, enmascaramiento, número de participantes en el ensayo, producto en investigación, conocimiento disponible del perfil de seguridad y variables principales del ensayo.

#### 3.11.4.1. Monitorización del centro clínico

- (a) La monitorización puede llevarse a cabo en relación con las actividades del ensayo clínico en los centros de investigación (incluidas sus farmacias y laboratorios locales, según proceda). La frecuencia de las actividades de monitorización también debe determinarse sobre la base de los riesgos identificados. Las actividades de monitorización y su frecuencia deben modificarse según proceda utilizando los conocimientos adquiridos.
- (b) Esta actividad de seguimiento podrá realizarse en el lugar de ensayo in situ o en remoto en función de la naturaleza de la actividad y de sus objetivos.
- (c) La supervisión puede incluir acceso directo, remoto y seguro de solo lectura a los registros fuente, otras herramientas de adquisición de datos y sistemas esenciales de retención de registros.

#### 3.11.4.2. Monitorización centralizada

- (a) La monitorización centralizada es una evaluación de los datos acumulados, realizada de manera oportuna, por personas cualificadas y formadas del promotor (por ejemplo, monitor médico, científico/gestor de datos, bioestadístico).
- (b) Los procesos de monitorización centralizada ofrecen capacidades adicionales de monitorización que pueden complementar y reducir el grado y/o la frecuencia de la monitorización de in situ o utilizarse por sí solos. El uso de análisis de datos centralizados puede ayudar a identificar problemas sistémicos o específicos del sitio, incluido el incumplimiento del protocolo y datos potencialmente no fiables.
- (c) La monitorización centralizada puede apoyar la selección de centros y/o procesos para monitorización dirigida.

#### 3.11.4.3. Plan de monitorización

El promotor debe desarrollar un plan de monitorización adaptado a los posibles riesgos de seguridad identificados, los riesgos para la calidad de los datos y/u otros riesgos para la fiabilidad de los resultados de los ensayos. Debe prestarse especial atención a los procedimientos relevantes para la seguridad de los participantes y a las variables críticas de los ensayos. El plan debe describir la estrategia de monitorización, las actividades de monitorización de todas las partes involucradas, los distintos métodos e instrumentos de monitorización utilizados y la justificación de su uso. La estrategia de monitorización debe garantizar una supervisión adecuada de la realización de los ensayos y tener en cuenta la capacidad del centro y la potencial carga. El plan debe centrarse en aspectos que sean críticos para la calidad. El plan de monitorización debe hacer referencia a las políticas y procedimientos del promotor que sean aplicables.

La monitorización de los datos y procesos importantes (por ejemplo, los relacionados con la variable principal y las variables secundarias clave y los procesos destinados a garantizar la seguridad de los participantes) que se lleven a cabo fuera del centro del investigador (por ejemplo, instalaciones centrales de lectura de imágenes, laboratorios centrales) deben abordarse en el plan de monitorización.

#### 3.11.4.4. Procedimientos de monitorización

Las personas que lleven a cabo la monitorización deberán seguir el plan de monitorización del promotor y los procedimientos de monitorización aplicables.

#### 3.11.4.5. Actividades de monitorización

La monitorización, de conformidad con los requisitos del promotor, y el plan de monitorización debe incluir, en general, las siguientes actividades a lo largo de todo el ciclo de vida del ensayo clínico, según proceda.

##### 3.11.4.5.1. Comunicación con las partes que llevan a cabo el ensayo

- (a) Establecer y mantener una línea de comunicación entre el promotor y el investigador y otras partes e individuos involucrados en la realización del ensayo (por ejemplo, actividades realizadas centralmente). En general, cada centro debe tener un monitor asignado como su punto de contacto.
- (b) Informar al investigador u otras partes e individuos involucrados en la realización del ensayo, de las desviaciones relevantes del protocolo, las BPC y los requisitos legales aplicables y, si es necesario, tomar las medidas adecuadas diseñadas para evitar la recurrencia de las desviaciones detectadas. Las desviaciones importantes deben destacarse y deben ser el foco de los esfuerzos de remediación, según corresponda.

- (c) Informar al investigador u otras partes e individuos involucrados en la realización del ensayo, de los errores u omisiones de entrada en los registros fuente y / o herramientas de adquisición de datos y garantizar que las correcciones, adiciones o supresiones se realicen según corresponda, estén fechadas y explicadas (si es necesario) y que la aprobación del cambio esté debidamente documentada.

- (d) Las acciones adoptadas en relación con las desviaciones, errores u omisiones deben ser proporcionales a su importancia.

##### 3.11.4.5.2. Selección, Inicio, Seguimiento y Cierre del Centro de Investigación

- (a) Seleccionar el sitio y confirmar que el investigador y las personas o partes involucradas en la realización del ensayo tienen la cualificación, los recursos (ver secciones 2.1, 2.2 y 3.7) y las instalaciones adecuadas, incluidos los laboratorios, el equipo y el personal del centro de investigación, para llevar a cabo el ensayo de manera segura y adecuada.
- (b) Confirmar, teniendo en cuenta las actividades delegadas y la experiencia, que el investigador, el personal del centro del investigador y otras partes y personas implicadas en la realización del ensayo están adecuadamente informados sobre el mismo y siguen el protocolo aprobado que se encuentra vigente y otros documentos relacionados con el protocolo, como el manual del investigador vigente y la información pertinente relacionada con el medicamento en investigación.
- (c) Confirmar que el investigador mantiene los registros esenciales (véase el apéndice C).
- (d) Confirmar que se obtuvo el consentimiento informado antes de la participación en el ensayo (ver sección 2.8) para los participantes del ensayo en el centro.

- (e) Determinar si se han comunicado todos los acontecimientos adversos de forma adecuada y dentro de los períodos de tiempo requeridos por el protocolo, las BPC y los requisitos legales pertinentes.
- (f) Confirmar los requisitos del protocolo con respecto a los registros fuente y la ubicación de dichos datos en el centro.
- (g) Verificación de que se mantiene el enmascaramiento, cuando proceda.
- (h) Revisar y notificar la tasa de reclutamiento y conservación de participantes.
- (i) Confirmar que el investigador proporciona los informes, las notificaciones o cualquier otra información que se requiera, de acuerdo con el protocolo y los procedimientos del ensayo.
- (j) Confirmar las disposiciones para la conservación de los registros esenciales y la contabilidad final del medicamento en investigación (por ejemplo, devolución y destrucción o disposición procedimientos alternativos, si procede) durante las actividades- de cierre del centro.

#### 3.11.4.5.3. Monitorización de la Gestión de Medicamentos en Investigación

- a) Confirmar para el medicamento o medicamentos en investigación:
  - (i) Que las condiciones de almacenamiento son aceptables y se ajustan a los requisitos de almacenamiento especificados en el protocolo u otros documentos aplicables.
  - (ii) Que los suministros son suficientes durante todo el ensayo y se utilizan dentro de su vida útil.
  - (iii) Que el medicamento o medicamentos en investigación correctos se suministran únicamente a los participantes elegibles, a la dosis especificada en el protocolo y, en su caso, de acuerdo con los

procedimientos de aleatorización.

- (iv) Que los participantes, el investigador, el personal del centro de investigación y otras partes y las personas relevantes involucradas en el desarrollo del ensayo reciben las instrucciones necesarias sobre el almacenamiento, uso, manejo, devolución y destrucción adecuados, o la disposición alternativa del medicamento o medicamentos en investigación.
- (v) Que la recepción, el almacenamiento, el uso, el manejo, la devolución y la destrucción o la disposición alternativa del medicamento o medicamentos en investigación estén controlados y documentados adecuadamente.
- (vi) Que la destrucción de los medicamentos en investigación no utilizados cumple los requisitos legales aplicables y los requisitos del promotor.
- (vii) Cuando se trate de un medicamento disponible en el mercado y se dispense y utilice de acuerdo con los requisitos legales aplicables, es posible que algunas de las consideraciones descritas anteriormente no sean aplicables.

#### 3.11.4.5.4. Monitorización de Datos del Ensayo Clínico

- (a) Verificar que el investigador está reclutando solo a participantes elegibles para el ensayo.
- (b) Comprobar la exactitud, integridad y coherencia de los datos del ensayo notificados con respecto a los registros fuente y otros registros relacionados con el ensayo, y si estos se notificaron de manera oportuna. Esto se puede hacer sobre una base de muestreo y apoyarse en actividades de análisis de datos, según corresponda. El tamaño de la muestra y los tipos de datos o registros pueden necesitar ajustes basados

en resultados de monitorizaciones anteriores u otras indicaciones relativas a una calidad insuficiente de los datos.

La monitorización debe:

- (i) Verificar que los datos requeridos por el protocolo e identificados como los datos de mayor criticidad del plan de monitorización sean coherentes con la fuente.
  - (ii) Identificar los datos faltantes, incoherentes, con valores atípicos, la falta inesperada de variabilidad y las desviaciones del protocolo.
  - (iii) Examinar las tendencias de los datos, como el rango, la consistencia y la variabilidad de los datos dentro de los centros y entre ellos.
- (c) Identificar errores significativos en la recogida de datos y la comunicación en un centro o varios centros, así como manipulación potencial de datos o problemas de integridad de datos.

#### 3.11.4.6. Informe de monitorización

- (a) Los informes de las actividades de monitorización deberán incluir un resumen de los aspectos revisados, una descripción de los hallazgos y conclusiones relevantes y las acciones necesarias para resolverlas y realizar seguimiento de su resolución, incluyendo aquellas que no se hayan resuelto en informes anteriores. Los requisitos de los informes de monitorización (incluidos su contenido y frecuencia) deben estar descritos en los procedimientos del promotor.
- (b) Los informes sobre el centro de investigación y/o la monitorización centralizada deben facilitarse al personal apropiado del promotor o, tal como se describa en los procedimientos del mismo, de manera oportuna para su revisión y seguimiento.

- (c) Cuando sea necesario, el informe debe describir los hallazgos que requieren una escalado para la acción y la resolución. El promotor deberá decidir las acciones apropiadas que deben adoptarse, y estas decisiones y, cuando sea necesario las acciones para su resolución, deben registrarse.

## 3.12. Incumplimiento

3.12.1. El incumplimiento del protocolo, los PNTs, los procedimientos, las BPC y/o los requisitos legales pertinentes por parte de un investigador/institución, o de uno o varios miembros del personal del promotor conllevará una acción adecuada y proporcional por parte del promotor para garantizar el cumplimiento de los mismos.

3.12.2. Si se descubre un incumplimiento que afecte significativamente o pueda afectar significativamente a los derechos, la seguridad o el bienestar de los participantes en el ensayo o a la fiabilidad de los resultados del ensayo, el promotor debe realizar un análisis de la causa raíz, aplicar las medidas correctoras y preventivas adecuadas y confirmar su adecuación, salvo que se justifique lo contrario. Cuando el promotor detecte problemas que puedan afectar significativamente a los derechos, la seguridad o el bienestar de los participante o participantes en del ensayo o a la fiabilidad de los resultados del ensayo (es decir, incumplimiento grave), deberá notificarlo a la autoridad reguladora y/o al CEI, de conformidad con los requisitos legales aplicables, y/o al investigador, según proceda.

3.12.3. Si se detecta un incumplimiento significativo por parte de un investigador/institución o prestador de servicios que persiste a pesar de los esfuerzos de remediación, el promotor debe considerar la posibilidad de poner fin a la participación del investigador/institución o proveedor de servicios en el ensayo. En estas circunstancias, el promotor debe notificar el incumplimiento grave sin demora a la autoridad o autoridades reguladoras y al CEI, según proceda, y

adoptar medidas para minimizar el impacto en los participantes en el ensayo y la fiabilidad de los resultados.

### 3.13. Evaluación de la seguridad y notificación

El promotor es responsable de la evaluación continua de la seguridad de los medicamento o medicamentos en investigación. El manual del investigador o, en su caso, la información científica actualizada, como el manual de información básica del producto, constituye la base de la evaluación de la seguridad y la notificación del ensayo clínico. Para más información, véase el apéndice A.

#### 3.13.1. Revisión de la Información de Seguridad por el promotor

El promotor debe incorporar, según proceda, y revisar de manera oportuna la información de seguridad pertinente. Esto incluye la revisión de cualquier evento médico desfavorable notificado que haya ocurrido en los participantes antes de la administración del medicamento en investigación (por ejemplo, durante el cribado). Esto puede dar lugar a la actualización del protocolo, el manual del investigador, los materiales de consentimiento informado y los documentos relacionados.

El promotor deberá revisar la información de seguridad emergente disponible para evaluar si existen nuevos datos que puedan afectar a la decisión del participante de continuar en el ensayo, afectar a la realización del ensayo o alterar el dictamen favorable del CEI o de la autoridad o autoridades reguladoras, según proceda. Toda información de esta naturaleza debe comunicarse oportunamente a los participantes, al investigador, al CEI y a las autoridades reguladoras, según proceda.

#### 3.13.2. Informes de seguridad

(a) El promotor deberá presentar a las autoridad o autoridades reguladoras

actualizaciones de seguridad e informes periódicos, incluidos cambios en el manual del investigador, según lo exijan los requisitos legales aplicables.

- (b) De conformidad con los requisitos reglamentarios aplicables y con la gestión de datos de seguridad clínica ICH E2A Gestión de datos de seguridad clínica: Definiciones y normas para la notificación acelerada, el promotor deberá: notificar de forma expeditiva a la autoridad o autoridades reguladoras de todas las reacciones adversas graves e inesperadas (es decir, RAGI o SUSARs por sus siglas en inglés).
- (c) La notificación de la seguridad a las autoridades reguladoras debe llevarse a cabo evaluando si la reacción puede considerarse esperable de acuerdo con la información del medicamento que sea de aplicación (por ejemplo, la información de seguridad de referencia (ISR) contenida en el manual del investigador o en otros documentos alternativos) de conformidad con los requisitos reglamentarios aplicables. Consulte ICH E2F Informe de actualización sobre seguridad en el desarrollo para obtener más información sobre la ISR.
- (d) La notificación de las RAGI a los investigadores/instituciones y al CEI los debe llevarse a cabo de manera que refleje la urgencia de las medidas necesarias y tenga en cuenta la evolución de los conocimientos disponibles, sobre el perfil de seguridad del producto, y realizarse de acuerdo con los requisitos legales pertinentes. En algunas regiones, puede ser apropiado informar notificar periódicamente a través de un listado que contenga una evaluación general de la seguridad.
- (e) Las cuestiones de seguridad urgentes que requieran atención o actuación inmediatas deben notificarse al CEI y/o a las autoridad o autoridades reguladoras y a los investigadores, sin demora indebida y de acuerdo con los requisitos legales pertinentes.

(f) Las disposiciones alternativas para la notificación de la seguridad a las autoridades reguladoras, los CEI y los investigadores, así como para la notificación por parte de los investigadores al promotor, deben acordarse prospectivamente con la autoridad o autoridades reguladoras y, si procede, con el CEI, y describirse en el protocolo del ensayo clínico (por ejemplo, los acontecimientos adversos graves considerados variables críticas de la eficacia o la seguridad, que no estarían sujetas a una notificación no ciega y acelerada; véase ICH E2A). Véase ICH E19 Un enfoque selectivo para la recopilación de datos de seguridad en ensayos clínicos específicos de fase tardía previos o posteriores a la aprobación.

### 3.13.3. Gestión de un peligro inmediato

El promotor deberá tomar medidas rápidas para abordar los peligros inmediatos para los participantes. El promotor deberá determinar las causas del peligro y, en base a esto, tomar las medidas correctivas apropiadas.

El promotor deberá considerar si el protocolo requiere una modificación en respuesta a un peligro inmediato. La información sobre el peligro inmediato, si es necesario, y cualquier modificación posterior del protocolo, deben ser presentados al CEI y/o autoridades reguladoras por el investigador / institución o promotor (de acuerdo con los requisitos legales aplicables).

## 3.14. Seguro/Indemnización/Compensación a participantes e investigadores

3.14.1. Si lo requieren 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, a excepción de aquellas que surjan por mala práctica o negligencia.

3.14.2. En el caso de producirse daños relacionados con el ensayo, las pólizas y

procedimientos del promotor deberán cubrir los costes del tratamiento de los participantes del ensayo, de acuerdo con los requisitos legales pertinentes.

3.14.3. El enfoque para la compensación a los participantes del ensayo deberá cumplir con los requisitos legales pertinentes.

## 3.15. Medicamentos en investigación

### 3.15.1. Información sobre los medicamentos en investigación

El promotor deberá asegurar que se elabora y actualiza el manual del investigador a medida que se disponga de nueva información significativa sobre el medicamento en investigación. Como alternativa, en el caso de los medicamentos autorizados, el promotor deberá identificar la información básica sobre el producto que se utilizará en el ensayo (véase el apéndice A, sección A.1.1).

### 3.15.2. Fabricación, envasado, etiquetado y codificación de los medicamentos en investigación

- (a) El promotor deberá asegurar que el medicamento en investigación (inclusive el comparador y el placebo, si procede) tiene las características apropiadas para la fase de desarrollo del medicamento, es fabricado de acuerdo a 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.
- (b) El promotor debe determinar, para el medicamento en investigación, la temperatura adecuada de almacenamiento, las condiciones de almacenamiento (por ejemplo, protección de la luz) y la vida útil del medicamento o medicamentos en investigación, 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 (por ejemplo, monitores, investigadores, farmacéuticos, gerentes o jefes de almacén) de estas particularidades.

(c) El medicamento en investigación se empaquetará adecuadamente para prevenir su contaminación y deterioro durante el transporte y almacenamiento.

(d) En los ensayos ciegos, el promotor debe implementar:

(i) Un proceso de enmascaramiento de las personas, incluido el personal del promotor, el participante en el ensayo, el investigador y/o el personal del centro de investigación, según corresponda, a la identificación de la asignación del medicamento en investigación, así como un proceso para prevenir y detectar el desenmascaramiento inapropiado.

(ii) Un procedimiento y mecanismo que permita al investigador identificar rápidamente el medicamento o medicamentos en caso de una emergencia médica en la que se considere necesario desenmascarar, protegiendo al mismo tiempo la identidad de la asignación de tratamiento de los demás participantes en el ensayo.

(iii) Un mecanismo que proteja el enmascaramiento del ensayo cuando la asignación de tratamiento de un participante no esté enmascarada, con el fin de informar sobre la seguridad a las autoridades reguladoras y/o al CEI, cuando proceda.

(e) Si se introducen cambios significativos en la formulación del medicamento o medicamentos en investigación (incluyendo el comparador y el placebo, si procede) durante el desarrollo clínico, los resultados de cualquier estudio adicional del producto o productos formulados (por ejemplo, estabilidad, tiempo de disolución, biodisponibilidad) neces-

rios para evaluar si estos cambios alterarían significativamente el perfil farmacocinético del producto deben estar disponibles antes de utilizar la nueva formulación en ensayos clínicos.

### 3.15.3. Suministro y manejo del medicamento en investigación

(a) El promotor es responsable de suministrar al investigador/institución el medicamento o medicamentos en investigación. Cuando proceda, el promotor podrá suministrar el medicamento en investigación a los participantes en el ensayo de conformidad con los requisitos legales aplicables. El medicamento en investigación debe suministrarse después de obtener el dictamen favorable del CEI y la aprobación de la autoridad o autoridades reguladoras para el ensayo. Pueden adoptarse diversos enfoques para el envío y la dispensación, por ejemplo, teniendo en cuenta las características de los medicamentos en investigación, la vía y la complejidad de la administración y el nivel de conocimientos existentes sobre el perfil de seguridad del medicamento en investigación. La gestión de los medicamentos en investigación debe organizarse y llevarse a cabo de conformidad con los requisitos legales aplicables, y deben establecerse salvaguardas para garantizar la integridad del medicamento, el uso del medicamento según protocolo y la seguridad de los participantes.

(b) El promotor debe garantizar que el investigador/institución o los participantes en el ensayo dispongan de instrucciones sobre la manipulación y el almacenamiento de los medicamentos en investigación. Los procedimientos deben tener en cuenta la recepción, la manipulación, el almacenamiento, la dispensación, la recuperación del medicamento no utilizado de los participantes y la devolución al promotor de los medicamentos en investigación no utilizados (o la disposición alternativa si así lo autoriza el promotor y de conformidad con los requisitos legales aplicables).

- (c) El promotor debe:
- (i) Asegurar la entrega puntual del medicamento en investigación al investigador o investigadores o, cuando proceda, a los participantes en el ensayo, de conformidad con los requisitos legales aplicables para evitar cualquier interrupción del ensayo, así como para la continuación del tratamiento de los participantes;
  - (ii) Mantener registros que documenten la identidad, el envío, la recepción, la devolución y la destrucción o la disposición alternativa del medicamento en investigación (véase el apéndice C);
  - (iii) Mantener un proceso documentado de la retirada de medicamentos en investigación (por ejemplo, retirada de medicamentos deficientes, reclamación del medicamento después de la finalización del ensayo, reclamación del medicamento caducado);
  - (iv) Mantener un proceso documentado para la eliminación de medicamentos en investigación no utilizados;
  - (v) Tomar medidas oportunas que aseguren que el medicamento en investigación es estable durante el período de uso utilización en el ensayo y que solo se utilicen dentro del periodo de vida útil establecido;
  - (vi) Conservar cantidades suficientes del medicamento en investigación que se utiliza en el ensayo para reconfirmar sus especificaciones, si es necesario, y mantener registros de los análisis y las características de las muestras de lotes. Las muestras deben conservarse hasta que se completen los análisis de los datos del ensayo o según lo requerido por los requisitos legales aplicables, lo que represente el período de retención más largo. Es posible que el promotor no tenga que conservar las muestras en ensayos en los que se utilice

un medicamento autorizado como producto en investigación sin modificar con respecto al medicamento autorizado, de conformidad con los requisitos reglamentarios locales. En esta situación, las muestras suelen ser conservadas por el fabricante.

### 3.16. Datos y registros

#### 3.16.1. Manejo de datos

- (a) El promotor deberá garantizar la integridad y confidencialidad de los datos generados y gestionados.
- (b) El promotor deberá aplicar un control de calidad a las fases relevantes del manejo de datos para garantizar que los datos son de calidad suficiente para generar resultados fiables. El promotor debe centrar sus actividades de aseguramiento y control de calidad, incluida la revisión de datos, en los datos de mayor criticidad y metadatos relevantes.
- (c) El promotor deberá especificar previamente los datos que deben recopilarse y el método de recopilación en el protocolo (véase el apéndice B). Cuando sea necesario, los detalles adicionales, incluido un diagrama de flujo de datos, deben figurar en un documento relacionado con el protocolo (por ejemplo, un plan de gestión de datos).
- (d) El promotor deberá asegurarse de que las herramientas de adquisición de datos sean adecuadas para su propósito y estén diseñadas para capturar la información requerida por el protocolo. Deben estar validados y listos para su uso antes de que se requiera uso en el ensayo.
- (e) El promotor deberá garantizar que se aplican procesos documentados para garantizar la integridad de los datos durante todo el ciclo de vida de los datos (véase la sección 4.2).

- (f) El promotor deberá aplicar medidas para garantizar la salvaguarda del enmascaramiento si lo hay, en su caso (por ejemplo, mantener el enmascaramiento de los datos durante la entrada y el procesamiento de los mismos).
- (g) El promotor deberá establecer procedimientos para describir el desenmascaramiento si lo hubiera, cuando proceda; estas descripciones deben incluir:
  - (i) Quiénes no estaban ciegos, en qué momento y con qué propósito no estaban ciegos.
  - (ii) Quién debe permanecer ciego.
  - (iii) Las salvaguardas establecidas para preservar el enmascaramiento.
- (h) El promotor deberá proporcionar orientación a los investigadores/instituciones, los proveedores de servicios y los participantes en el ensayo, cuando proceda, sobre las expectativas de captura de datos, cambios de datos, conservación y eliminación de datos.
- (i) El promotor no deberá introducir cambios en los datos introducidos por el investigador o los participantes en el ensayo a menos que lo haga de forma justificada, y hayan sido acordados de antemano con el investigador y estén documentados.
- (j) El promotor deberá permitir la corrección de errores en los datos, incluidos los datos introducidos por los participantes, cuando así lo soliciten los investigadores/participantes. Dichas correcciones de datos deben estar justificadas y respaldadas por registros de fuente en el momento de la entrada original.
- (k) El promotor debe garantizar que el investigador tenga acceso oportuno

a los datos recopilados de conformidad con el protocolo durante el transcurso del ensayo, incluidos los datos relevantes de fuentes externas (por ejemplo, datos de laboratorio central, datos de imágenes de lectura centralizada y, si procede, datos de ePRO). Esto permite a los investigadores tomar decisiones (por ejemplo, sobre la elegibilidad, el tratamiento, la decisión sobre continuar la participación continua en el ensayo y el cuidado de la seguridad de los participantes del ensayo de forma individual) (ver sección 2.12.3). El promotor no debe compartir datos que puedan desenmascarar al investigador y debe incluir las disposiciones adecuadas en el protocolo.

- (l) El promotor no deberá tener el control exclusivo de los datos capturados en las herramientas de adquisición de datos para evitar cambios indetectables.
- (m) El promotor deberá garantizar que el investigador tenga acceso a los datos requeridos a efectos de retención de los mismos.
- (n) El promotor deberá garantizar que el investigador reciba instrucciones sobre cómo navegar por los sistemas, los datos y los metadatos pertinentes relevantes de los participantes en el ensayo que se encuentren bajo su responsabilidad.
- (o) El promotor deberá solicitar la aprobación del investigador de sus datos notificados en hitos importantes predeterminados.
- (p) El promotor deberá determinar las medidas de gestión de datos que deben adoptarse antes del análisis para garantizar que los datos sean de calidad suficiente. Estas etapas pueden variar en función de la finalidad del análisis que se vaya a realizar (por ejemplo, datos para el CIMD, para el análisis intermedio o el análisis final) (véase la sección 4.2.6). Debe documentarse la finalización de estos pasos.

- (q) Para el análisis intermedio planificado, la capacidad de acceder y cambiar los datos deberá gestionarse en función de los pasos para lograr datos de calidad suficiente para el análisis.
- (r) Antes de facilitar los datos para el análisis final y, en su caso, antes de desenmascarar el ensayo, deberá restringirse el acceso de edición a las herramientas de adquisición de datos.
- (s) El promotor deberá utilizar un código de identificación inequívoco del para cada participante del ensayo que permita la identificación inequívoca de todos los datos notificados para cada dicho participante.
- (t) El promotor deberá aplicar las medidas adecuadas para proteger la privacidad y la confidencialidad de la información personal de los participantes en el ensayo, de conformidad con los requisitos reglamentarios aplicables en materia de protección de datos personales.
- (u) De conformidad con los requisitos reglamentarios aplicables y en consonancia con el protocolo, el promotor deberá describir el proceso mediante el cual se gestionarán los datos del participante cuando este se retire o interrumpa el ensayo.
- (v) El promotor deberá garantizar que los datos del ensayo estén protegidos contra el acceso no autorizado, la divulgación, la difusión o la alteración no autorizados y contra la destrucción inapropiada o la pérdida accidental.
- (w) El promotor deberá contar con procesos y procedimientos para informar a las partes pertinentes, incluidas las autoridades reguladoras, los incidentes (incluidas las violaciones de la seguridad) que tengan un impacto significativo en los datos del ensayo.
- (x) Cuando se utilicen sistemas informatizados en un ensayo clínico, el promotor deberá:

En el caso de los sistemas desplegados por el promotor deberá:

- (i) Mantener un registro de los sistemas informáticos importantes utilizados en un ensayo clínico. Esto debe incluir el uso, la funcionalidad, las interfaces y el estado de validación de cada sistema informatizado, y debe describirse quién es responsable de su gestión. El registro también debe incluir una descripción de los controles de acceso implementados y las medidas de seguridad internas y externas.
- (ii) Garantizar que se aborden y apliquen los requisitos aplicables a los sistemas informatizados (por ejemplo, los requisitos de validación, registros de auditoría, gestión de usuarios, copia de seguridad, recuperación en caso de catástrofe y seguridad informática) y que se establezcan procedimientos documentados y una formación adecuada para garantizar el correcto desarrollo, mantenimiento y uso de los sistemas informatizados en los ensayos clínicos (véase la sección 4). Estos requisitos deben ser proporcionados a la importancia del sistema informatizado y a los datos o actividades que se espera que procesen.
- (iii) Mantener un registro individualizado de los usuarios individuales que están autorizados a acceder al sistema, sus funciones roles y sus permisos de acceso.
- (iv) Velar por que los permisos de acceso concedidos al personal del centro de investigación sean conformes a lo delegado por el investigador y visibles para éste.
- (v) Asegurarse de que existe un proceso para que los proveedores de servicios y los investigadores informen al promotor de los defectos del sistema identificados.

Para los sistemas utilizados o desplegados por el investigador/institución:

- (vi) Evaluar si tales sistemas, si se identifica que contienen registros fuente del ensayo (por ejemplo, registros médicos electrónicos, otros registros para el mantenimiento de sistemas para la recopilación de datos fuente sistemas de mantenimiento de registros para la recopilación de datos de origen y archivos del sitio del investigador) son adecuados para el propósito, o si los riesgos de un problema o problemas conocidos pueden mitigarse adecuadamente. Esta evaluación debe tener lugar durante el proceso de selección de los centros de ensayo clínico y debe documentarse.
- (vii) En situaciones en las que se estén considerando sistemas informatizados de la práctica clínica habitual para su uso en ensayos clínicos (por ejemplo, historiales médicos electrónicos o sistemas de imagen utilizados o desplegados por el investigador/institución), estos sistemas deben evaluarse para determinar su idoneidad a efectos del ensayo.
- (viii) La evaluación debe realizarse antes de ser utilizada en el ensayo y debe ser proporcional a la importancia de los datos gestionados en el sistema. Deben considerarse apropiadamente, según proceda, factores como la seguridad de los datos (incluidas las medidas de copia de seguridad), la gestión de los usuarios y registros de auditoría, que ayudan a garantizar la protección de la confidencialidad y la integridad de los datos del ensayo.

Para todos los sistemas:

- (ix) Deberá garantizarse que exista un proceso para que los proveedores de servicios y los investigadores/instituciones informen al promotor de incidentes que puedan constituir un incumplimiento grave del

protocolo del ensayo clínico, los procedimientos del ensayo, los requisitos reglamentarios aplicables o las BPC de conformidad con la sección 3.12.

### 3.16.2. Programación estadística y análisis de datos

Esta sección relativa a la documentación de los aspectos operativos de las actividades estadísticas de los ensayos clínicos debe leerse conjuntamente con los Principios Estadísticos de la guía ICH E9 Principios Estadísticos para Ensayos Clínicos y la Adenda de la ICH E9(R1) Adenda sobre Estimaciones y Análisis de Sensibilidad en Ensayos Clínicos de la Guía sobre Principios Estadísticos para Ensayos Clínicos, que proporciona orientaciones detalladas sobre los principios estadísticos para el desarrollo clínico, el diseño, la realización, el análisis y la presentación de informes de ensayos.

- (a) El promotor deberá desarrollar un plan de análisis estadístico que sea consistente coherente con el protocolo del ensayo y que detalle el enfoque para el análisis de datos, a menos que el enfoque para el análisis de datos esté suficientemente descrito en el protocolo.
- (b) El promotor deberá velar por que se lleve a cabo un control de calidad adecuado y documentado de la programación estadística y el análisis de datos (por ejemplo, para el cálculo del tamaño de la muestra, el análisis de resultados para la revisión por parte del CIMD, los resultados para el informe del ensayo clínico o la monitorización estadística o centralizada).
- (c) El promotor deberá garantizar la trazabilidad de las transformaciones y derivaciones derivadas de datos durante el procesamiento y el análisis de datos.
- (d) El promotor deberá asegurarse de que los criterios para la inclusión o exclusión de los participantes del ensayo para cualquier conjunto

de análisis estén predefinidos (por ejemplo, en el protocolo o en el plan de análisis estadístico). La justificación de la exclusión de cualquier participante (o punto de datos particular) debe describirse y documentarse claramente.

- (e) Las desviaciones del análisis estadístico planificado o los cambios realizados en los datos después de que el ensayo haya sido desenmascarado (cuando proceda) deberán documentarse y justificarse claramente y solo deberán producirse en circunstancias excepcionales (por ejemplo, discrepancias de datos que deben resolverse para la fiabilidad de los resultados del ensayo). Dichos cambios de datos deberán ser autorizados por el investigador y reflejarse en un registro de auditoría. Los cambios y desviaciones de los datos posteriores al desenmascaramiento de los análisis estadísticos planificados deben notificarse en el informe del ensayo clínico.
- (f) El promotor debe conservar los registros de programación estadística relacionados con los resultados contenidos o utilizados en los informes de los resultados de los ensayos, incluidas las actividades de control de calidad/validación realizadas. Las salidas deben ser trazables a los programas del software estadístico, fechadas y registro de fecha y hora protegidas contra cualquier cambio, y tener controles de acceso implementados para evitar la visualización inapropiada de la información que puede introducir sesgos.

### 3.16.3. Mantenimiento y retención de registros

- (a) El promotor (o los posteriores propietarios de los datos) deberá conservar los registros esenciales específicos del promotor relativos al ensayo de conformidad con los requisitos legales aplicables (véase el apéndice C).

- (b) El promotor deberá informar por escrito a los investigador o investigadores/instituciones y a los proveedores de servicios, cuando proceda, de los requisitos para la conservación de los registros esenciales y debe notificar por escrito al investigador o investigadores/instituciones y a los proveedores de servicios, cuando proceda, cuando los registros relacionados con el ensayo ya no sean necesarios de conformidad con los requisitos reglamentarios aplicables.
- (c) El promotor debe informar a la autoridad o autoridades competentes de cualquier transferencia de propiedad de los registros esenciales que exijan los requisitos reglamentarios aplicables. El promotor también debe informar al investigador si cambia el patrocinio del ensayo.

### 3.16.4. Acceso a registros

- (a) El promotor deberá asegurarse de que en el protocolo u otro acuerdo documentado se especifique que el investigador o investigadores o la institución o instituciones proporcionarán acceso directo a los registros fuente para la supervisión relacionada con los ensayos, las auditorías, la inspección regulatoria y, de conformidad con los requisitos reglamentarios aplicables, la revisión CEI.
- (b) El promotor deberá asegurarse de que los participantes del ensayo han dado su consentimiento para el acceso directo a los registros fuente para los fines descritos en 3.16.4 (a) (véase la sección 2.8.10 (n)).

## 3.17. Informes

### 3.17.1. Terminación prematura o suspensión de un ensayo

Si un ensayo se termina o suspende prematuramente, el promotor debe informar sin demora a los investigadores/instituciones y a la autoridad o autoridades

reguladoras de la terminación o suspensión y de los motivos de la terminación o suspensión. El CEI también debe ser informado con prontitud y se le deben proporcionar los motivos de la terminación o suspensión por parte del promotor o del investigador/institución, de conformidad con los requisitos reglamentarios aplicables. Cuando proceda, el promotor debe facilitar al investigador información sobre posibles terapias posteriores y el seguimiento de los participantes.

#### 3.17.2. Informes de estudio/ensayo clínico

- (a) Ya sea porque el ensayo se haya completado, finalizado prematuramente, o que se lleve a cabo un análisis intermedio para la presentación reglamentaria, el promotor debe garantizar que los informes de los ensayos clínicos, incluidos los informes intermedios, se preparen y faciliten a la autoridad o autoridades reguladoras según lo requieran los requisitos reglamentarios aplicables. El promotor también debe asegurarse de que los informes de ensayos clínicos en las solicitudes de comercialización cumplen las normas de la ICH E3 o se ajustan a los requisitos legales aplicables. (Nota: ICH E3 especifica que los informes de ensayos abreviados pueden ser aceptables en ciertos casos).
- (b) Cuando un investigador coordinador participe en un ensayo, debe considerarse la posibilidad de que sea signatario del informe del ensayo clínico (véase ICH E3).
- (c) Una vez que el ensayo haya sido desenmascarado y se hayan completado y finalizado los análisis/conclusiones pertinentes, el promotor deberá, en general, de conformidad con los requisitos reglamentarios aplicables:
  - (i) Hacer públicos los resultados de los ensayos.
  - (ii) Proporcionar al investigador información sobre el tratamiento tomado por sus participantes para los ensayos ciegos.

- (iii) Proporcione a los investigadores los resultados del ensayo. Cuando se proporciona un resumen de los resultados del ensayo a los participantes, este debe tener un lenguaje que no sea técnico, comprensible para un laico y no promocional.

## 4. Gobernanza de los datos - Investigador y promotor

Esta sección proporciona orientación a las partes responsables (es decir, investigadores y promotores) sobre la gestión adecuada de la integridad, trazabilidad y seguridad de los datos, permitiendo así la notificación, verificación e interpretación precisas de la información relacionada con los ensayos clínicos. Esta sección debe leerse junto con las responsabilidades correspondientes para el investigador y el promotor, tal como se definen en las secciones 2 y 3, junto con ICH E8(R1), ICH E9 e ICH E9(R1).

La calidad y la cantidad de la información generada en un ensayo clínico deben ser suficientes para abordar los objetivos del ensayo, proporcionar confianza en los resultados del ensayo y apoyar una buena toma de decisiones.

Los sistemas y procesos que ayudan a garantizar esta calidad deben diseñarse e implementarse de manera proporcional a los riesgos para los participantes y a la fiabilidad de los resultados de los ensayos.

Los siguientes procesos clave deben abordar todo el ciclo de vida de los datos, centrándose en su criticidad, y deben aplicarse de forma proporcionada y documentarse adecuadamente:

- (a) Procesos para garantizar la protección de la confidencialidad de los datos de los participantes en el ensayo.
- (b) Procesos de gestión de sistemas informatizados para garantizar que son adecuados para su finalidad y se utilizan adecuadamente.

(c) Procesos para salvaguardar elementos esenciales del ensayo clínico, como la aleatorización, los ajustes de dosis y el enmascaramiento.

(d) Procesos para apoyar la toma de decisiones clave, como la finalización de datos antes del análisis, el desenmascaramiento, la asignación a conjuntos de datos de análisis, los cambios en el diseño de ensayos clínicos y, cuando proceda, las actividades de, por ejemplo, un CIMD.

#### **4.1. Salvaguarda del enmascaramiento en la gobernanza de datos**

4.1.1. Mantener la integridad del enmascaramiento es importante, en particular, en el diseño de los sistemas, la gestión de las cuentas de los usuarios, la delegación de responsabilidades con respecto al tratamiento de los datos y la facilitación del acceso a los datos en los centros, las transferencias de datos, la revisión de las bases de datos antes del desenmascaramiento previsto y el análisis estadístico en todas las fases adecuadas del ensayo.

4.1.2. Las funciones, responsabilidades y procedimientos de acceso a la información no ciega deben ser definidos y documentados por todas las partes pertinentes de conformidad con el protocolo; esta información también puede incluirse en los planes de gestión de datos y los planes de análisis estadístico u otros planes/instrucciones específicos del ensayo y en los registros de delegación del personal del emplazamiento. Por ejemplo, en los ensayos ciegos, el personal promotor o los proveedores de servicios que participan en la operación del ensayo e interactúan directa o indirectamente con el personal del sitio del investigador no deben tener acceso a información no ciega, excepto cuando lo justifique el diseño del ensayo (por ejemplo, el uso de monitores no ciegos).

4.1.3. En tales casos, se deben implementar estrategias de mitigación adecuadas

para reducir el riesgo de desenmascaramiento involuntario del personal ciego del centro de investigador.

4.1.4. El potencial de desenmascaramiento debe ser parte de la evaluación de riesgos de un ensayo ciego. Debe documentarse cualquier desenmascaramiento planificado o no planificado, incluido el desenmascaramiento involuntario o de emergencia. Cualquier desenmascaramiento no planificado debe evaluarse por su impacto en los resultados de los ensayos, y se deben tomar medidas según corresponda.

#### **4.2. Elementos del ciclo de vida de los datos**

Deben establecerse procedimientos para cubrir todo el ciclo de vida de los datos.

##### **4.2.1. Captura de datos**

(a) Cuando los datos capturados en papel o en un historial médico electrónico se transcriban manualmente en un sistema informatizado (por ejemplo, una herramienta de adquisición de datos), la necesidad y el alcance de la verificación de datos deben tener en cuenta el carácter crítico de los datos.

(b) Los datos adquiridos de cualquier fuente, incluidos los datos capturados directamente en un sistema informatizado (por ejemplo, una herramienta de adquisición de datos), deben ir acompañados de los metadatos pertinentes.

(c) En el momento de la captura de datos, las comprobaciones automatizadas de validación de datos para plantear consultas de datos deben considerarse necesarias en función del riesgo, y su aplicación debe controlarse y documentarse.

#### 4.2.2. Metadatos relevantes, incluidos los registros de auditoría

El enfoque utilizado por la parte responsable para aplicar, evaluar, acceder, gestionar y revisar los metadatos pertinentes asociados a datos de mayor criticidad debe incluir:

- (a) Evaluar el sistema para los tipos y el contenido de los metadatos disponibles a fin de garantizar que:
  - (i) Los sistemas informatizados mantienen registros de la creación de cuentas de usuario, los cambios en las funciones y permisos de los usuarios y el acceso de los usuarios.
  - (ii) Los sistemas están diseñados para permitir cambios en los datos de tal manera que se documenten la entrada inicial de datos y cualquier cambio o supresión posterior, incluido, cuando proceda, el motivo del cambio.
  - (iii) Los sistemas registran y mantienen acciones de flujo de trabajo además de la entrada directa de datos / cambios en el sistema.
- (b) Garantizar que los registros de auditoría, los informes y los registros no estén deshabilitados. Los registros de auditoría no deben modificarse excepto en circunstancias excepcionales (por ejemplo, cuando la información personal de un participante se incluye inadvertidamente en los datos) y solo si se mantiene un registro de dicha acción y justificación.
- (c) Garantizar que los registros de auditoría sean interpretables y puedan apoyar la revisión.
- (d) Garantizar que la captura automática de la fecha y hora de las entradas o transferencias de datos no son ambiguas [por ejemplo, incluyen referencia al tiempo universal coordinado (UTC)].

- (e) Determinar cuáles de los metadatos identificados requieren revisión y retención.

#### 4.2.3. Revisión de datos y metadatos

Deben establecerse procedimientos para la revisión de datos específicos de ensayos, registros de auditoría y otros metadatos relevantes. Debe ser una actividad planificada, y el alcance y la naturaleza deben basarse en el riesgo, adaptarse al ensayo individual y ajustarse en función de la experiencia durante el ensayo.

#### 4.2.4. Correcciones de datos

Debe haber procesos para corregir errores de datos que podrían afectar la confiabilidad de los resultados de los ensayos. Las correcciones deben atribuirse a la persona o al sistema informatizado que realiza la corrección, justificarse y apoyarse en los registros fuente en el momento de la entrada original y realizarse de manera oportuna.

#### 4.2.5. Transferencia, intercambio y migración de datos

Deben establecerse procesos validados u otros procesos adecuados, como la reconciliación, para garantizar que los datos electrónicos, incluidos los metadatos pertinentes, transferidos entre sistemas informatizados conserven su integridad y su confidencialidad. El proceso de intercambio/transferencia de datos o la migración del sistema deben documentarse para garantizar la trazabilidad, y la conciliación de datos debe llevarse a cabo según proceda para evitar la pérdida de datos y las modificaciones no deseadas.

#### 4.2.6. Finalización de los conjuntos de datos antes del análisis

- (a) Los datos de calidad suficiente para el análisis intermedio y final deben definirse y lograrse mediante la aplicación de procesos oportunos y

fiables para la captura, verificación, validación, revisión y rectificación de los errores y, cuando sea posible, las omisiones que tengan un impacto significativo en la seguridad de los participantes en el ensayo o en la fiabilidad de los resultados del ensayo.

(b) Las actividades emprendidas para finalizar los conjuntos de datos (data sets) antes del análisis deben confirmarse y documentarse de conformidad con procedimientos preespecificados. Estas actividades pueden incluir la reconciliación de los datos introducidos y los conjuntos de datos o la reconciliación de las bases de datos pertinentes, la rectificación de los errores de datos y, cuando sea posible, las omisiones, la codificación médica y la compilación y el tratamiento del impacto de los problemas de incumplimiento, incluidas las desviaciones del protocolo.

(c) La extracción de datos y la determinación de conjuntos de datos de análisis deben llevarse a cabo en conformidad con el análisis estadístico previsto y deben documentarse.

#### 4.2.7. Retención y acceso

Los datos del ensayo y los metadatos relevantes deben archivarse de manera que permitan su recuperación y legibilidad y deben protegerse contra el acceso no autorizado y las alteraciones durante todo el período de conservación.

#### 4.2.8. Destrucción

Los datos y metadatos del ensayo pueden destruirse de forma permanente cuando ya no sean necesarios según lo determinado por los requisitos reglamentarios aplicables.

### 4.3. Sistemas informatizados

Como se describe en las secciones 2 y 3, las responsabilidades del promotor,

el investigador y las actividades de otras partes con respecto a un sistema informatizado utilizado en ensayos clínicos deben ser claras y estar documentadas.

La parte responsable debe velar por que quienes desarrollen sistemas informatizados para ensayos clínicos en su nombre conozcan la finalidad prevista y los requisitos reglamentarios que se les aplican.

Se recomienda que los representantes de las poblaciones participantes previstas y los profesionales sanitarios participen en el diseño del sistema, cuando proceda, para garantizar que los sistemas informatizados sean adecuados para su uso por la población de usuarios prevista.

#### 4.3.1. Procedimientos para el uso de sistemas informatizados

Deben establecerse procedimientos documentados para garantizar el uso adecuado de los sistemas informatizados en los ensayos clínicos para las actividades esenciales relacionadas con la recogida, el tratamiento y la gestión de datos.

#### 4.3.2. Formación

La parte responsable debe velar por que quienes utilicen sistemas informatizados reciban la formación adecuada en su uso.

#### 4.3.3. Seguridad

(a) La seguridad de los datos y registros de los ensayos debe gestionarse a lo largo de todo el ciclo de vida de los datos.

(b) La parte responsable debe garantizar la aplicación y el mantenimiento de los controles de seguridad de los sistemas informatizados. Estos controles deben incluir la gestión de usuarios y medidas continuas para prevenir, detectar y/o mitigar las brechas de seguridad. Deben tenerse

en cuenta aspectos como los requisitos de autenticación del usuario y la gestión de contraseñas, la configuración del firewall, el software antivirus, los parches de seguridad, la supervisión del sistema y las pruebas de penetración.

- (c) La parte responsable debe mantener una copia de seguridad adecuada de los datos.
- (d) Los procedimientos deben abarcar lo siguiente: medidas de seguridad del sistema, copia de seguridad de los datos y recuperación en caso de catástrofe para evitar el acceso no autorizado y la pérdida de datos. Tales medidas deben probarse periódicamente, según proceda.

#### 4.3.4. Validación

- (a) La parte responsable será responsable del estado de validación del sistema a lo largo de su ciclo de vida. El enfoque de validación de los sistemas informatizados debe basarse en una evaluación de riesgos que tenga en cuenta el uso previsto del sistema; la finalidad y la importancia de los datos/registros recogidos/generados, mantenidos y conservados en el sistema; y el potencial del sistema para afectar el bienestar, los derechos y la seguridad de los participantes en los ensayos y la fiabilidad de los resultados de los ensayos.
- (b) La validación debe demostrar que el sistema cumple los requisitos establecidos de integridad, exactitud y fiabilidad y que su funcionamiento es coherente con su finalidad prevista.
- (c) Los sistemas deben validarse adecuadamente antes de su uso. Los cambios posteriores en el sistema deben validarse en función del riesgo y deben tener en cuenta tanto los datos recopilados previamente como los nuevos en consonancia con los procedimientos de control de cambios.

- (d) La revisión periódica puede ser adecuada para garantizar que los sistemas informatizados permanezcan en un estado validado durante todo el ciclo de vida del sistema.
- (e) Deben validarse tanto la funcionalidad estándar del sistema como las configuraciones y personalizaciones específicas del protocolo, incluidos los controles y cálculos automatizados de entrada de datos. Las interfaces entre sistemas también deben definirse y validarse. Pueden ser necesarios diferentes grados de validación para sistemas a medida, sistemas diseñados para ser configurados o sistemas donde no se necesitan alteraciones.
- (f) Cuando proceda, los procedimientos de validación (hasta el decomisionado) deben abarcar lo siguiente: diseño del sistema, requisitos del sistema, pruebas de funcionalidad, configuración, lanzamiento, configuración, instalación y control de cambios.
- (g) La parte responsable debe garantizar que los sistemas informatizados se validan como aptos para su uso previsto en el ensayo, incluidos los desarrollados por otras partes. Deben velar por que se mantenga y conserve la documentación de validación.
- (h) La validación debe incluir, en general, la definición de los requisitos y especificaciones para el sistema y sus ensayos, junto con la documentación asociada, para garantizar que el sistema es adecuado para su uso en el ensayo, especialmente para funcionalidades críticas, como la aleatorización, la dosificación, las titulaciones y reducciones de dosis, y la recopilación de datos de variables objetivo.
- (i) Las cuestiones no resueltas, en su caso, deben justificarse y, cuando proceda, los riesgos detectados a raíz de dichas cuestiones deben abordarse mediante estrategias de mitigación antes o durante el uso continuado del sistema.

#### 4.3.5. Liberación del sistema

Los sistemas específicos del ensayo (incluidas las actualizaciones resultantes de las modificaciones del protocolo) solo deben implementarse, liberarse o activarse para los centros de investigación individuales una vez que se hayan recibido todas las aprobaciones necesarias para el ensayo clínico pertinente para dicho centro de investigación.

#### 4.3.6. Fallo del sistema

Deben establecerse procedimientos de contingencia para evitar la pérdida o la falta de accesibilidad a los datos esenciales para la seguridad de los participantes, las decisiones de los ensayos o los resultados de los ensayos.

#### 4.3.7. Soporte técnico

- (a) Cuando proceda, deben existir mecanismos (por ejemplo, asistencia técnica) para documentar, evaluar y gestionar los problemas con los sistemas informatizados (por ejemplo, planteados por los usuarios), y debe haber una revisión periódica de estos problemas acumulativos para identificar los que se repiten o son sistémicos.
- (b) Los defectos y problemas deben resolverse de acuerdo con su criticidad. Los problemas con alta criticidad deben resolverse de manera oportuna.

#### 4.3.8. Gestión de usuarios

- (a) Los controles de acceso son parte integrante de los sistemas informatizados utilizados en los ensayos clínicos para limitar el acceso del sistema a los usuarios autorizados y garantizar la atribución a una persona. Las medidas de seguridad deben seleccionarse de tal manera que alcancen la seguridad prevista.
- (b) Deben establecerse procedimientos para garantizar que los permisos de acceso de los usuarios se asignen adecuadamente sobre la base de las obligaciones y funciones del usuario, los mecanismos de enmascaramiento y la organización a la que pertenecen los usuarios. Los permisos de acceso deben revocarse cuando ya no sean necesarios. Debe establecerse un proceso para garantizar que el acceso de los usuarios y las funciones y permisos asignados se revisen periódicamente, cuando proceda.
- (c) Los usuarios autorizados y los permisos de acceso deben documentarse, mantenerse y conservarse claramente. Estos registros deben incluir cualquier actualización de las funciones de un usuario, los permisos de acceso y la hora en que se concede el permiso de acceso (por ejemplo, sello de tiempo).



## Apéndices

### Apéndice A. Manual del investigador

#### A.1. Introducción

El manual del investigador (MI) es una recopilación de los datos clínicos y no clínicos sobre el medicamento o medicamentos en investigación que son relevantes para el estudio del medicamento en participantes humanos. Su propósito es proporcionar a los investigadores y otras personas involucradas en el ensayo la información para facilitar su comprensión de la justificación y su cumplimiento de muchas características clave del protocolo, como la dosis, la frecuencia / intervalo de dosis, los métodos de administración y los procedimientos de monitorización de seguridad.

##### A.1.1. Elaboración del manual del investigador

En general, el promotor es responsable de garantizar que se desarrolle un MI actualizado y, a su vez, los investigadores deberán proporcionar el MI actualizado a los CEI responsables. En el caso de un ensayo iniciado por un investigador, el promotor-investigador debe determinar si se dispone de un manual del titular de la licencia del producto o de la autorización de comercialización. Si el medicamento en investigación es proporcionado por el promotor-investigador, entonces deben proporcionar la información necesaria al personal del centro de investigación. Cuando lo permitan las autoridades reguladoras, la información científica actual, como una ficha de información básica sobre el producto (por ejemplo, un resumen de las características del producto, un prospecto o un etiquetado) puede ser una alternativa adecuada, siempre que incluya infor-

mación actualizada, exhaustiva y detallada sobre todos los aspectos del producto en investigación que puedan ser importantes para el investigador. Si se está estudiando un medicamento autorizado para un nuevo uso (es decir, una nueva indicación), debe prepararse un MI específico para ese nuevo uso, a menos que exista una justificación para un solo MI. El MI debe revisarse al menos una vez al año y, en caso necesario, de conformidad con los procedimientos documentados del promotor. Una revisión más frecuente puede ser apropiada dependiendo de la etapa de desarrollo y la generación de nueva información relevante. La nueva información pertinente puede ser tan importante que debe comunicarse a los investigadores y, posiblemente, a los comités de ética CEI y/o a las autoridades reguladoras antes de ser incluida en un MIIB revisado.

##### A.1.2. Información de seguridad de referencia y evaluación de riesgos y beneficios

La información de seguridad de referencia (ISR) contenida en el MI proporciona un punto de referencia importante para la notificación acelerada de sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas (RAGI) en el ensayo clínico. Este ISR debe incluir una lista de reacciones adversas, incluyendo información sobre su frecuencia y naturaleza. Esta lista deberá utilizarse para determinar si una presunta reacción adversa grave es esperable y, posteriormente, si es necesario acelerar la notificación de conformidad con los requisitos reglamentarios aplicables [véase la sección 3.13.2, letra c)].

El MI también proporciona información para apoyar el manejo clínico de los participantes durante el transcurso del ensayo clínico. La información debe pre-

sentarse en una forma concisa, simple, objetiva, equilibrada y no promocional que permita a un clínico o posible investigador comprenderla y hacer su propia evaluación imparcial de riesgo-beneficio de la idoneidad del ensayo propuesto. Por esta razón, una persona médicamente cualificada debe participar en la creación de un MIIB, pero el contenido del MI debe ser aprobado por las disciplinas que generaron los datos descritos.

## A.2. Consideraciones generales

Estas consideraciones definen la información mínima que debe incluirse en un MI. Se espera que el tipo y el alcance de la información disponible varíen en función de la fase de desarrollo del producto en investigación.

El MI debe incluir:

### A.2.1. Página de título

Deberá indicarse el nombre del promotor, la identidad de cada producto en investigación (es decir, el número de investigación, el nombre genérico químico o denominación común internacional y el nombre o nombres comerciales cuando esté legalmente permitido y lo desee el promotor) y la fecha de liberación. También se sugiere que se proporcione un número de edición y una referencia al número y la fecha de la edición que reemplaza, junto con la fecha límite para la inclusión de datos en la versión. Cuando proceda, podrá incluirse una página de firma.

### A.2.2. Declaración de confidencialidad

El promotor podrá incluir una declaración en la que se indique al investigador y a otros destinatarios que traten al MI como un documento confidencial para la única información y uso del investigador/institución, el personal del centro del investigador, las autoridades reguladoras y IECCEI.

## A.3. Contenido del manual del investigador

El MI deberá contener las siguientes secciones, cada una con referencias bibliográficas (publicaciones o informes) incluidas al final de cada capítulo, cuando proceda:

### A.3.1. Tabla de Contenidos

### A.3.2. Resumen

Deberá facilitarse un breve resumen (preferiblemente no superior a dos páginas) en el que se destaque la importante información física, química, farmacéutica, farmacológica, toxicológica, farmacocinética, metabólica y clínica disponible que sea pertinente para la fase de desarrollo clínico del producto en investigación.

### A.3.3. Introducción

Deberá facilitarse una breve declaración introductoria que contenga la denominación química (y el nombre o nombres genéricos y comerciales, una vez aprobados) del producto o medicamentos en investigación; todos los principios activos; la clase farmacológica del producto o medicamentos en investigación y su posición prevista dentro de esta clase (por ejemplo, ventajas); la justificación para llevar a cabo la investigación con el producto o medicamentos en investigación; y las indicaciones profilácticas, terapéuticas o diagnósticas previstas. Por último, la declaración introductoria debe proporcionar el enfoque general que debe seguirse al evaluar el producto en investigación.

### A.3.4. Propiedades y formulación físicas, químicas y farmacéuticas

Deberá facilitarse una descripción de la sustancia o sustancias del producto en investigación (incluida la fórmula química y/o estructural) y un breve resumen de las propiedades físicas, químicas y farmacéuticas pertinentes.

Para permitir la adopción de medidas de seguridad adecuadas durante el ensayo, debe facilitarse y justificarse una descripción de la formulación o formulaciones que vayan a utilizarse, incluidos los excipientes, si es clínicamente pertinente. También deberán darse instrucciones para el almacenamiento y manejo de la(s) forma(s) de dosificación.

Deberá mencionarse cualquier similitud estructural con otros compuestos conocidos.

#### A.3.5. Estudios no clínicos

##### Introducción

Los resultados de todos los estudios pertinentes de farmacología no clínica, toxicología, farmacocinética y metabolismo de los medicamentos en investigación deberán presentarse en forma resumida. Este resumen deberá abordar la metodología utilizada, los resultados y una discusión sobre la relevancia de los hallazgos para el producto investigado y los posibles efectos desfavorables y no deseados en humanos.

La información facilitada podrá incluir lo siguiente, según proceda, si se conoce o está disponible:

- Especies sometidas a ensayo
- Número y sexo de los animales de cada grupo
- Dosis unitaria (por ejemplo, miligramo/kilogramo (mg/kg))
- Intervalo de dosis
- Vía de administración
- Duración de la 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
  - Gravedad o intensidad de los efectos farmacológicos o tóxicos
  - Tiempo hasta la aparición de los efectos
  - Reversibilidad de los efectos
  - Duración de los efectos
  - Respuesta a la dosis

Siempre que sea posible, deben utilizarse listas/formatos tabulados para mejorar la claridad de la presentación.

Las siguientes secciones deben discutir los hallazgos más importantes de los estudios, incluida la respuesta a la dosis de los efectos observados, la relevancia para los humanos y cualquier aspecto que deba estudiarse en humanos. Si procede, deben compararse los hallazgos de dosis efectivas y no tóxicas en la misma especie animal (es decir, debe discutirse el índice terapéutico). Debe abordarse la pertinencia de esta información para la dosificación humana propuesta. Siempre que sea posible, las comparaciones deben hacerse en términos de niveles sanguíneos/tejidos o dosis humana equivalente en lugar de en mg/kg.

##### (a) Farmacología no clínica

Debe incluirse un resumen de los aspectos farmacológicos del producto en investigación y, en su caso, de sus metabolitos significativos estudia-

dos en animales. Dicho resumen debe incorporar estudios que evalúen la actividad terapéutica potencial (por ejemplo, modelos de eficacia, unión a receptores y especificidad), así como aquellos que evalúen la seguridad (por ejemplo, estudios especiales para evaluar acciones farmacológicas distintas del efecto o efectos terapéuticos previstos).

#### (b) Farmacocinética y metabolismo de los medicamentos en animales

Deberá facilitarse un resumen de la farmacocinética y de la transformación y disposición biológicas del medicamento en investigación en todas las especies estudiadas. La discusión de los hallazgos debe abordar la absorción y la biodisponibilidad local y sistémica del producto en investigación y sus metabolitos y su relación con los hallazgos farmacológicos y toxicológicos en especies animales.

#### (c) Toxicología

Cuando proceda, debe describirse un resumen de los efectos toxicológicos detectados en los estudios pertinentes realizados en diferentes especies animales en los siguientes epígrafes:

- Toxicidad única
- Toxicidad por dosis repetidas
- Genotoxicidad
- Carcinogenicidad
- Toxicidad para la reproducción y el desarrollo
- Tolerancia local
- Otros estudios de toxicidad (por ejemplo, irritabilidad y sensibilización)

### A.3.6. Efectos en los seres humanos

#### Introducción

Deberá facilitarse un análisis exhaustivo de los efectos conocidos del producto o medicamentos en investigación en seres humanos, incluida información sobre farmacocinética, metabolismo, farmacodinámica, dosis-respuesta, seguridad, eficacia y otras actividades farmacológicas. Siempre que sea posible, deberá facilitarse un resumen de cada ensayo clínico finalizado y de los ensayos en curso en los que se disponga de resultados provisionales que puedan servir de base para la evaluación de la seguridad. También debe facilitarse información sobre los resultados de cualquier uso del producto o medicamentos en investigación que no proceda de ensayos clínicos, como la experiencia adquirida durante la comercialización.

#### (a) Farmacocinética y metabolismo del producto en humanos

Deberá presentarse un resumen de la información sobre la farmacocinética del producto o medicamentos en investigación, que incluya lo siguiente, si está disponible:

- Farmacocinética (incluidos el metabolismo, según proceda, y la absorción, la unión a proteínas plasmáticas, la distribución y la eliminación).
- Biodisponibilidad del producto en investigación (absoluta, cuando sea posible y/o relativa) utilizando una forma de dosificación de referencia.
- Subgrupos de población (por ejemplo, sexo, edad y función deficiente de los órganos).
- Interacciones (por ejemplo, interacciones producto-producto y efectos de los alimentos).

- Otros datos farmacocinéticos (por ejemplo, resultados de estudios poblacionales realizados dentro de ensayos clínicos).

#### (b) Seguridad y Eficacia

Deberá facilitarse un resumen de la información sobre la seguridad, la farmacodinámica, la eficacia y los estudios dosis respuesta del medicamento en investigación (incluidos los metabolitos, cuando proceda) obtenida de ensayos anteriores en seres humanos (voluntarios sanos y/o pacientes). Las implicaciones de esta información deben ser analizadas y discutidas. En los casos en que se hayan completado varios ensayos clínicos, el uso de resúmenes de seguridad y eficacia en múltiples ensayos por indicaciones en subgrupos puede proporcionar una presentación clara de los datos. Serían útiles resúmenes tabulados de las reacciones adversas a los medicamentos, incluida información sobre su frecuencia y naturaleza para todos los ensayos clínicos (incluidos los de todas las indicaciones estudiadas). Deberán discutirse diferencias importantes en los patrones/incidencias de reacciones adversas a medicamentos entre indicaciones o subgrupos.

El MIOI debe proporcionar una descripción de los posibles riesgos y reacciones adversas a los medicamentos que deben preverse sobre la base de experiencias previas con el producto investigado y con productos relacionados. También debe facilitarse una descripción de las precauciones o el seguimiento especial que deben tomarse como parte del uso en investigación del producto o productos.

#### (c) Experiencia durante la comercialización

El MI debe identificar los países en los que se ha comercializado o aprobado el medicamento en investigación. Cualquier información significativa derivada del uso comercializado debe resumirse (por ejemplo, formula-

ciones, dosis, vías de administración, reacciones adversas al medicamento). El MI también debe identificar todos los países en los que el producto en investigación no recibió la aprobación o el registro para su comercialización o fue retirado de la comercialización o el registro.

#### A.3.7. Resumen de datos y guía para el investigador

Esta sección deberá proporcionar una discusión general de los datos no clínicos y clínicos y deberá resumir la información de diversas fuentes sobre diferentes aspectos del producto o medicamentos en investigación, siempre que sea posible. 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. Esto podría ayudar al investigador a anticipar reacciones adversas a los medicamentos u otros problemas que pudieran surgir en el ensayo clínico.

El objetivo global de esta sección es proporcionar al investigador un conocimiento claro de los posibles riesgos y reacciones adversas y de las pruebas específicas, observaciones y precauciones que pueden ser necesarias para un ensayo clínico. Esta interpretación debe basarse en la información física, química, farmacéutica, farmacológica, toxicológica y clínica disponible sobre el medicamento en investigación. También debe proporcionarse orientación al investigador clínico sobre el reconocimiento y el tratamiento de posibles sobredosis y reacciones adversas a medicamentos que se basen en la experiencia clínica y no clínica previa y en la farmacología del medicamento en investigación.

## Apéndice B. Protocolo de ensayo clínico y modificación(es) del protocolo

Los ensayos clínicos deben describirse en un protocolo claro, conciso y viable desde el punto de vista operativo. El protocolo debe diseñarse de manera que se minimice la complejidad innecesaria y se mitiguen o eliminen riesgos importantes para los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes en los ensayos y la fiabilidad de los datos. Los procesos de elaboración de protocolos deben incorporar las aportaciones de las partes interesadas pertinentes, cuando proceda. Incorporar la flexibilidad en el protocolo, por ejemplo, mediante la inclusión de rangos aceptables para disposiciones específicas del protocolo, puede reducir el número de desviaciones o, en algunos casos, el requisito de una modificación del protocolo. Esta flexibilidad no deberá afectar negativamente a la seguridad de los participantes ni a la validez científica del ensayo. Para información adicional, consulte ICH E8(R1) Consideraciones Generales para Estudios Clínicos, ICH E9 Principios Estadísticos para Ensayos Clínicos y ICH E9(R1) Adendum sobre Estimandos y Análisis de Sensibilidad en Ensayos Clínicos.

El contenido de un protocolo de ensayo deberá generalmente incluir los siguientes temas, que pueden variar según el diseño del ensayo. La información específica relativa a los centros de investigación puede proporcionarse en páginas separadas del protocolo separadas o abordarse en un acuerdo independiente, y parte de la información que se enumera a continuación puede figurar en otros documentos referenciados al protocolo, como el manual del investigador.

### B.1. Información general

B.1.1. Título, número de identificación del protocolo único y fecha. Cualquier modificación deberá llevar también el número de la modificación y la fecha.

B.1.2. Nombre y dirección del promotor.

B.1.3. Nombre y cargo de la(s) persona(s) autorizada(s) a firmar el protocolo y la(s) modificación(es) al protocolo.

### B.2. Justificación

B.2.1. Nombre y descripción del medicamento en investigación.

B.2.2. Un resumen de los hallazgos de los estudios no clínicos que pudieran tener importancia clínica y de los ensayos clínicos que puedan ser relevantes para el ensayo actual.

B.2.3. Resumen de los riesgos y beneficios conocidos y potenciales, si los hubiera, para los seres humanos.

B.2.4. Descripción y justificación de la vía de administración, dosis, pauta de dosificación y período(s) de tratamiento.

B.2.5. Una declaración de que el ensayo se llevará de acuerdo con el protocolo, las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los requisitos legales aplicables.

B.2.6. Descripción de la población a estudiar.

B.2.7. Referencias de la literatura y datos que son relevantes para el ensayo y que proporcionen una justificación del mismo.

### B.3. Objetivos y propósito de la prueba

Una descripción clara de los objetivos científicos y el propósito del ensayo. Información sobre estimandos, cuando se definan (véase ICH E9(R1)).

### B.4. Diseño del ensayo

La integridad científica del ensayo y la fiabilidad de los resultados del ensayo dependen de forma considerable del diseño del ensayo. La descripción del di-

seño del ensayo debe incluir:

B.4.1. Una declaración específica de las variables principales y secundarias, si las hubiera, que se evaluarán durante el ensayo.

B.4.2. Una descripción del tipo y el diseño del ensayo que se realizará (por ejemplo, doble ciego, controlado con placebo, diseño paralelo, diseño adaptativo, plataforma/paraguas/cesta, ensayos con elementos descentralizados) y un diagrama esquemático del diseño, los procedimientos y las etapas del ensayo.

B.4.3. Una descripción de las medidas adoptadas para minimizar/evitar el sesgo, incluyendo:

(a) Aleatorización

(b) Enmascaramiento

B.4.4. Una descripción del producto o medicamentos en investigación, y de la dosis y la pauta del medicamento(s), incluida una descripción de la forma farmacéutica, envasado y el etiquetado.

B.4.5. Instrucciones para la preparación (por ejemplo, reconstitución) y administración cuando proceda, a menos que se describan en otra parte.

B.4.6. Una descripción del calendario de eventos (por ejemplo, visitas de prueba, intervenciones y evaluaciones).

B.4.7. La duración prevista de la participación en el ensayo y una descripción de la secuencia y la duración de todos los períodos de ensayo, incluyendo el seguimiento, cuando proceda.

B.4.8. Una descripción de los «criterios de finalización» o los «criterios de interrupción» y el «ajuste de dosis» o la «interrupción de dosis» para los participantes de manera individual, para parte o la totalidad del ensayo.

B.4.9. Procedimientos para contabilizar el medicamento en investigación, incluyendo el placebo o los placebos y el comparador, si lo hubiera.

B.4.10. La gestión de los códigos de aleatorización del tratamiento del ensayo y los procedimientos para la apertura de los mismos.

## **B.5. Selección de participantes**

B.5.1. Criterios de inclusión de los participantes.

B.5.2. Criterios de exclusión de los participantes.

B.5.3. Mecanismo de preselección, cuando proceda, y de selección de los participantes.

## **B.6. Interrupción de la intervención en el ensayo y retirada del participante del ensayo**

El investigador podrá optar por suspender al participante del ensayo. Igualmente, el participante podrá decidir retirarse del ensayo o interrumpir el tratamiento con el medicamento en investigación (véanse las secciones 2.8.10(l), 2.8.10(m) y 2.9.1). El protocolo debe especificar:

(a) Cuándo y cómo retirar a los participantes del ensayo/tratamiento con el medicamento en investigación.

(b) El tipo de datos y el calendario en que se recogerán los datos de los participantes retirados, o discontinuados, incluyendo el proceso mediante el cual se tratarán dichos datos, de conformidad con los requisitos regulatorios aplicables.

(c) Si van a ser reemplazados los participantes y cómo se realizará.

(d) El seguimiento para los participantes que han interrumpido el tratamiento con el medicamento en investigación.

## **B.7. Tratamiento e intervenciones para los participantes**

B.7.1. El tratamiento o tratamientos que se administrarán, incluyendo el nombre o nombres de todos los medicamentos, la dosis o dosis, el esquema de dosificación, los criterios para el ajuste o ajustes de dosis, la vía o modos de administración y el período o períodos de tratamiento, incluyendo los períodos de seguimiento de los participantes de cada grupo o brazo de tratamiento del ensayo.

B.7.2. Los medicamento(s)/tratamiento(s) permitido(s) (incluyendo medicación concomitante y de rescate) y no permitido antes y/o durante el ensayo.

B.7.3. Estrategias para monitorizar la adherencia del participante al tratamiento.

## **B.8. Valoración de la eficacia**

B.8.1. La especificación de los parámetros de eficacia, en su caso.

B.8.2. Los métodos y plazos para la evaluación, registro y análisis de los parámetros de eficacia. Cuando se utilicen comités relacionados con los ensayos [por ejemplo, comités independientes de monitorización de datos (CIMD), comités de adjudicación] para evaluar los datos de eficacia, los procedimientos, los plazos y las actividades de los comités deberán describirse en el protocolo o en un documento separado.

## **B.9. Valoración de la seguridad**

B.9.1. La especificación de parámetros de seguridad.

B.9.2. Los métodos, alcance y plazos para el registro y evaluación de los parámetros de seguridad. Cuando se utilicen comités relacionados con ensayos (por

ejemplo, CIMD) para evaluar datos de seguridad, los procedimientos, los plazos y las actividades deben describirse en el protocolo o en un documento separado.

B.9.3. Procedimientos para la obtención de informes y para el registro y notificación de acontecimientos adversos.

B.9.4. El tipo y la duración del seguimiento de los participantes después de acontecimientos adversos y otros eventos como embarazos.

## **B.10. Consideraciones estadísticas**

B.10.1. Una descripción de los métodos estadísticos que se utilizarán, incluyendo el calendario y la finalidad de cualquier análisis intermedio previsto y los criterios estadísticos para la interrupción del ensayo.

B.10.2. El número de participantes que se incluirán y el motivo de la elección del tamaño muestral, incluyendo las explicaciones o cálculos del poder del ensayo y la argumentación clínica de dicho tamaño.

B.10.3. El nivel de significación que se utilizará o el umbral de probabilidad posterior en un enfoque bayesiano.

B.10.4. La selección de los participantes que se incluirán en cada uno de los análisis planificados, una descripción de los métodos estadísticos que se emplearán y los procedimientos para el manejo de eventos intercurrentes y la contabilización de los datos faltantes, no utilizados y espurios. Estos deben alinearse con los estimandos del objetivo, cuando se definan (véase ICH E9(R1)).

B.10.5. Declaración de que cualquier desviación del plan de análisis estadístico se describirá y justificará en el informe del ensayo clínico.

## **B.11. Acceso directo a los registros fuente**

El promotor deberá garantizar que en el protocolo u otro acuerdo documentado se especifica que el investigador o investigadores, la institución o instituciones o el proveedor o proveedores de servicios permitirán la supervisión relacionada con los ensayos, las auditorías, la inspección o inspecciones reglamentarias y, de conformidad con los requisitos legales aplicables, la revisión por parte de Comité de ética independiente (CEI) proporcionando acceso directo a los registros fuente.

## **B.12. Control de calidad y garantía de calidad**

B.12.1. Descripción de los factores críticos identificados para la calidad, los riesgos asociados y las estrategias de mitigación de riesgos en el ensayo, a menos que se documente en otro lugar.

B.12.2. Resumen de los enfoques de monitorización que forman parte del proceso de control de calidad del ensayo clínico.

B.12.3. Descripción del proceso para el manejo del incumplimiento del protocolo o BPC.

## **B.13. Ética**

Descripción de las consideraciones éticas relacionadas con el ensayo.

## **B.14. Manejo de datos y archivo de los registros**

B.14.1. La especificación de los datos a recopilar y el método para su recopilación. Cuando sea necesario, deberán figurar detalles adicionales en un documento relacionado con el ensayo clínico.

B.14.2. La identificación de los datos que deberán registrarse directamente en las herramientas de adquisición de datos (es decir, sin registro escrito o electrónico previo de los datos) y que se consideran como registros fuente.

B.14.3. Una declaración de que los registros deberán conservarse de conformidad con los requisitos reglamentarios aplicables.

## **B.15. Financiación y Seguros**

Financiación y seguros, si no se contemplan en un contrato independiente.

## **B.16. Política de publicación**

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

## Apéndice C. Registros esenciales para la realización de un ensayo clínico

### C.1. Introducción

C.1.1. Antes y durante la realización de un ensayo clínico se generan muchos registros. La naturaleza y el alcance de esos registros generados y mantenidos dependen del diseño del ensayo, su realización, la aplicación de enfoques proporcionales al riesgo y la importancia y pertinencia de ese registro para el ensayo.

C.1.2. La determinación de qué registros son esenciales se basará en la consideración de las orientaciones que figuran en el presente apéndice.

C.1.3. Los registros esenciales permiten y contribuyen a la evaluación de la realización de un ensayo en relación con el cumplimiento por parte del investigador y promotor de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los requisitos legales aplicables, así como la fiabilidad de los resultados obtenidos. Los registros esenciales se utilizan como parte de la supervisión del investigador y la supervisión del promotor (incluida la monitorización) del ensayo. Estos registros se utilizarán durante las actividades de auditoría independiente por parte del promotor y durante las inspecciones de las autoridades reguladoras para evaluar la realización de los ensayos y la fiabilidad de sus resultados. Ciertos registros esenciales también pueden ser revisados el CEI de acuerdo con los requisitos legales aplicables. El investigador/institución deberá tener acceso y la capacidad de mantener los registros esenciales generados por el investigador/institución antes y durante la realización del ensayo y conservarlos de acuerdo con los requisitos legales aplicables.

### C.2. Gestión de Registros Esenciales

C.2.1. Los registros deberán ser identificables y sus versiones controladas (cuando corresponda) y deberán incluir autores, revisores y aprobadores según corresponda, junto con la fecha y la firma (electrónica o física), cuando sea necesario.

C.2.2. En el caso de las actividades transferidas o delegadas a proveedores de servicios por el promotor o el investigador/institución, respectivamente, deberán adoptarse disposiciones para el acceso y la gestión de los registros esenciales durante todo el ensayo y para su conservación una vez finalizado el ensayo.

C.2.3. Estos registros esenciales deberán mantenerse o remitirse a los repositorios mantenidos por el promotor y por el investigador/institución para sus respectivos registros. Estos repositorios podrán ser denominados archivo maestro de ensayo (TMF por sus siglas en inglés). El repositorio en poder del investigador/institución también puede denominarse archivo del centro de investigación (ISF por sus siglas en inglés).

C.2.4. El promotor y el investigador/institución deberán mantener un registro de dónde se encuentran los registros esenciales, incluidos los registros fuente. El sistema o sistemas de almacenamiento y archivo utilizados durante el ensayo (independientemente del tipo de soporte utilizado) deberán prever la identificación adecuada, el historial de versiones, la búsqueda y la recuperación de los registros del ensayo.

C.2.5. El promotor y el investigador/institución deberán asegurarse de que los registros esenciales se compilan y archivan de manera oportuna, lo que podrá contribuir en gran medida al éxito de la gestión de un ensayo. Algunos registros esenciales deberán estar disponibles de manera general antes del inicio del ensayo y podrán actualizarse posteriormente durante el mismo.

C.2.6. El promotor y el investigador/institución deberán conservar los registros esenciales de manera que se garantice que sigan siendo completos, legibles y

de fácil acceso y que sean directamente accesibles a petición de las autoridades reguladoras, los supervisores y los auditores. La alteración de los registros esenciales deberá ser trazable.

C.2.7. El promotor y el investigador/institución deberán garantizar la conservación de los registros esenciales necesarios para cumplir sus responsabilidades. De manera general los registros originales deberán ser retenidos por la parte responsable que los generó.

C.2.8. A fin de cumplir sus responsabilidades en la realización del ensayo, el promotor y el investigador/institución podrán necesitar acceso o copias de los registros esenciales pertinentes de la otra parte, antes y durante la realización del ensayo. Al final de este, cada parte deberá conservar sus registros esenciales (ver secciones 2.12.11 y 3.16.3 (a)). La ubicación de los registros podrá variar durante el ensayo dependiendo de la naturaleza del registro. Por ejemplo, el investigador podrá acceder a los registros esenciales pertinentes del promotor (por ejemplo, informes de sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas) a través de un portal facilitado por el promotor, y estos registros documentos esenciales tendrán que ser conservados por parte del investigador o la institución al final del ensayo.

C.2.9. Cuando se utilice una copia para sustituir permanentemente el registro esencial original, la copia deberá cumplir los requisitos aplicables a las copias certificadas.

C.2.10. Por lo general, algunos registros se mantienen y conservan únicamente por parte del promotor (por ejemplo, aquellos relacionados únicamente con actividades del promotor, como el análisis de datos) o solo por el investigador/institución (por ejemplo, aquellos que contienen información confidencial del participante). Algunos registros pueden ser retenidos por el promotor y/o el investigador/institución.

C.2.11. Debe prestarse especial atención al intercambio de registros cuando sean aplicables consideraciones relacionadas con el enmascaramiento y cuando los registros estén participantes a la legislación aplicable en materia de protección de datos. Para el intercambio de registros esenciales con proveedores de servicios, véase la sección C.2.2.

C.2.12. Ciertos registros esenciales podrán no ser específicos de un ensayo, sino que podrán estar relacionados con el medicamento en investigación, las instalaciones o los procesos y sistemas en investigación, incluidos los sistemas informatizados, que se utilizan en la realización de múltiples ensayos y se conservan fuera de los repositorios específicos del ensayo (por ejemplo, folleto manual del investigador, acuerdos de servicios maestros, procedimientos operativos estándar, registros de validación).

### C.3. Esencialidad de los registros del ensayo

C.3.1 La evaluación de si un registro es esencial y debe conservarse, deberá tener en cuenta los criterios que figuran a continuación. Si bien esta evaluación es importante, no es necesario que se documente. Se podrá utilizar una lista de contenido estructurado para los repositorios de almacenamiento para identificar de forma prospectiva los registros esenciales. Un registro documento esencial:

- (a) Es un documento presentado o emitido por la autoridad reguladora o el CEI, incluida la correspondencia relacionada y en la que documenten decisiones o aprobaciones reguladoras/dictámenes favorables.
- (b) Es un procedimiento o plan específico de un ensayo.
- (c) Es la correspondencia o documentación pertinente de las reuniones relacionada con debates importantes y/o decisiones que se han adoptado con respecto a la realización del ensayo y los procesos que se están utilizando.

- (d) Documenta la realización de los procedimientos relevantes en el ensayo (por ejemplo, la lista de verificación para el cierre de la base de datos elaborada a partir de los procedimientos normalizados de trabajo (PNT)).
- (e) Documenta los acuerdos entre las partes y las disposiciones de seguro/indemnización.
- (f) Documenta el cumplimiento de los requisitos y cualquier condición de la aprobación de la autoridad reguladora o el dictamen favorable del CEI.
- (g) Documenta la composición y, en su caso, las funciones, correspondencia y decisiones de cualquier comité involucrado en la aprobación del ensayo o su realización.
- (h) Demuestra que se valida un sistema informatizado específico del ensayo y que se ha evaluado que los sistemas no específicos del ensayo (por ejemplo, los sistemas informatizados de práctica clínica) son aptos para su uso previsto en el ensayo.
- (i) Es un documento que ha sido autorizado/firmado por el promotor y/o el investigador para confirmar la revisión o aprobación.
- (j) Es, en caso necesario, la documentación que demuestra las firmas/iniciales del personal que lleva a cabo actividades significativas relacionadas con el ensayo; por ejemplo, completar los datos aplicables en las herramientas de adquisición de datos.
- (k) Documenta qué información se proporcionó a los posibles participantes en el ensayo y que el consentimiento informado de los participantes se obtuvo y mantuvo adecuadamente.
- (l) Documenta que personal del promotor que participa en la realización del ensayo y a las personas que en su nombre realizan actividades relevantes relacionadas con el ensayo, están cualificados por su educación, su formación y su experiencia para llevar a cabo tales actividades.
- (m) Documenta que el investigador y las personas a las que el investigador delegó importantes actividades relacionadas con los ensayos están cualificados por su educación, formación y experiencia para llevar a cabo tales actividades, en particular cuando las actividades no forman parte de su función normal.
- (n) Contiene los datos, así como los metadatos relevantes necesarios para permitir la evaluación adecuada de la realización del ensayo.
- (o) Es un documento relacionado con la supervisión por parte del promotor o investigador de la seguridad de los participantes durante el ensayo, incluido el cumplimiento de los requisitos de notificación de seguridad entre los promotores y los investigadores, las autoridades reguladoras y los CEI, y comunica a los participantes en el ensayo de la información de seguridad que sea necesaria.
- (p) Documenta que los proveedores de servicios están debidamente cualificados para llevar a cabo sus actividades delegadas o transferidas.
- (q) Documenta que las actividades de laboratorio y otras pruebas utilizadas en el ensayo son adecuadas para su propósito.
- (r) Documenta la supervisión del promotor en lo relativo a la selección del centro de investigación, la monitorización y la auditoría del ensayo, cuando proceda, y proporciona información sobre los problemas o incumplimientos que surjan y las desviaciones detectadas, así como sobre la aplicación de medidas correctivas y preventivas.

- (s) Documenta el cumplimiento del protocolo y/o los procedimientos para la gestión y el análisis estadístico de los datos y la elaboración de cualquier informe intermedio y del informe final.
  - (t) Documenta la recolección, custodia, procesamiento, análisis y retención o destrucción de muestras biológicas.
  - (u) Proporciona información relevante sobre el medicamento en investigación y su etiquetado.
  - (v) Proporciona información sobre el envío, el almacenamiento, el envasado, la dispensación, la aleatorización y el enmascaramiento del medicamento en investigación.
  - (w) Proporciona, cuando proceda, información de trazabilidad y contabilidad del medicamento en investigación desde la liberación por parte del fabricante hasta la dispensación, la administración a los participantes en el ensayo, la devolución y la destrucción o la disposición alternativa.
  - (x) Proporciona información sobre la identidad y la calidad del medicamento en investigación utilizado en el ensayo.
  - (y) Documenta los procesos y actividades relacionados con el desenmascaramiento.
  - (z) Documenta el proceso de reclutamiento, selección previa al ensayo y consentimiento de los participantes en el ensayo y su identidad e inclusión cronológica en el ensayo, según corresponda.
  - (aa) Documenta la existencia de los participantes del ensayo y corrobora la integridad de los datos del ensayo recopilados. Incluye los registros fuente relacionados con el ensayo y los tratamientos médicos y la historia de los participantes en el ensayo.
  - (bb) Define los procesos establecidos en caso de producirse brechas de seguridad, con el fin de proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes y la integridad de los datos.
- C.3.2. Aplicando los criterios de la sección C.3.1, los registros de los ensayos que se consideran esenciales se enumeran en la Tabla de Registros Esenciales, y estos deberán conservarse cuando se generen.
- Esta tabla no es una lista exhaustiva, y otros registros de ensayos también pueden ser considerados esenciales por el promotor o el investigador.
- C.3.3. Para algunos registros de ensayos enumerados en la tabla de registros esenciales, su presencia y naturaleza dependerán del diseño del ensayo, la realización del ensayo y la gestión proporcional al riesgo del ensayo y es posible que no se produzcan.

## Tabla de registros esenciales

Si se generan estos registros en el ensayo, se consideran esenciales y deben conservarse (véanse las secciones C3.1 y C3.2).

*Nota: Un asterisco (\*) identifica aquellos registros documentos esenciales que generalmente deberán estar disponibles antes del inicio del ensayo (ver sección C2.5).*

Manual del investigador o ficha de información básica del producto (por ejemplo, resumen de las características del producto, prospecto o etiquetado)\*

Protocolo firmado\* y modificaciones posteriores

Aprobación fechada y documentada/dictamen favorable del CEI de la información facilitada\*

Composición del CEI\*

Autorización, aprobación y/o notificación por parte de la autoridad o autoridades reguladoras del protocolo\* y de las modificaciones posteriores durante el ensayo (cuando sea necesario)

Formularios de consentimiento informado firmados y fechados

Lista completada de códigos de identificación de participantes y registro de inscripción

Notificación por parte del investigador inicial al promotor de acontecimientos adversos graves e informes relativos, cuando sea necesario.

Notificación por el promotor y/o el investigador, cuando sea necesario, a las autoridades reguladoras y a los CEI de sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas (RAGI) y de otra información de seguridad.

Notificación por el promotor a los investigadores de la información sobre seguridad, cuando sea necesario.

Informes intermedios o anuales al CEI y a la(s) autoridad(es) reguladora(s) (cuando sea necesario)

Registros fuente

Datos y metadatos relevantes (incluida la documentación de las correcciones de datos) en las herramientas de adquisición de datos

Informe final al CEI y a la(s) autoridad(es) reguladora(s), cuando sea necesario

Informes provisionales (si procede) y finales de los ensayos clínicos

Muestra de las herramientas de adquisición de datos (por ejemplo, formularios de informe de caso (CRF), diarios, evaluaciones de resultados clínicos, incluidos los resultados informados por el paciente) que se proporcionan al investigador y / o CEI\*

Muestra de la información proporcionada a los participantes del ensayo\*

- Materiales de consentimiento informado (incluidas todas las traducciones aplicables)
- Cualquier otra información documentada (por ejemplo, instrucciones de uso de un medicamento en investigación)
- Materiales para el reclutamiento de participantes

Acuerdo entre las partes sobre los aspectos financieros del ensayo\*

Certificado del seguro\*

Acuerdo firmado entre las partes implicadas\*, por ejemplo:

- Investigador/institución y promotor
- Investigador/institución y proveedores de servicios
- Promotor y proveedores de servicios
- Promotor y CIMD y/o miembros del comité de adjudicación

Documentación de la selección, evaluación\* y supervisión de los proveedores de servicio que llevan a cabo actividades importantes relacionadas con el ensayo

Documentos relevantes que demuestren las cualificaciones de los investigadores y subinvestigadores (por ejemplo, currículum vitae) que participan en la realización del ensayo\*

Registros de formación específicos del ensayo\*

Documentación de la delegación de actividades relacionadas con el ensayo por el investigador\*

Hoja de firma que documente las firmas e iniciales (del investigador y de las personas delegadas por el investigador)\* a menos que solo se utilicen firmas electrónicas (puede combinarse con la documentación de la delegación anterior)

Valor(es)/intervalo(s) normal(es) para el(los) procedimiento(s) médico(es)/laboratorio(s)/técnico(s) y/o ensayo(s) incluidos en el protocolo\*

Certificación o acreditación u otra documentación, incluida la validación (cuando sea necesario) para confirmar la idoneidad de los procedimientos/pruebas médicas/de laboratorio/técnicas utilizados durante la realización del ensayo\*

Documentación de la recogida, el procesamiento y el envío de fluidos corporales/muestras de tejidos

Documentación de las condiciones de almacenamiento de fluidos corporales/muestras de tejidos

Registro de líquidos corporales /muestras de tejidos retenidos al final del ensayo

Muestra de la(s) etiqueta(s) fijada(s) al (a los) envase(s) del medicamento en investigación

Instrucciones para la manipulación de medicamentos en investigación y materiales relacionados con el ensayo (si no están incluidos en el protocolo o en el folleto manual del investigador), por ejemplo, manual de farmacia\*

Registros de envío de medicamento en investigación y materiales relacionados con el ensayo\*

Certificado(s) de análisis del (de los) medicamento(s) en investigación enviado(s)\*

Contabilidad del medicamento (s) de investigación en el centro de investigación

Documentación de las condiciones de almacenamiento del producto en investigación, inclusive durante el envío

Registros de re-etiquetado del medicamento en investigación en el centro de investigación

Documentación de la destrucción del medicamento en investigación o de la disposición alternativa

Procedimientos de desenmascaramiento de emergencia para ensayos ciegos\*

Lista maestra de aleatorización\*

Instrucciones para el uso de importantes sistemas específicos de ensayo (por ejemplo, manual de usuario de tecnologías de respuesta interactiva (IRT), manual electrónico de CRD (eCRD))\*

Registros que demuestren la idoneidad para el uso previsto (por ejemplo, mantenimiento y calibración) del equipo utilizado para actividades de prueba relevante\*

Asignación del tratamiento y documentación del desenmascaramiento
Registro de selección de participantes completo
Informes de monitorización del centro (inclusive la selección del centro, * inicio, * seguimiento y cierre)
Informes de monitorización centralizada
Registros e informes de no cumplimiento, incluidas las desviaciones del protocolo y las acciones correctivas y preventivas
Documentación de las comunicaciones y reuniones relevantes
Certificado de auditoría
Documentación relativa a la finalización de los datos para su análisis (por ejemplo, resolución de consultas, conciliación de acontecimientos adversos graves, informes de control de calidad, finalización del enmascaramiento, conjuntos de datos)
Documentación de la validación informatizada del sistema específica del ensayo (por ejemplo, especificaciones, ensayos, informe de validación, control de cambios)*
Documentación de la evaluación de la idoneidad de los sistemas informatizados no específicos del ensayo utilizados en el ensayo (por ejemplo, sistemas informatizados de práctica clínica)*
Documentación relativa a las consideraciones y análisis estadísticos (por ejemplo, cálculos del tamaño de la muestra,* decisiones de conjuntos de análisis, conjuntos de datos de análisis, programas de análisis, registros de control de calidad y resultados)
Planes y procedimientos específicos del ensayo (por ejemplo, gestión de riesgos,* monitorización, * seguridad, * gestión de datos,* validación de datos* y análisis estadístico)
Procedimientos, * actas de reuniones y presentaciones al CIMD/comité(s) de adjudicación



## Glosario

### Acceso directo

Permiso para examinar, analizar y verificar registros que son importantes para la evaluación de un ensayo clínico y que puede realizarse in situ o a distancia. Cualquier parte (por ejemplo, autoridades reguladoras nacionales y extranjeras, supervisores y auditores del promotor) con acceso directo debe tomar precauciones razonables dentro de las limitaciones de los requisitos legales aplicables para mantener la confidencialidad de las identidades de los participantes y sus datos y de la información de propiedad del promotor.

### Acontecimientos adversos y definiciones relacionadas con reacciones adversas

#### Acontecimiento adverso (AA, AE por sus siglas en inglés)

Cualquier acontecimiento médico desfavorable en un participante del ensayo al que se le administró el medicamento en investigación. El acontecimiento adverso no tiene necesariamente una relación causal con el tratamiento. Por tanto, puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado, síntoma o enfermedad temporal asociada con el uso del medicamento esté o no relacionado con producto de estudio.

#### Reacción adversa a los medicamentos (RAM, ADR por sus siglas en inglés)

En la experiencia clínica previa a la aprobación con un nuevo producto en in-

vestigación o sus nuevos usos (especialmente porque no pueden establecerse las dosis terapéuticas): respuestas desfavorables e involuntarias, como un signo (por ejemplo, resultados de laboratorio), síntoma o enfermedad relacionados con cualquier dosis de un medicamento cuando una relación causal entre un medicamento y un acontecimiento adverso tenga una posibilidad razonable. El nivel de certeza sobre la relación de la reacción adversa al medicamento con un producto en investigación variará. Si se sospecha que la RAM está relacionada con un medicamento con un alto nivel de certeza, deberá incluirse en la información de seguridad de referencia (ISR) o en el manual del investigador (MI).

Para los medicamentos comercializados: una respuesta a un fármaco nocivo e involuntario y que se produce a dosis normalmente utilizadas en seres humanos para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de enfermedades o para la modificación de la función fisiológica.

(Véase Gestión de datos de seguridad clínica de ICH E2A: Definiciones y normas para la presentación acelerada de informes.)

#### Acontecimiento adverso grave (SAE por sus siglas en inglés)

Cualquier acontecimiento médico desfavorable que se considere grave en cualquier dosis si:

- Cause la muerte,
- Pone en peligro la vida,

- Requiere hospitalización del participante o prolonga la hospitalización existente,
- Produce una discapacidad/incapacidad persistente o significativa, o
- Es una anomalía congénita/defecto de nacimiento.

(véase ICH E2A)

Un acontecimiento médico importante que puede no poner inmediatamente en peligro la vida o dar lugar a la muerte u hospitalización, pero que pueda poner en peligro al participante o pueda requerir una intervención para prevenir resultados graves (ver ICH E2A y E19) generalmente debe considerarse grave.

### **Sospecha de reacción adversa grave inesperada (RAGI, SUSAR por sus siglas en inglés)**

Una reacción adversa que cumpla tres criterios: sospechada, inesperada y grave.

**Sospechada:** Existe una posibilidad razonable de que el medicamento haya causado la reacción adversa.

**Inesperada:** Una reacción adversa cuya naturaleza o gravedad no sea coherente con la información aplicable sobre el producto (por ejemplo, manual del investigador o documentos alternativos con arreglo a los requisitos reglamentarios aplicables; véase ISR).

**Grave:** Véase más arriba para SAE.

### **Acuerdo**

Documento o conjunto de documentos que describen los detalles de cualquier acuerdo sobre delegación o transferencia, distribución y/o puesta en común de

actividades y, si procede, sobre asuntos financieros entre dos o más partes. Esto podría ser en forma de un contrato. El protocolo podría servir de base para un acuerdo.

### **Aleatorización**

Procedimiento de asignación al azar de los participantes del ensayo a los diferentes grupos de tratamiento para reducir el sesgo.

### **Asentimiento**

Acuerdo afirmativo de un menor de edad para participar en un ensayo clínico. La ausencia de expresión de acuerdo o desacuerdo no deberá interpretarse como asentimiento.

### **Auditoría**

Examen sistemático e independiente de las actividades y registros relacionados con el ensayo realizado por el promotor, el proveedor de servicios (incluida una organización de investigación por contrato (CRO)) o la institución, para determinar si se llevaron a cabo las actividades relacionadas con los ensayos evaluadas y si los datos se registraron, analizaron y notificaron con precisión de acuerdo con el protocolo, los procedimientos normalizados de trabajo (PNTs) aplicables, las buenas prácticas clínicas (BPC) y los requisitos legales aplicables.

### **Autoridades reguladoras**

Organismos facultados para regular, incluidos los que revisan los protocolos presentados y los datos clínicos y los que realizan inspecciones. En ocasiones, estos organismos pueden ser denominados también autoridades competentes.

## **Buenas Prácticas Clínicas (BPC)**

Norma para la planificación, inicio, realización, registro, supervisión, evaluación, análisis y presentación de informes de ensayos clínicos que garantiza que los datos y los resultados notificados son fiables y que los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes en los ensayos están protegidos.

## **Centro de investigación**

Lugar o lugares en los que se llevan a cabo o coordinan las actividades relacionadas con el ensayo bajo la supervisión del investigador o la institución.

## **Certificado de auditoría**

Declaración de confirmación por parte del auditor de que se ha llevado a cabo una auditoría.

## **Ciego y enmascaramiento**

Procedimiento en el que una o más partes en el ensayo desconocen la(s) asignación(es) de tratamiento. El término simple ciego generalmente se refiere a que el participante (s) desconocen la asignación de tratamiento, y el doble ciego generalmente se refiere a que el participante (s) y el investigador (s) y, si corresponde, otro personal del centro de investigación, el promotor desconocen la asignación (s) del tratamiento.

## **Código de identificación del participante en el ensayo**

Identificador único que se asigna a cada participante en el ensayo para proteger su identidad y que se utiliza en lugar del nombre del participante cuando el investigador notifica acontecimientos adversos u otros datos relacionados con el ensayo.

## **Comité Independiente de Monitorización de Datos (CIMD)**

Comité independiente de monitorización de datos (por ejemplo, un comité de seguimiento de la monitorización de la seguridad de los datos) que podrá establecer el promotor para evaluar a intervalos, el progreso de un ensayo clínico, los datos de seguridad y eficacia relevantes, y recomendar al promotor la continuación, modificación o interrupción de un ensayo.

## **Comparador**

Medicamento en investigación o autorizado (es decir, control activo), placebo o tratamiento estándar utilizado como referencia en un ensayo clínico.

## **Confidencialidad**

Prevención de la divulgación a personas distintas de las autorizadas de la información protegida por derechos de propiedad de un promotor o de la identidad de un participante o de su información confidencial.

## **Consentimiento informado**

Proceso mediante el cual un participante o su representante legalmente aceptable confirma voluntariamente su voluntad de decisión de participar en un ensayo tras haber sido informado y tener la oportunidad de debatir todos los aspectos del ensayo que sean pertinentes para su decisión de participar. Se pueden utilizar enfoques variados para el suministro de información y la discusión sobre el ensayo. Esto puede incluir, por ejemplo, proporcionar texto en diferentes formatos, imágenes y videos y utilizar conferencias telefónicas o de video con el personal del centro de investigación. El consentimiento informado se documenta mediante un formulario de consentimiento informado escrito (en papel

o electrónico), firmado y fechado. Cuando sea apropiado podrá considerarse la obtención del consentimiento a distancia.

### **Control de calidad (QC por sus siglas en inglés)**

Técnicas y actividades operativas y las actividades emprendidas para verificar que se han cumplido los requisitos de calidad de las actividades relacionadas con el ensayo.

### **Copia certificada**

Copia (independientemente del tipo de soporte utilizado) del registro original que haya sido verificada (es decir, mediante una firma fechada o por generación a través de un proceso validado) para tener la misma información que el original, incluidos los metadatos relevantes, cuando proceda.

### **Cuaderno de recogida de datos (CRD)**

Herramienta de adquisición de datos diseñada para registrar la información requerida por el protocolo que el investigador debe comunicar al promotor sobre cada participante del ensayo (véase la herramienta de adquisición de datos).

### **Cumplimiento (en relación con los ensayos)**

Cumplimiento de los requisitos relacionados con el ensayo, los requisitos de BPC y los requisitos legales aplicables.

### **Ensayo clínico**

Cualquier investigación intervencionista en la que intervienen participantes humanos destinada a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto o medicamentos en inves-

tigación; y/o para identificar cualquier reacción adversa a un producto o medicamentos en investigación; y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto o medicamentos en investigación con objeto de determinar su seguridad y/o eficacia.

### **Ensayo multicéntrico**

Ensayo clínico realizado en más de un centro de investigación, de acuerdo con un único protocolo.

### **Estudio no clínico**

Estudios biomédicos no realizados en seres humanos.

### **Firma**

Marca, símbolo o inscripción únicos ejecutados, adoptados o autorizados por una persona, de conformidad con los requisitos legales o la práctica aplicable, para mostrar la expresión de la voluntad y permitir la autenticación del firmante (es decir, establecer un alto grado de certeza de que el firmante reclamado firmó un registro). Una firma puede ser física o electrónica.

### **Garantía de calidad (QA por sus siglas en inglés)**

Todas aquellas acciones planificadas y sistematizadas que se establezcan para asegurar que el ensayo se realiza y los datos se generan, documentan (registran) y comunican conforme a la guía de BPC y los requisitos legales aplicables.

### **Herramienta de adquisición de datos (DAT por sus siglas en inglés)**

Herramienta en papel o electrónica diseñada para recopilar datos y metadatos

asociados de un originador de datos en un ensayo clínico, de acuerdo con el protocolo y destinada a la notificación de los dichos datos al promotor.

El responsable del origen de los datos puede ser un ser humano (por ejemplo, el participante o el personal del ensayo), una máquina (por ejemplo, wearables y sensores) o un sistema informatizado desde el que se ha realizado la transferencia electrónica de datos de un sistema a otro (por ejemplo, extracción de datos de un historial médico electrónico o un sistema de laboratorio).

Los ejemplos de DAT incluyen, entre otros, los CRD, las tecnologías de respuesta interactiva (IRT por sus siglas en inglés), las evaluaciones de resultados clínicos (COA por sus siglas en inglés), incluidos los resultados informados por el paciente (PRO por sus siglas en inglés) y los dispositivos portátiles, independientemente de los medios utilizados.

### **Información de seguridad de referencia (ISR)**

Contiene una lista acumulativa de las RAM que se esperan para el producto en investigación que se administra a los participantes en un ensayo clínico. El ISR se incluye en el manual del investigador o en documentos alternativos de acuerdo con los requisitos reglamentarios aplicables. Consulte ICH E2F Desarrollo del Informe de actualización de seguridad para obtener más información sobre ISR.

### **Informe de auditoría**

Registro que describe la realización y el resultado de la auditoría.

### **Informe del estudio o ensayo clínico (CSR por sus siglas en inglés)**

Descripción escrita del estudio o ensayo de cualquier medicamento en investigación realizado en participantes humanos, en el que la descripción clínica y es-

tadística, las presentaciones y los análisis se integran completamente en un solo informe (ver ICH E3 Estructura y contenido de los Informes de estudios clínicos).

### **Informe intermedio del ensayo clínico**

Informe de resultados intermedios y su evaluación, basada en análisis realizados durante el transcurso del ensayo.

### **Informe de monitorización**

Informe documentado sobre las actividades de monitorización in situ o centralizadas.

### **Inspección**

Revisión oficial por parte de una autoridad o autoridades reguladoras de llevar a cabo una revisión oficial de los documentos, instalaciones, registros y cualquier otro recurso elemento que la autoridad o autoridades consideren relacionado con el ensayo clínico y al que pueda accederse en el centro de investigación, en las instalaciones del promotor o del proveedor de servicios (incluidas las oficinas centrales de investigación), o en otros establecimientos que la autoridad o autoridades reguladoras consideren adecuados. Algunos aspectos de la inspección pueden llevarse a cabo a distancia.

### **Institución**

Cualquier entidad pública o privada o agencia u organización médica o dental en cuyo ámbito se realicen ensayos clínicos.

### **Integridad de los datos**

La integridad de los datos incluye el grado en que los datos cumplen los criterios

clave de ser atribuibles, legibles, contemporáneos, originales, exactos, completos, seguros y fiables, de modo que los datos sean adecuados para su finalidad.

## Investigador

Persona responsable de la realización del ensayo clínico, incluidos los participantes del ensayo de los que esa persona es responsable durante la realización de este. Si un ensayo se lleva a cabo por un equipo de individuos, el investigador es el líder responsable del equipo y podrá denominarse investigador principal. Cuando se hace referencia a un investigador/institución en esta norma, se describen las expectativas que pueden ser aplicables al investigador y/o a la institución en algunas regiones. Cuando así lo exijan los requisitos legales aplicables, el «investigador» deberá entender como «el investigador y/o la institución».

## Investigador coordinador

Investigador al que se le asigna la responsabilidad de la coordinación de los investigadores en diferentes centros de investigación que participan en un ensayo multicéntrico.

## Junta de Revisión Institucional (JRI) / Comité de Ética Independiente (CEI)

Órgano independiente (una junta de revisión o un comité, institucional, regional, nacional o supranacional) constituido por profesionales médicos y miembros no médicos cuya responsabilidad es garantizar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los seres humanos que participan en un ensayo y garantizar públicamente esa protección, mediante la revisión, aprobación o emisión de una entre otras cosas, revisando y aprobando o emitiendo una opinión favorable sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad del investigador o investigadores, las instalaciones y los métodos y materiales que se utilizarán para obtener y docu-

mentar el consentimiento informado de los participantes en el ensayo. El estatus legal, la composición, la función, los procedimientos y los requisitos legales relacionados con los JRI / CEI pueden diferir entre los países, pero deben permitir que el CEI actúe de acuerdo con BPC como se describe en esta directriz.

*Nota: En esta traducción se ha utilizado el término Comité de Ética Independiente con el objetivo de simplificar la lectura de esta guía.*

## Manual del investigador (MI)

Recopilación de los datos clínicos y no clínicos sobre el medicamento o medicamentos en investigación que sean relevantes para su estudio en seres humanos (véase el apéndice A).

## Medicamento en investigación

Forma farmacéutica de un principio activo 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, para obtener más información acerca de un uso autorizado. Los medicamentos en investigación deben considerarse sinónimos de medicamentos, vacunas y medicamentos biológicos.

## Metadatos

Información contextual requerida para entender un elemento de datos dado. Los metadatos son información estructurada que describe, explica o facilita la recuperación, el uso o la gestión de datos. A los efectos de la presente norma, los metadatos relevantes son los necesarios para permitir la evaluación adecuada de la realización del ensayo.

## Modificación del Protocolo

Descripción escrita de un cambio (s) a un protocolo.

## Monitorización

Acto de supervisar el progreso de un ensayo clínico y de garantizar que este se realiza, registra y notifica de conformidad con el protocolo, los procedimientos normalizados de trabajo (PNT), las BPC y los requisitos legales aplicables.

## Organización de Investigación por Contrato (CRO)

Véase Proveedor de servicios.

## Participante en el ensayo

Persona que participa en un ensayo clínico y que se espera que reciba el medicamento o medicamentos en investigación o que actúe como control. En esta guía, el participante que recibe la intervención del ensayo y el participante de control se usan indistintamente.

## Participantes vulnerables

Individuos cuya disposición para ser voluntarios en un ensayo clínico puede ser indebidamente influenciada por la expectativa, justificada o no, de beneficios asociados con la participación o de una 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, como los estudiantes de medicina, farmacia, odontología y enfermería; personal subordinado de un laboratorio u hospital; empleados de la industria farmacéutica; miembros de las fuerzas armadas y prisioneros. Otros participantes vulnerables pueden ser personas en residencias para mayores, personas desempleadas o en situación de

pobreza, pacientes en situaciones de emergencia, grupos étnicos minoritarios, personas sin hogar, nómadas, refugiados, menores y personas incapaces de dar su consentimiento.

## Plan de monitorización

Documento que describe la estrategia, los métodos, las responsabilidades y los requisitos para supervisar el ensayo.

## Procedimientos normalizados de trabajo (PNT)

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

## Protocolo

Documento que describe los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo. Por lo general, el protocolo también proporciona 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 al protocolo y a las modificaciones del protocolo y del mismo.

## Promotor

Persona, empresa, institución u organización que asume la responsabilidad del inicio, la gestión y la organización de la financiación de un ensayo clínico. Un ensayo clínico puede tener uno o varios promotores cuando así lo permitan los requisitos legales. Todos los promotores tienen las responsabilidades del promotor que se establecen en esta guía. De conformidad con los requisitos legales aplicables, los promotores podrán acordar en un acuerdo documentado que

establezca sus responsabilidades respectivas. Cuando el acuerdo documentado no especifique a qué promotor se atribuye una responsabilidad determinada, esa responsabilidad recaerá en todos ellos.

## Promotor-Investigador

Individuo que inicia y realiza, solo o con otros, un ensayo clínico, y bajo cuya dirección inmediata el medicamento investigación se administra, dispensa o utiliza por un participante. El término únicamente hace referencia a un individuo (es decir, el término no incluye una corporación o una agencia). Las obligaciones de un promotor-investigador incluyen tanto las de un promotor como las de un investigador.

## Proveedor de servicios

Persona u organización (comercial, académica o de otro tipo) que presta un servicio utilizado por el promotor o el investigador para realizar actividades relacionadas con el ensayo.

## Registro de auditoría

Registros de metadatos que permiten la evaluación adecuada del curso de los acontecimientos mediante la captura de detalles sobre las acciones (manuales o automatizadas) realizadas, relativas a la recopilación de información y datos y, en su caso, con las actividades en sistemas informatizados. El registro de auditoría debe mostrar las actividades, la entrada inicial y los cambios en los campos o registros de datos, por quién, cuándo, dónde y, en su caso, por qué. En los sistemas informatizados, el registro de auditoría debe ser seguro, generado por ordenador y con marca de tiempo.

## Registros esenciales

Los registros esenciales son los documentos y datos (y los metadatos relevantes), en cualquier formato, asociados con un ensayo clínico que facilitan la gestión continua del ensayo y permiten colectivamente la evaluación de los métodos utilizados, los factores que afectan a un ensayo y las medidas adoptadas durante su realización para determinar la fiabilidad de los resultados del ensayo producidos y la verificación de que el ensayo se llevó a cabo de conformidad con las BPC y los requisitos reglamentarios aplicables (véase el apéndice C).

## Registros fuente

Documentos o datos originales (que incluyen los metadatos pertinentes) o copias certificadas de los documentos o datos originales, independientemente del soporte utilizado. Esto puede incluir los historiales médicos/sanitarios/notas/gráficos de los participantes en el ensayo; datos proporcionados/introducidos por los participantes en el ensayo [por ejemplo, resultados electrónicos notificados por el paciente (ePRO)]; los registros de los profesionales sanitarios de farmacias, laboratorios y otras instalaciones que participen en el ensayo clínico; y datos de instrumentos automatizados, como *wearables* y sensores.

## Representante legal

Persona física o jurídica u otro organismo autorizado en virtud de la legislación aplicable para dar su consentimiento, en nombre de un posible participante, a la participación de éste en el ensayo clínico. Cuando un representante legal preste su consentimiento en nombre de un posible participante, las actividades relacionadas con el proceso de consentimiento (y el nuevo consentimiento, si procede) y, en su caso, las actividades relacionadas con la retirada del consentimiento descritas en la presente norma serán aplicables al representante legal del participante.

## **Requisito(s) legal(es) aplicable(s)**

Cualquier ley (s) y regulación (s) que aborda la realización de ensayos clínicos de medicamentos en investigación.

## **Subinvestigador / Investigador colaborador**

Cualquier miembro individual del equipo del ensayo clínico que esté designado y supervisado por el investigador para realizar procedimientos relevantes y / o para tomar decisiones importantes relacionados con el ensayo (por ejemplo, asociados, residentes, becarios de investigación).

## **Testigo imparcial**

Persona independiente del ensayo que no puede ser influenciada indebidamente por las personas implicadas en el ensayo, que asiste al proceso de con-

sentimiento informado si el participante o sus representantes legales no pueden leer, y que se responsabiliza de leer el formulario de consentimiento, la hoja de información para el participante, el documento de consentimiento informado y cualquier otra información documentada facilitada o leída al participante o a su representante legal.

## **Validación de sistemas informatizados**

Proceso para establecer y documentar que los requisitos especificados de un sistema informatizado pueden cumplirse sistemáticamente desde el diseño hasta el desmantelamiento del sistema o la transición a un nuevo sistema. El enfoque de la validación deberá basarse en una evaluación del riesgo que tenga en cuenta el uso previsto del sistema y el potencial del sistema para afectar a la protección de los participantes en los ensayos y la fiabilidad de los resultados de los ensayos.



# NORMAS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA ICH E6 (R3) 2025



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

Calle Campezo 1, Edificio 8  
E-28022 Madrid  
<https://www.aemps.gob.es>  
Fecha de publicación: 25 de junio de 2025  
NIPO: 134-25-023-5



**m** agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios