

# **NORMAS DE BUENAS PRACTICAS CLINICAS**

## **Good Clinical Practice (GCP)**

### **INTRODUCCION**

La Buena Práctica Clínica (BPC) es una norma internacional de calidad científica y ética dirigida al diseño, realización, registro y redacción de informes de ensayos que implican la participación de sujetos humanos. El cumplimiento de esta norma asegura públicamente la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en el ensayo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, así como también asegura la credibilidad de los datos obtenidos en un ensayo clínico.

El objetivo de esta guía BPC de la ICH es proveer de una norma unificada a la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos, facilitando de este modo la aceptación mutua de datos clínicos por las autoridades reguladoras de estas jurisdicciones.

Esta guía se ha desarrollado considerando las actuales normas de buena práctica clínica de la Unión Europea, Japón y Estados Unidos, así como las de Australia, Canadá, los países nórdicos y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Esta guía debería seguirse cuando se generen datos en ensayos clínicos que pretendan ser presentados a las autoridades reguladoras.

Los principios establecidos en esta guía también pueden aplicarse a otras investigaciones clínicas que puedan tener impacto sobre la seguridad y el bienestar de sujetos humanos.

### **1. GLOSARIO**

#### 1.1 Acceso Directo

Permiso para examinar, analizar, verificar y reproducir cualquier registro e informe que sea importante para la evaluación de un ensayo clínico. Cualquiera de las partes interesadas (p.ej. autoridades reguladoras nacionales y extranjeras, monitores y auditores) con acceso directo debe tomar todas las precauciones razonables, dentro de los límites de los requisitos reguladores pertinentes, con el fin de mantener la confidencialidad de las identidades de los sujetos y de la información que sea propiedad del promotor.

#### 1.2 Acontecimiento Adverso

Cualquier acontecimiento médico desfavorable que se presenta en un paciente o sujeto de investigación clínica al que se le administra un

producto farmacéutico, y que no tiene que tener necesariamente una relación causal con ese tratamiento. Un acontecimiento adverso puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable e inesperado (incluyendo un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma, o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un producto medicinal (en investigación), esté o no relacionado con este producto (ver la Guía ICH para el Manejo de Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Normas para Informes Urgentes).

### 1.3

Acontecimiento Adverso Grave o Reacción Adversa Grave al Fármaco

Cualquier acontecimiento médico desfavorable que a cualquier dosis:

- produce la muerte del paciente,
- amenaza la vida del paciente,
- requiere hospitalización o prolonga una hospitalización existente,
- produce una incapacidad/invalidez significativa o persistente,
- produce un defecto de nacimiento o una anomalía congénita.

### 1.4 Aprobación (en relación con los Consejos Institucionales de Revisión)

Decisión afirmativa de los Consejos Institucionales de Revisión respecto a que el ensayo clínico ha sido revisado y puede ser realizado en una institución dentro de las normas establecidas por los CIR, la institución, la Buena Práctica Clínica (BPC) y los requisitos reguladores pertinentes.

### 1.5 Auditoría

Examen independiente y sistemático de las actividades y documentos relacionados con el ensayo, para determinar si las actividades evaluadas relacionadas con el ensayo fueron realizadas y si los datos fueron registrados, analizados y correctamente comunicados, de acuerdo con el protocolo, los procedimientos normalizados de trabajo del promotor (PNTs), la Buena Práctica Clínica (BPC), y los requisitos reguladores pertinentes.

### 1.6 Autoridades reguladoras

Cuerpos que tienen el poder de regular. En la Guía BPC de la ICH, esta expresión incluye a las autoridades que revisan los datos clínicos presentados y a aquellas que realizan inspecciones (ver 1.37). En ocasiones, pueden ser denominadas también autoridades competentes.

#### 1.7 Bienestar (de los sujetos en un ensayo)

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

#### 1.8 Buena Práctica Clínica (BPC)

Norma para el diseño, dirección, realización, cumplimiento, monitorización, auditoría, registro, análisis e información de ensayos clínicos que asegura que los datos y resultados obtenidos son correctos y creíbles y que se protegen los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del ensayo.

#### 1.9 Certificado de Auditoría

Declaración de confirmación, por parte del auditor, de que ha sido realizada una auditoría.

#### 1.10 Ciego/Enmascaramiento

Procedimiento en el cual una o más partes del ensayo desconocen el/los tratamiento(s) asignado(s). Habitualmente, simple ciego significa que el/los sujeto(s) desconoce(n) el tratamiento asignado y doble ciego que el/los sujeto(s), investigador(es), monitor y, en algunos casos, el/los analista(s) de los datos desconocen el/los tratamiento(s) asignado(s).

#### 1.11 Código de Identificación del Sujeto

Identificador único asignado por el investigador a cada sujeto del ensayo para proteger su identidad y usado en lugar del nombre del sujeto cuando el investigador informa de acontecimientos adversos y/u otros datos relacionados con el ensayo.

#### 1.12 Comité Coordinador

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

#### 1.13 Comité Ético Independiente (CEI)

Cuerpo independiente (un consejo de revisión o un comité institucional, regional, nacional o supranacional), constituido por

profesionales científicos/médicos y miembros no científicos/no médicos, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos humanos implicados en un ensayo, así como dar una garantía pública de esta protección, entre otras cosas, revisando y aprobando (concediendo una opinión favorable) el protocolo del ensayo, la adecuación del investigador, las instalaciones y el material y métodos a ser usados en la obtención y documentación del consentimiento informado de los sujetos participantes en el ensayo.

La posición legal, composición, función, operaciones y normas reguladoras referentes a los Comités Éticos independientes pueden variar de un país a otro, pero deben permitir que el CEI actúe de acuerdo con la BPC descrita en esta guía.

1.14 Comité Independiente de Monitorización de Datos (CIMD) (Consejo de Monitorización de Datos y Seguridad, Comité de Monitorización, Comité de Monitorización de Datos)

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

1.15 Comparador (Producto)

Producto en investigación o comercializado (control activo) o placebo usado como referencia en un ensayo clínico.

1.16 Confidencialidad

Prevención de la revelación, a individuos no autorizados, de la información propiedad del promotor o de la identidad de un sujeto.

1.17 Consejo Institucional de Revisión (CIR)

Cuerpo independiente constituido por miembros médicos, científicos y no científicos, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos humanos implicados en un ensayo mediante, entre otras cosas, la revisión, aprobación y continua supervisión del protocolo de un ensayo y de sus enmiendas, así como del material y métodos a ser usados en la obtención del consentimiento informado de los sujetos participantes en el ensayo.

1.18 Consentimiento Informado

Proceso por el cual un sujeto confirma voluntariamente su predisposición a participar en un ensayo particular, después de haber sido informado de todos los aspectos del ensayo que son relevantes

para la decisión del sujeto. El Consentimiento informado estará documentado por medio de un formulario de consentimiento escrito firmado y fechado.

#### 1.19 Contenido de la Auditoría

Documentación que permite la reconstrucción del desarrollo de los acontecimientos.

#### 1.20 Contrato

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

#### 1.21 Control de Calidad

Técnicas y actividades operacionales realizadas dentro del sistema de garantía de calidad con el fin de verificar que se han cumplido los requisitos de calidad de las actividades relacionadas con el ensayo.

#### 1.22 Cuaderno de Recogida de Datos (CRD)

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

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

Observancia de todos los requisitos relacionados con el ensayo de la Buena Práctica Clínica (BPC) y de los requisitos reguladores pertinentes.

#### 1.24 Datos Originales

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

### 1.25 Documentación

Todos los registros, en cualquier forma (incluyendo, aunque no limitado a ello, registros escritos, electrónicos, magnéticos y ópticos, escáners, rayos x y electrocardiogramas) que describan o registren los métodos y resultados de un ensayo, los factores que le afectan y las acciones realizadas.

### 1.26 Documentos Esenciales

Documentos que, individualmente y colectivamente, permiten evaluar la realización de un estudio y la calidad de los datos producidos (ver 8. Documentos Esenciales para la Realización de un Ensayo Clínico).

### 1.27 Documentos Originales

Documentos, datos y registros originales (p.ej. registros hospitalarios, cartas clínicas y de oficina, notas de laboratorio, memorándums, listas de evaluación diaria de los sujetos, registros de dispensación de fármacos, datos registrados por instrumentos automatizados, copias o transcripciones certificadas después de su verificación como copias correctas, microfichas, negativos fotográficos, microfilms y medios magnéticos, rayos x, archivos de los sujetos y registros guardados en la farmacia, laboratorios o departamentos médico-técnicos implicados en un ensayo clínico).

### 1.28 Enmienda al Protocolo

Descripción escrita de una modificación o clarificación formal de un protocolo.

### 1.29 Ensayo Multicéntrico

Ensayo clínico realizado de acuerdo con un único protocolo, pero en más de un centro y, por lo tanto, llevado a cabo por más de un investigador.

### 1.30 Estudio/Ensayo Clínico

Cualquier investigación en sujetos humanos dirigida a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto(s) en investigación, y/o a identificar cualquier reacción adversa al producto(s) en investigación, y/o a estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto(s) en investigación con el objeto de determinar su seguridad y/o eficacia. Los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos.

### 1.31 Estudio No Clínico

Estudios biomédicos no realizados en sujetos humanos.

### 1.32 Garantía de Calidad

Todas aquellas acciones planificadas y sistemáticas que se establecen a fin de asegurar que el ensayo sea realizado y los datos sean generados, documentados (registrados) y comunicados de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) y los requisitos reguladores pertinentes.

### 1.33 Historia Clínica Original

Ver Documentos Originales.

### 1.34 Informe de Auditoría

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

### 1.35 Informe de Monitorización

Informe escrito por el monitor, para el promotor, después de cada visita y/u otra comunicación relacionada con el ensayo, de acuerdo con los PNTs del promotor.

### 1.36 Informe del Estudio/Ensayo Clínico

Descripción escrita del estudio/ensayo de cualquier agente terapéutico, profiláctico o diagnóstico realizado en sujetos humanos, en la cual la descripción estadística y clínica, presentaciones y análisis están plenamente integrados en un solo informe (ver la Guía ICH para el Manejo de Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Normas para la Estructura y Contenido de Informes).

### 1.37 Informe Intermedio del Estudio/Ensayo Clínico

Informe de los resultados intermedios y su evaluación basado en los análisis realizados durante el curso de un ensayo.

### 1.38 Inspección

Es el acto mediante el cual una(s) autoridad(es) reguladora(s) realiza(n) una revisión oficial de los documentos, instalaciones, registros y de cualquier otro expediente relacionado con el ensayo clínico y que pueden estar localizados en el centro del ensayo, en las sedes del promotor o de la organización de investigación por contrato (CRO), así como en otros lugares considerados apropiados por la autoridad reguladora.

#### 1.39 Institución (médica)

Cualquier entidad privada o pública o instalación o agencia médica u odontológica donde se realicen ensayos clínicos.

#### 1.40 Investigador

Persona responsable de la realización de un ensayo clínico en el lugar del ensayo. Si el ensayo lo realiza un equipo de personas, el investigador es el responsable del equipo y puede ser denominado investigador principal. Ver también Subinvestigador.

#### 1.41 Investigador Coordinador

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

#### 1.42 Investigador/Institución

Expresión que significa «el investigador y/o institución, dependiendo de los requisitos reguladores pertinentes».

#### 1.43 Investigador-Promotor

Individuo que inicia y realiza, sólo o con otros, un ensayo clínico y bajo cuya dirección inmediata el producto en investigación es administrado, dispensado o usado por un sujeto. El término incluye sólo individuos (no incluye una corporación o una agencia). Las obligaciones de un investigador-promotor incluyen las obligaciones de un promotor y las de un investigador.

#### 1.44 Lugar del Ensayo

Lugar donde se realizan las actividades relacionadas con el ensayo.

#### 1.45 Manual del Investigador

Recopilación de los datos clínicos y no clínicos sobre el producto en investigación que son relevantes para el estudio del producto en investigación en sujetos humanos (ver 7. Manual del Investigador).

#### 1.46 Monitorización

Acto de vigilancia del progreso de un ensayo clínico y de asegurar que el mismo es realizado, registrado e informado de acuerdo con el protocolo, los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNTs), la Buena Práctica Clínica (BPC) y los requisitos reguladores pertinentes.

#### 1.47 Opinión (en relación con el Comité Ético Independiente)

El juicio y/o consejo proporcionado por el Comité Ético Independiente (IEC).

#### 1.48 Organización de Investigación por Contrato (CRO)

Persona u organización (comercial, académica u otras) contratada por el promotor para realizar una o más de las funciones y obligaciones del promotor relacionadas con el ensayo.

#### 1.49 Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNTs)

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

#### 1.50 Producto en Investigación

Forma farmacéutica de un ingrediente activo o placebo probada o utilizada como referencia en un ensayo clínico, incluyendo un producto con una autorización comercial cuando es usado o presentado (formulado o empaquetado) de una forma diferente a la autorizada, o cuando es usado para una indicación no aprobada, o cuando es utilizado para obtener información adicional acerca de un uso aprobado.

#### 1.51 Promotor

Individuo, compañía, institución u organización que tiene la responsabilidad del inicio, dirección, y/o financiación de un ensayo clínico.

#### 1.52 Protocolo

Documento que describe el objetivo(s), diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización de un ensayo. El protocolo habitualmente proporciona también los antecedentes y la justificación del ensayo, aunque ambos pueden ser explicitados por otros documentos a los que haga referencia el protocolo. En la Guía BPC de la ICH, el término protocolo se refiere tanto a protocolo como las enmiendas al mismo.

#### 1.53 Randomización

Proceso de asignación de los sujetos a un tratamiento o grupo control utilizando, para determinar las asignaciones, un elemento de sorteo a fin de reducir el sesgo.

#### 1.54 Reacción Adversa al Fármaco (RAF)

En la experimentación clínica previa a la aprobación de un nuevo producto medicinal o nueva aplicación del mismo, particularmente cuando la dosis terapéutica puede no estar establecida: todas las respuestas nocivas e involuntarias a un producto medicinal, a cualquier dosis, deberían ser consideradas reacciones adversas al fármaco. La frase «respuestas a un producto medicinal» significa que entre un producto medicinal y un suceso adverso existe una posibilidad razonable de relación causal, o lo que es lo mismo, no se puede descartar una relación entre ambos.

Respecto a productos medicinales comercializados: una respuesta a un fármaco que es nociva e involuntaria y que se produce a dosis normalmente usadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o terapia de enfermedades o para la modificación de la función fisiológica (ver la Guía ICH para el Manejo de Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Normas para Informes Urgentes).

#### 1.55 Reacción al Fármaco Adversa e Inesperada

Reacción adversa de una naturaleza o gravedad inconsistente con la información disponible sobre el producto (p.ej., Manual del Investigador para la investigación de un producto no aprobado o prospecto/ficha técnica de las características de un producto aprobado) (ver la Guía ICH para el Manejo de Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Normas para Informes Urgentes).

#### 1.56 Representante Legalmente Aceptable

Individuo o cuerpo jurídico u otro autorizado legalmente a consentir, en nombre de un sujeto, la participación del mismo en el ensayo clínico.

#### 1.57 Requisitos Reguladores Pertinentes

Cualquier ley y regulación relacionada con la realización de los ensayos clínicos de productos en investigación.

#### 1.58 Subinvestigador

Miembro individual de un equipo, en un ensayo clínico, designado y supervisado por el investigador en el lugar del ensayo para realizar procedimientos críticos relacionados con el ensayo y/o tomar decisiones importantes relacionadas con el ensayo (p.ej. asociados, residentes, becarios de investigación). Ver también Investigador.

#### 1.59 Sujeto/Sujeto del Ensayo

Individuo que participa en un ensayo clínico, tanto si recibe el producto en investigación como si está en el grupo control.

#### 1.60 Sujetos Vulnerables

Sujetos cuya predisposición para ser voluntarios en un ensayo clínico puede ser indudablemente influenciada por la expectativa, justificada o no, de los beneficios asociados con la participación o de una respuesta vengativa por parte de miembros superiores de una jerarquía en el caso de rechazo a la participación. Ejemplo de ello son los miembros de un grupo con una estructura jerárquica, tales como estudiantes de medicina, farmacia, odontología o enfermería; personal subordinado de un laboratorio u hospital; empleados de una industria farmacéutica; miembros de las fuerzas armadas y personas detenidas. Otros sujetos vulnerables son los pacientes con enfermedades incurables, personas en asilos de ancianos, parados o mendigos, pacientes en situaciones de emergencia, grupos étnicos minoritarios, vagabundos, nómadas, refugiados, menores y aquellos incapaces de dar su consentimiento.

#### 1.61 Testigo Imparcial

Persona con independencia del ensayo y que no puede ser influenciada por el personal implicado en el mismo, que se ocupa del proceso de consentimiento informado si el sujeto o los representantes legales del sujeto no lo pueden leer y que lee el formulario de consentimiento informado y cualquier otra información escrita dirigida al sujeto.

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

2.1. Los ensayos clínicos deben ser realizados de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, los cuales son consistentes con la BPC y los requisitos reguladores pertinentes.

2.2. Antes de iniciar un ensayo, deben considerarse las inconveniencias y riesgos previsibles en relación al beneficio previsto para el sujeto individual del ensayo y para la sociedad. Un ensayo debe ser iniciado y continuado sólo si los beneficios previstos justifican los riesgos.

2.3 Los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos del ensayo son las consideraciones más importantes y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

2.4 La información clínica y no clínica disponible sobre un producto en investigación debe ser adecuada para respaldar el ensayo clínico propuesto.

2.5 Los ensayos clínicos deben ser científicamente razonables y estar descritos en un protocolo claro y detallado.

2.6 Un ensayo debe ser realizado de acuerdo con el protocolo, que ha recibido una revisión previa y una opinión favorable/aprobación de un Consejo Institucional de Revisión (CIR)/Comité Ético Independiente (CEI).

2.7 El cuidado médico que reciben los sujetos y las decisiones médicas que afectan a los mismos deben ser siempre responsabilidad de un médico cualificado o, en su caso, de un odontólogo cualificado.

2.8 Cada individuo implicado en la realización de un ensayo debe estar cualificado, por educación, formación y experiencia, para realizar su labor.

2.9 Se debe obtener un consentimiento informado, dado libremente, de cada sujeto, previamente a su participación en el ensayo clínico.

2.10 Toda la información del ensayo clínico debe ser registrada, manejada y almacenada de forma que permita su comunicación, verificación e interpretación exactas.

2.11 Debe protegerse la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos, respetando la privacidad y las normas de confidencialidad de acuerdo con los requisitos reguladores pertinentes.

2.12 Los productos en investigación deben ser fabricados, manejados y almacenados de acuerdo con las normas de buena práctica de fabricación (GMP) pertinentes y se deben utilizar de acuerdo con el protocolo aprobado.

2.13 Se deberán llevar a cabo los sistemas y procedimientos que aseguren la calidad de cada aspecto del ensayo.

### **3. CONSEJO INSTITUCIONAL DE REVISION/COMITE ETICO**

INDEPENDIENTE (CIR/CEI)

#### 3.1 Responsabilidades

3.1.1 Un CIR/CEI debe salvaguardar los derechos, seguridad y bienestar de todos los sujetos de un ensayo clínico. Se debe prestar especial atención a los ensayos que puedan incluir sujetos vulnerables.

3.1.2 El CIR/CEI debe obtener los siguientes documentos: protocolo(s) del ensayo/enmienda(s), formulario(s) de consentimiento informado escritos y actualizaciones del formulario de consentimiento que el investigador proponga para su uso en el ensayo, procedimientos de reclutamiento de sujetos (p.ej. anuncios), información escrita para ser entregada a los sujetos, Manual del Investigador (MI), información disponible sobre seguridad, información sobre los pagos e indemnizaciones disponibles para los sujetos, currículum vitae actualizado del investigador y/u otra documentación de sus cualificaciones, y cualquier otro documento que el CIR/CEI pueda necesitar para cumplir con sus responsabilidades.

El CIR/CEI debe revisar una proposición de ensayo clínico en un tiempo razonable y debe documentar sus puntos de vista en un escrito,

identificando claramente el ensayo y haciendo constar los documentos revisados y las fechas de:

- opinión favorable/aprobación;
- modificaciones requeridas previamente a dar su opinión favorable/aprobación;
- opinión negativa/denegación; y
- retirada/suspensión de una opinión favorable/aprobación previa.

3.1.3 El CIR/CEI debe considerar las cualificaciones de un investigador, para realizar el ensayo propuesto, mediante su currículum vitae actualizado y/o cualquier otra documentación relevante que precise.

3.1.4 El CIR/CEI debe realizar una revisión continua de cada ensayo iniciado a intervalos adecuados al grado de riesgo que exista para los sujetos humanos y, al menos, una vez al año.

3.1.5 El CIR/CEI puede requerir más información para los sujetos que la señalada en el párrafo 4.8.10 cuando, a juicio del CIR/CEI, la información adicional pueda aumentar de un modo significativo la protección de los derechos, seguridad y/o bienestar de los sujetos.

3.1.6 Cuando se deba realizar un ensayo no terapéutico con el consentimiento del representante legalmente aceptable del sujeto (ver 4.8.12, 4.8.14), el CIR/CEI debe determinar que el protocolo propuesto y/u otros documentos contemplen adecuadamente las consideraciones éticas relevantes y que las mismas estén de acuerdo con los requisitos reguladores pertinentes para tales ensayos.

3.1.7 Cuando el protocolo indique que no es posible obtener el consentimiento previo del sujeto o de su representante legalmente aceptable (ver 4.8.15), el CIR/CEI debe determinar que el protocolo propuesto y/u otros documentos contengan las consideraciones éticas relevantes y que las mismas estén de acuerdo con los requisitos reguladores pertinentes para tales ensayos (en situaciones de urgencia).

3.1.8 El CIR/CEI debe revisar tanto la cantidad como la forma de pago a los sujetos para asegurar que no se presenten problemas de coacción o excesiva influencia sobre los sujetos del ensayo. Los pagos a un sujeto deben ser prorrateados y no depender totalmente de que el sujeto complete el ensayo.

3.1.9 El CIR/CEI debe asegurarse de que la información respecto al pago de los sujetos, incluyendo la forma, cantidades y el programa de pago, consta en el formulario de consentimiento informado y en cualquier otra información escrita entregada a los sujetos. Se debe especificar la forma de prorrateo del pago.

### 3.2 Composición, Funciones y Operaciones

3.2.1 El CIR/CEI debe estar formado por un número razonable de miembros que colectivamente tengan la cualificación y experiencia necesarias para revisar y evaluar los aspectos científicos, médicos y éticos del ensayo propuesto. Se recomienda que el CIR/CEI conste de:

(a) Al menos cinco miembros.

(b) Al menos un miembro cuya área primaria de interés sea un área no científica.

(c) Al menos un miembro independiente del lugar/institución donde se realice el ensayo.

Sólo aquellos miembros del CIR/CEI que son independientes del investigador y del promotor del ensayo deben votar/dar su opinión sobre asuntos relacionados con el ensayo.

Se debe tener una lista de los miembros del CIR/CEI y de sus cualificaciones.

3.2.2 El CIR/CEI debe realizar sus funciones de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo escritos, debe tener registros de sus actividades y las actas de sus reuniones y debe cumplir con la BPC y con los requisitos reguladores pertinentes.

3.2.3 Un CIR/CEI debe tomar sus decisiones en reuniones anunciadas en las cuales al menos haya quórum, tal y como deben estipularlo los procedimientos normalizados de trabajo.

3.2.4 Sólo deben votar/dar su opinión aquellos miembros del CIR/CEI que participen en la revisión y discusión.

3.2.5 El investigador puede dar información sobre cualquier aspecto del ensayo, pero no debe participar en las deliberaciones del CIR/CEI o en el voto/opinión del mismo.

3.2.6 Un CIR/CEI puede invitar a expertos en áreas especiales, que no sean miembros del Comité, para que le asesore.

### 3.3 Procedimientos

El CIR/CEI debe establecer, documentar por escrito y seguir sus procedimientos, los cuales deben contemplar:

3.3.1 Su composición (nombres y cualificaciones de los miembros) y la autoridad bajo la cual es establecido.

3.3.2 La programación, notificación a sus miembros y realización de sus reuniones.

3.3.3 Realización de la revisión inicial y del seguimiento de los ensayos.

3.3.4 La frecuencia adecuada de las revisiones de seguimiento.

3.3.5 Proporcionar, de acuerdo con los requisitos reguladores pertinentes, la rápida revisión y la opinión favorable/aprobación de cualquier cambio menor en ensayos iniciados que hayan recibido ya la opinión favorable/aprobación del CIR/CEI.

3.3.6 Especificar que ningún sujeto debe ser incluido en un ensayo antes de que el CIR/CEI de su opinión favorable/aprobación del ensayo.

3.3.7 Especificar que no se debe iniciar ninguna desviación o cambio del protocolo sin la opinión favorable/aprobación escrita y previa del CIR/CEI para la enmienda apropiada, salvo cuando sea necesario para eliminar riesgos inmediatos a los sujetos o cuando el/los cambio(s) implique(n) sólo a aspectos logísticos o administrativos del ensayo (p.ej. cambio del monitor(es), números de teléfono) (ver 4.5.2)

3.3.8 Especificar que el investigador debe informar rápidamente al CIR/CEI de:

(a) Desviaciones o cambios del protocolo a fin de evitar riesgos inmediatos a los sujetos (ver 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4).

(b) Cambios que incrementen el riesgo para los sujetos y/o afecten significativamente al desarrollo del ensayo (ver 4.10.2).

(c) Todas las reacciones adversas al fármaco que sean graves e inesperadas.

(d) Nueva información que pueda afectar negativamente a la seguridad de los sujetos o al desarrollo del ensayo.

3.3.9 Asegurar que el CIR/CEI informe rápidamente y por escrito al investigador/institución en cuanto a:

(a) Sus decisiones/opiniones relacionadas con el ensayo.

(b) Las razones de sus decisiones/opiniones.

(c) Procedimientos para apelar sus decisiones/opiniones.

El CIR/CEI debe guardar todos los documentos relevantes (p.ej. procedimientos escritos, lista de

miembros, lista de las ocupaciones/afiliaciones de los miembros, documentos enviados, actas de las reuniones y correspondencia) durante un período de al menos 3 años después de la finalización de un ensayo, teniéndolos disponibles ante la petición de las autoridades reguladoras.

Los investigadores, promotores o autoridades reguladoras pueden solicitar al CIR/CEI sus procedimientos escritos y la lista de miembros.

#### **4. INVESTIGADOR**

##### 4.1 Cualificaciones del Investigador y Acuerdos

4.1.1 El investigador debe estar cualificado por sus estudios, formación y experiencia para asumir la responsabilidad del correcto desarrollo del ensayo, debe reunir todas las cualificaciones especificadas por los requisitos reguladores pertinentes y debe facilitar al promotor un curriculum vitae actualizado y/u otra documentación relevante que le soliciten el CIR/CEI y/o las autoridades reguladoras.

4.1.2 El investigador debe estar ampliamente familiarizado con el uso correcto del producto en investigación, tal como esté descrito en el protocolo, en el Manual del Investigador, en la información del producto y en otras fuentes de información entregadas por el promotor.

4.1.3 El investigador debe conocer y cumplir la BPC y los requisitos reguladores pertinentes.

4.1.4 El investigador/institución debe permitir la monitorización y auditoría por parte del promotor así como la inspección por parte de las autoridades reguladoras.

4.1.5 El investigador debe tener una lista de las personas debidamente cualificadas en las que hubiera delegado alguno de los deberes significativos relacionados con el ensayo.

#### 4.2 Recursos Apropriados

4.2.1 El investigador debe ser capaz de demostrar (p.ej. basándose en datos retrospectivos) un potencial para el reclutamiento del número requerido de sujetos adecuados durante el período previsto de selección.

4.2.2 El investigador debe tener suficiente tiempo para realizar adecuadamente el ensayo y completarlo en el período establecido.

4.2.3 El investigador debe tener disponible un número adecuado de personas cualificadas, así como las facilidades necesarias para realizar el ensayo correctamente, con seguridad y en la duración prevista.

4.2.4 El investigador debe asegurarse de que todas las personas que participan en el ensayo están informadas adecuadamente del contenido del protocolo, del producto en investigación y de los deberes y funciones relacionadas con el ensayo.

#### 4.3 Asistencia Médica de los Sujetos del Ensayo

4.3.1 Un médico cualificado (u odontólogo, cuando sea apropiado) que sea investigador o subinvestigador de un ensayo, debe ser el responsable de todas las decisiones médicas (u odontológicas) relacionadas con el ensayo.

4.3.2 El investigador/institución debe asegurarse de que, durante y después de la participación de un sujeto en un ensayo, se le dé una asistencia médica adecuada ante cualquier acontecimiento adverso, incluyendo anomalías de los valores de laboratorio clínicamente significativas, relacionadas con el ensayo. El investigador/institución debe informar al sujeto cuando éste necesite asistencia médica para las enfermedades intercurrentes de las que el investigador tenga conocimiento.

4.3.3 Se recomienda que el investigador informe al médico de cabecera del sujeto acerca de la participación del sujeto en el ensayo, si el sujeto accede a que su médico de cabecera sea informado.

4.3.4 Aunque un sujeto no está obligado a dar sus razones para abandonar prematuramente un ensayo, el investigador debe hacer un esfuerzo razonable para averiguar las razones, siempre respetando completamente los derechos del sujeto.

#### 4.4 Comunicación con el CIR/CEI

4.4.1 Antes de iniciar un ensayo, el investigador/institución debe tener escritos y fechados la opinión favorable/aprobación del CIR/CEI para el protocolo del ensayo, el formulario de consentimiento informado, las actualizaciones de este formulario de consentimiento, los procedimientos de reclutamiento de sujetos (p.ej. anuncios) y cualquier otra información escrita que sea suministrada a los sujetos.

4.4.2 Como parte de la solicitud escrita del investigador/institución al CIR/CEI, el investigador/institución debe suministrar al CIR/CEI una copia actualizada del Manual del Investigador. Si el Manual del Investigador se modifica durante el ensayo, el

investigador/institución debe entregar una copia del Manual del Investigador actualizado al CIR/CEI.

4.4.3 Durante el ensayo el investigador/institución debe facilitar al CIR/CEI todos los documentos sujetos a revisión.

#### 4.5 Cumplimiento del Protocolo

4.5.1 El investigador/institución debe realizar el ensayo cumpliendo el protocolo acordado con el promotor y, si es necesario, con las autoridades reguladoras y según lo establecido en la opinión favorable/aprobación del CIR/CEI. El investigador/institución y el promotor deben firmar el protocolo, o un contrato alternativo, para confirmar el acuerdo.

4.5.2 El investigador no debe realizar enmienda alguna o cambio en el protocolo sin conocimiento del promotor y sin la revisión y opinión favorable/aprobación documentada del CIR/CEI, excepto cuando sea necesario evitar riesgos inmediatos a los sujetos del ensayo o cuando el cambio implique sólo aspectos logísticos o administrativos del ensayo (p.ej. cambio de algún monitor, cambio de número de teléfono).

4.5.3 El investigador o persona designada por el investigador debe documentar y explicar cualquier desviación del protocolo aprobado.

4.5.4 El investigador puede realizar un cambio o desviación del protocolo sin la opinión favorable/aprobación previa del CIR/CEI a fin de evitar un riesgo inmediato a los sujetos del ensayo. Tan pronto como sea posible, el cambio o desviación realizados, las razones para ello y, si es apropiado, las enmiendas al protocolo propuestas se deben enviar a:

- (a) el CIR/CEI para que lo revise y de su opinión favorable/aprobación,
- (b) el promotor para su autorización y, si es necesario,
- (c) a las autoridades reguladoras.

#### 4.6 Producto en Investigación

4.6.1 La responsabilidad del producto en investigación en el lugar del ensayo recae sobre el investigador/institución.

4.6.2 En la medida de lo requerido/permitido, el investigador/institución puede/debe asignar alguna o todas las responsabilidades del investigador/institución sobre el producto en investigación, en el lugar del ensayo a un farmacéutico u otro individuo apropiado que esté bajo la supervisión del investigador/institución.

4.6.3 El investigador/institución y/o el farmacéutico u otro individuo apropiado, designado por el investigador/institución, debe registrar el envío del producto al lugar del ensayo, el inventario en el lugar del ensayo, el uso realizado por cada sujeto y la devolución al promotor o disposición alternativa de los productos no utilizados. Estos registros deben incluir fechas, cantidades, números de serie/lote, fechas de caducidad (cuando sea pertinente) y los números del código asignado al producto en investigación y a los sujetos del ensayo. Los investigadores deben tener registros que documenten adecuadamente que a los sujetos se les suministraron las dosis especificadas por el protocolo y que reconcilien todos los productos en investigación recibidos del promotor.

4.6.4 El producto en investigación debe ser almacenado según especifique el promotor (ver 5.13.2 y 5.14.3) y de acuerdo con los requisitos reguladores pertinentes.

4.6.5 El investigador debe asegurarse de que el producto en investigación es utilizado sólo de acuerdo con el protocolo aprobado.

4.6.6 El investigador, o una persona designada por el investigador/institución, debe explicar el uso correcto del producto en investigación a cada sujeto y debe comprobar, a intervalos apropiados para el ensayo, que cada sujeto está siguiendo las instrucciones correctamente.

4.7 Procedimientos de Randomización y Apertura de losCódigos de la Medicación

El investigador debe seguir los procedimientos de randomización del ensayo y debe asegurarse, si hay códigos, de que éstos se abren sólo de acuerdo con el protocolo. Si el ensayo es ciego, el investigador

debe documentar rápidamente y explicar al promotor cualquier apertura prematura del código de un producto en investigación (p.ej. apertura accidental, apertura debida a un acontecimiento adverso grave).

#### 4.8 Consentimiento Informado de los Sujetos del Ensayo

4.8.1 En la obtención y documentación del consentimiento informado, el investigador debe cumplir los requisitos reguladores pertinentes y debe adherirse a la BPC y a los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki. Previamente al inicio del ensayo, el investigador debe tener la opinión favorable/aprobación del formulario de consentimiento informado por parte del CIR/CEI y de cualquier otra información escrita que sea facilitada a los sujetos.

4.8.2 El formulario de consentimiento informado y cualquier otra información escrita que sea facilitada a los sujetos deben ser revisados cuando se disponga de nueva información que pueda ser relevante para el consentimiento del sujeto. Cualquier formulario de consentimiento informado escrito e información escrita deben recibir la opinión favorable/aprobación del CIR/CEI previamente a su utilización. Se debe informar al sujeto o al representante legalmente aceptable del sujeto cuando se disponga de nueva información que pueda afectar al deseo del sujeto de seguir participando en el ensayo. La comunicación de esta información debe estar documentada.

4.8.3 Ni el investigador ni el personal del ensayo deben coaccionar o influir al sujeto para participar o continuar la participación en un ensayo.

4.8.4 La información oral y escrita concerniente al ensayo, incluyendo el formulario de consentimiento informado, no debe contener un lenguaje que cause al sujeto o representantes legales del sujeto la renuncia o parecer que renuncia a cualquier derecho legal, o que libere o parezca liberar al investigador, a la institución, al promotor o a sus agentes de sus obligaciones por negligencia.

4.8.5 El investigador o persona designada por el investigador debe informar exhaustivamente al sujeto o, si el sujeto es incapaz de proporcionar el consentimiento informado, al representante legalmente aceptable del sujeto, de todos los aspectos pertinentes del ensayo, incluyendo la información escrita que recibió la opinión favorable/aprobación del CIR/CEI.

4.8.6 El lenguaje usado en la información escrita u oral sobre el ensayo, incluyendo el formulario de consentimiento informado, no debe ser técnico, sino práctico y debe ser comprensible para el sujeto o los representantes legalmente aceptables del sujeto y el testigo imparcial, cuando sea pertinente.

4.8.7 Antes de obtener el consentimiento informado, el investigador o la persona designada por el investigador debe dar al sujeto o al representante legalmente aceptable del sujeto el tiempo suficiente y la oportunidad de preguntar acerca de los detalles del ensayo para decidir si participa o no en él. Todas las cuestiones acerca del ensayo deben ser respondidas de forma satisfactoria para el sujeto o para su representante legalmente aceptable.

4.8.8 Previamente a la participación del sujeto en el ensayo, el formulario de consentimiento informado debe ser firmado y fechado personalmente por el sujeto o su representante legalmente aceptable y por la persona que llevó la discusión del consentimiento informado.

4.8.9 Si el sujeto o su representante legalmente aceptable son incapaces de leer, un testigo imparcial debe estar presente durante toda la discusión del consentimiento informado. Después de que el formulario de consentimiento informado escrito y de que cualquier otra información escrita sea facilitada, leída y explicada al sujeto o su representante legalmente aceptable y después de que el sujeto o su representante legalmente aceptable dé su consentimiento oralmente para que el sujeto participe en el ensayo y, si es capaz de hacerlo, haya firmado y fechado personalmente el formulario de consentimiento informado, el testigo debe firmar y fechar personalmente el formulario de consentimiento. Firmando el formulario de consentimiento, el testigo atestigua que la información dada en el formulario de consentimiento, así como cualquier otra información, fue adecuadamente explicada y aparentemente entendida por el sujeto o su representante legalmente aceptable y que el consentimiento informado fue libremente dado por el sujeto o su representante legalmente aceptable.

4.8.10 La discusión del consentimiento informado, el formulario de consentimiento informado y cualquier otra información escrita facilitada a los sujetos deben incluir las explicaciones siguientes:

(a) Que el ensayo supone investigación.

(b) El propósito del ensayo.

4.9.5 Los documentos esenciales deben guardarse hasta al menos 2 años después de la última aprobación de una solicitud de comercialización

en una región ICH y hasta que no queden solicitudes pendientes o en proyecto en una región ICH o hasta que hayan pasado al menos 2 años desde la suspensión formal del desarrollo clínico del producto en investigación. Estos documentos, sin embargo, deben conservarse por un período más prolongado si lo marcan los requisitos reguladores pertinentes o se acuerda con el promotor. Es responsabilidad del promotor comunicar al investigador/institución a partir de cuándo no son necesarios estos documentos (ver 5.5.12).

4.9.6 Los aspectos financieros del ensayo deben documentarse mediante contrato entre el promotor y el investigador/institución.

4.9.7 Ante la petición del monitor, auditor, CIR/CEI o autoridad reguladora, el investigador/institución debe tener disponibles todos los registros relacionados con el ensayo.

#### 4.10 Informes de Seguimiento

4.10.1 El investigador debe enviar resúmenes escritos del estado del ensayo al CIR/CEI anualmente, o más frecuentemente si es requerido por el CIR/CEI.

4.10.2 El investigador debe proporcionar puntualmente informes escritos al promotor, CIR/CEI (ver 3.3.8) y, cuando sea pertinente, a la institución sobre cambios que afecten significativamente al desarrollo del ensayo y/o incrementen el riesgo para los sujetos.

#### 4.11 Informes de Seguridad

4.11.1 Se debe informar al promotor inmediatamente de todos los acontecimientos adversos graves, exceptuando aquellos que se especifiquen en el protocolo u otro documento (p.ej. el Manual del Investigador). Se informará rápidamente, por escrito y de forma detallada. Estos informes de seguimiento deben identificar a los sujetos mediante los códigos asignados en el ensayo y no mediante los nombres de los sujetos, números de identificación personal y/o direcciones. El investigador debe cumplir también con los requisitos reguladores pertinentes relacionados con la notificación de reacciones adversas e inesperadas a fármacos a las autoridades reguladoras y al CIR/CEI.

4.11.2 Los acontecimientos adversos y/o anormalidades de laboratorio identificadas en el protocolo como críticas para las evaluaciones de seguridad deben ser comunicados al promotor de acuerdo con las normas establecidas y en los períodos de tiempo especificados por el promotor en el protocolo.

4.11.3 Cuando informe sobre muertes, el investigador debe suministrar al promotor y al CIR/CEI cualquier información adicional (p.ej. informes de autopsia y certificados de defunción que requieran).

#### 4.12 Finalización Prematura o Suspensión de un Ensayo

Si el ensayo finaliza prematuramente o se suspende por cualquier razón, el investigador/institución debe informar rápidamente a los sujetos del ensayo, proporcionándoles una terapia y seguimiento apropiados y, cuando sea requerido por las autoridades reguladoras pertinentes, debe informar a las mismas. Además:

4.12.1 Si el investigador finaliza o suspende un ensayo sin previo acuerdo con el promotor, el investigador debe informar a la institución cuando sea pertinente, y el investigador/institución deben informar rápidamente al promotor y al CIR/CEI, así como remitir al promotor y CIR/CEI una explicación escrita detallada de la finalización o suspensión.

4.12.2 Si el promotor finaliza o suspende un ensayo (ver 5.21), el investigador debe informar rápidamente a la institución cuando sea pertinente y el investigador/institución debe informar rápidamente al CIR/CEI, remitiéndole una explicación escrita detallada de la finalización o suspensión.

4.12.3 Si el CIR/CEI retira la aprobación de un ensayo (ver 3.1.2 y 3.3.9), el investigador debe informar a la institución cuando sea pertinente y el investigador/institución debe notificarlo rápidamente al promotor y facilitarle una explicación escrita detallada.

#### 4.13 Informe Final del Investigador

Al finalizar un ensayo, el investigador, cuando sea pertinente, debe informar a la institución. El investigador/institución debe proporcionar al CIR/CEI un resumen del resultado del ensayo y a las autoridades reguladoras los informes necesarios.

## 5. PROMOTOR

### 5.1 Control y Garantía de Calidad

5.1.1 El promotor es el responsable de instaurar y mantener unos sistemas de garantía y control de calidad, con procedimientos normalizados de trabajo (PNTs) escritos a fin de asegurar que los ensayos sean realizados y los datos sean generados, documentados (registrados) y comunicados de acuerdo con el protocolo, la BPC y los requisitos reguladores pertinentes.

5.1.2 Es responsabilidad del promotor establecer un acuerdo entre las partes implicadas que asegure el acceso directo (ver 1.1) a todos los locales, documentos/datos originales e informes relacionados con el ensayo con la finalidad de que el promotor pueda monitorizar y auditar y de que las autoridades reguladoras nacionales y extranjeras puedan realizar inspecciones.

5.1.3 Se debe aplicar un control de calidad a cada fase del manejo de datos para asegurar que todos ellos son fiables y que han sido procesados correctamente.

5.1.4 Los pactos realizados entre el promotor y la institución/investigador y otras partes implicadas en el ensayo clínico deben constar por escrito, como parte del protocolo o en un contrato aparte.

### 5.2 Organización de Investigación por Contrato (CRO)

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

5.2.2 Cualquier función y obligación relacionada con el ensayo que sea transferida y asumida por una CRO se especificará por escrito.

5.2.3 Cualquier función y obligación relacionada con el ensayo que no sea transferida y asumida por una CRO de forma específica será asumida por el promotor.

5.2.4 Todas las referencias que hace esta guía al promotor se deben aplicar también a la CRO cuando asuma las funciones y obligaciones de un promotor.

### 5.3 Pericia Médica

El promotor debe designar personal médico cualificado y apropiado que esté rápidamente disponible para aconsejar sobre cuestiones o problemas médicos relacionados con el ensayo. Si es necesario, se pueden incluir para este propósito especialistas externos.

### 5.4 Diseño del Ensayo

5.4.1 El promotor debe utilizar, en la medida de lo posible, individuos cualificados (p.ej. bioestadísticos, farmacólogos clínicos y médicos) en todas las fases del desarrollo del ensayo, desde el diseño del protocolo, cuaderno de recogida de datos y plan de análisis hasta los análisis intermedios e informes clínicos finales del ensayo.

5.4.2 Como guía adicional: Protocolo del ensayo Clínico (ver 6.), Guía ICH para la Estructura y Contenido de Informes de Estudios Clínicos y otras guías ICH apropiadas para el diseño, protocolo y realización de ensayos.

### 5.5 Dirección del Ensayo, Manejo de Datos y Conservación de Documentos

5.5.1 El promotor debe utilizar individuos debidamente cualificados para supervisar el desarrollo global del ensayo, manejar los datos, verificar los mismos, realizar análisis estadísticos y preparar los informes del ensayo.

5.5.2 El promotor puede establecer un comité independiente de monitorización de datos (CIMD) con la finalidad de que analice periódicamente los datos de seguridad y las variables críticas de eficacia y le asesore sobre la conveniencia de continuar, modificar o

detener el ensayo. El CIMD debe tener procedimientos de trabajo escritos y debe conservar las actas de todas sus reuniones.

5.5.3 Cuando se manejen los datos con sistemas electrónicos y/o sistemas electrónicos remotos, el promotor deberá:

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

(b) Mantener los PNTs para estos sistemas.

(c) Asegurarse de que el diseño de los sistemas permite modificar los datos de tal modo que estos cambios estén documentados y que no haya eliminación completa de datos entrados (esto es, mantener auditorías, datos y edición del ensayo).

(d) Tener un sistema de seguridad que impida el acceso no autorizado a los datos.

(e) Tener una lista de los individuos que están autorizados a hacer cambios en los datos (ver 4.1.5 y 4.9.3).

(f) Hacer copias de seguridad de los datos.

(g) Salvaguardar el ciego, si lo hay (esto es, mantener el ciego durante la entrada y proceso de datos).

5.5.4 Si se transforman los datos, durante el procesamiento deben poderse comparar siempre los datos originales y las observaciones con los datos procesados.

5.5.5 El promotor debe utilizar un código de identificación para los sujetos que no sea ambiguo (ver 1.11) y que permita la identificación de todos los datos de cada sujeto.

5.5.6 El promotor, u otros propietarios de los datos, deben guardar todos los documentos esenciales específicos del promotor pertenecientes al ensayo (ver 8. Documentos Esenciales para la Realización de un Ensayo Clínico).

5.5.7 El promotor debe guardar todos los documentos esenciales específicos del promotor de acuerdo con los requerimientos reguladores

pertinentes del país (países) donde el producto esté aprobado y/o donde el promotor pretenda solicitar su aprobación.

5.5.8 Si el promotor interrumpe el desarrollo clínico de un producto en investigación (para alguna o para todas las indicaciones, vías de administración o dosificaciones), debe guardar todos los documentos esenciales específicos del promotor por lo menos 2 años después de su interrupción formal o de acuerdo con los requisitos reguladores pertinentes.

5.5.9 Si el promotor interrumpe el desarrollo clínico de un producto en investigación, debe notificarlo a todos los investigadores/instituciones y a todas las autoridades reguladoras.

5.5.10 Cualquier transferencia de la propiedad de los datos debe comunicarse a las autoridades apropiadas, tal y como requieran los requisitos reguladores pertinentes.

5.5.11 Los documentos específicos del promotor deben guardarse hasta al menos 2 años después de la última aprobación de una solicitud de comercialización en una región ICH y mientras queden solicitudes pendientes o en proyecto en una región ICH o hasta al menos 2 años después de la interrupción formal del desarrollo clínico de un producto en investigación. Sin embargo, estos documentos deben guardarse durante un mayor período de tiempo si así lo disponen los requerimientos reguladores pertinentes o si lo necesita el promotor.

5.5.12 El promotor debe informar al investigador/institución, por escrito, de la necesidad de guardar los documentos y debe notificar al investigador/institución, por escrito, a partir de cuándo no es necesario guardarlos.

## 5.6 Selección del Investigador

5.6.1 El promotor es responsable de la selección del investigador/institución. Cada investigador debe estar cualificado por formación y experiencia y debe tener los recursos adecuados (ver 4.1, 4.2) para conducir apropiadamente el ensayo para el cual es seleccionado. Si se necesita un comité coordinador y/o investigadores coordinadores para ensayos multicéntricos, su organización y/o selección son responsabilidad del promotor.

5.6.2 Antes de llegar a un acuerdo con el investigador/institución para realizar un ensayo, el promotor debe facilitar al investigador/institución el protocolo y un Manual del Investigador actualizado y debe darles tiempo suficiente para que el investigador/institución revise el protocolo y la información suministrada.

5.6.3 El promotor debe obtener el compromiso del investigador/institución:

(a) para realizar el ensayo de acuerdo con la BPC, con los requisitos reguladores pertinentes (ver 4.1.3) y con el protocolo facilitado por el promotor y aprobado por el CIR/CEI (ver 4.5.1);

(b) para cumplir con los procedimientos de registro/informe de datos;

(c) para permitir la monitorización, auditoría e inspección (ver 4.1.4) y

(d) para guardar los documentos esenciales relacionados con el ensayo hasta que el promotor informe al investigador/institución de que no se necesitan por más tiempo (ver 4.9.4 y 5.5.12).

El promotor y el investigador/institución deben firmar el protocolo, o un documento alternativo, para confirmar este acuerdo.

## 5.7 Asignación de las Obligaciones y Funciones

Previamente al inicio de un ensayo, el promotor debe definir, establecer y asignar todas las funciones y obligaciones relacionadas con el ensayo.

## 5.8 Indemnización a los Sujetos e Investigadores

5.8.1 Si lo establecen los requisitos reguladores pertinentes, el promotor debe asegurar o indemnizar (cobertura legal y financiera) al investigador/institución contra reclamaciones surgidas del ensayo, excepto para aquellos daños que surjan por negligencia y/o mala praxis.

5.8.2 Las pólizas y procedimientos del promotor deben cubrir los costes del tratamiento de los sujetos del ensayo, en caso de producirse daños derivados de éste, de acuerdo con los requisitos reguladores pertinentes.

5.8.3 Cuando los sujetos del ensayo reciban indemnización, el método y la forma de compensación deben cumplir los requisitos reguladores pertinentes.

## 5.9 Financiación

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

## 5.10 Notificación/Solicitud a las Autoridades Reguladoras

Antes de iniciar un ensayo clínico, el promotor (o el promotor y el investigador, si así lo estipulan los requisitos reguladores pertinentes) deben enviar una solicitud a las autoridades pertinentes para su revisión, aprobación y/o permiso (como estipulen los requisitos reguladores pertinentes) para iniciar el ensayo. Cualquier notificación/solicitud debe estar fechada y contener suficiente información para identificar el protocolo.

## 5.11 Confirmación de Revisión por el CIR/CEI

5.11.1 El promotor debe obtener del investigador/institución:

(a) El nombre y dirección del CIR/CEI del investigador/institución.

(b) Una declaración del CIR/CEI conforme está organizado y opera de acuerdo con la BPC y las leyes y normas reguladoras pertinentes.

(c) Opinión favorable/aprobación del CIR/CEI documentada y, si lo requiere el promotor, una copia actualizada del protocolo, formulario de consentimiento informado y cualquier otra información escrita que sea facilitada a los sujetos, procedimientos de reclutamiento de sujetos y documentos relacionados con los pagos e indemnización disponible para los sujetos y cualquier otro documento que pueda haber solicitado el CIR/CEI.

5.11.2 Si el CIR/CEI condiciona su opinión favorable/aprobación a la realización de cambios en cualquier aspecto del ensayo, tales como modificación del protocolo, formulario de consentimiento informado o cualquier otra información escrita que sea facilitada a los sujetos y/u otros procedimientos, el promotor debe obtener del investigador/institución una copia de las modificaciones hechas y la fecha en que el CIR/CEI dio su opinión favorable/aprobación.

5.11.3 El promotor debe obtener del investigador/institución la documentación y las fechas de las reaprobaciones/reevaluaciones con opinión favorable del CIR/CEI y de cualquier suspensión o retirada de opinión favorable/aprobación.

## 5.12 Información sobre el Producto en Investigación

5.12.1 Cuando se planifican los ensayos, el promotor debe asegurar que existen suficientes datos preclínicos sobre eficacia y seguridad y/o que existen ensayos clínicos que apoyan la aplicación en humanos por la vía, a las dosis, para la duración y en la población que van a ser estudiados en el ensayo.

5.12.2 El promotor debe actualizar el Manual del Investigador a medida que esté disponible nueva información significativa (ver 7. Manual del Investigador).

## 5.13 Manufacturación, Empaquetamiento, Etiquetado y Codificación del Producto en Investigación

5.13.1 El promotor debe asegurarse de que el producto en investigación (incluyendo el comparador activo y el placebo, si es pertinente) tiene las características apropiadas para la fase de desarrollo del producto, es manufacturado de acuerdo con las GMP pertinentes y está codificado y etiquetado de manera que protege el ciego, si es pertinente. Además, el etiquetado debe cumplir los requisitos reguladores pertinentes.

5.13.2 El promotor debe determinar, para el producto en investigación, las temperaturas adecuadas de almacenamiento, condiciones de almacenamiento (p.ej., protección de la luz), tiempos de almacenamiento, reconstitución de fluidos y procedimientos e instrumentos para la infusión del producto si los hubiera. El promotor debe informar a todas las partes implicadas (esto es, monitores, investigadores, farmacéuticos, jefes de almacén) de estas determinaciones.

5.13.3 El producto en investigación debe estar empaquetado para prevenir la contaminación y el deterioro durante su transporte y almacenamiento.

5.13.4 En ensayos ciegos, el sistema de codificación para el producto en investigación debe incluir un mecanismo que permita la identificación rápida del producto en caso de emergencia médica, pero que no permita roturas indetectables del ciego.

5.13.5 Si se realizan cambios significativos en la formulación del producto en investigación o del producto comparador durante el curso del desarrollo clínico, se debe disponer, previamente al uso de la nueva formulación en ensayos clínicos de los resultados de cualquier estudio adicional del producto formulado (p.ej. estabilidad, tasa de disolución, biodisponibilidad) que sean necesarios para evaluar si estos cambios podrían alterar significativamente el perfil farmacocinético.

#### 5.14 Suministro y Manejo del Producto en Investigación

5.14.1 El promotor es responsable del suministro al investigador/institución del producto en investigación.

5.14.2 El promotor no debe suministrar al investigador/institución el producto en investigación hasta que el promotor obtenga toda la documentación requerida (esto es, opinión favorable/aprobación del CIR/CEI y autoridades reguladoras).

5.14.3 El promotor debe asegurarse de que los procedimientos escritos incluyen las instrucciones que el investigador/institución debe seguir para el manejo y almacenamiento del producto en investigación y de la documentación relacionada. Los procedimientos deben dar las normas para que la recepción sea adecuada y segura, y para el manejo, almacenamiento, dispensación, recuperación del producto no utilizado por los sujetos y devolución al promotor del producto en investigación no utilizado (o disposición alternativa si el promotor lo autoriza y está de acuerdo con los requisitos reguladores pertinentes).

5.14.4 El promotor debe:

(a) Asegurarse de que el investigador recibe a tiempo el producto en investigación.

(b) Mantener registros de los documentos de envío, recepción, disposición, devolución y destrucción de los productos en investigación (ver 8. Documentos Esenciales para la Realización de un Ensayo Clínico).

(c) Mantener un sistema para recuperar productos en investigación y documentar estas recuperaciones (p.ej. retirada de productos deficientes, reclamación del producto después de la finalización del ensayo, reclamaciones de productos caducados).

(d) Mantener un sistema para la disposición de productos en investigación no utilizados y para documentar esta disposición.

#### 5.14.5 El promotor debe:

(a) Tomar medidas para asegurar que el producto en investigación sea estable durante el período de uso.

(b) Mantener cantidades suficientes del producto en investigación utilizado en los ensayos para reconfirmar especificaciones, si ello es necesario, y mantener registros de las muestras de los lotes, los análisis y las características. En la medida en que la estabilidad lo permita, las muestras deben guardarse bien hasta que se complete el análisis de los datos del ensayo o bien como marquen los requisitos reguladores pertinentes; cualquiera de las dos posibilidades representa un largo período de conservación.

#### 5.15 Acceso a los Documentos

5.15.1 El promotor debe asegurarse de que en el protocolo o en otro acuerdo escrito quede especificado que el investigador/institución debe facilitar el acceso a los datos/documentos originales para la monitorización del ensayo, auditorías, revisiones del CIR/CEI e inspecciones reguladoras.

5.15.2 El promotor debe verificar que cada sujeto ha consentido por escrito el acceso directo a su historial médico original para la monitorización del ensayo, auditorías, revisiones del CIR/CEI e inspecciones reguladoras.

#### 5.16 Información de Seguridad

5.16.1 El promotor es responsable de la evaluación de la seguridad del producto en investigación.

5.16.2 El promotor debe notificar rápidamente al investigador/institución implicados y a las autoridades reguladoras los hallazgos que pudieran afectar negativamente a la seguridad de los sujetos, o a la realización del ensayo o bien pudieran alterar la opinión favorable/aprobación del CIR/CEI para continuar el ensayo.

#### 5.17 Informes de Reacciones Adversas al Fármaco

5.17.1 El promotor debe informar a todos los investigadores/instituciones implicados, a los CIRs/CEIs cuando sea necesario y a las autoridades reguladoras de todas las reacciones adversas al fármaco que sean graves e inesperadas.

5.17.2 Tales informes deben cumplir con los requisitos reguladores pertinentes y con la Guía ICH para el Manejo de Datos Clínicos de Seguridad: Definiciones y Normas para Informes Urgentes).

5.17.3 El promotor debe enviar a las autoridades reguladoras todos los informes periódicos y actualizaciones de seguridad, tal como requieran las autoridades reguladoras pertinentes.

#### 5.18 Monitorización

##### 5.18.1 Propósito

El propósito de la monitorización de un ensayo es verificar que:

(a) Los derechos y bienestar de los sujetos humanos están protegidos.

(b) Los datos obtenidos en el ensayo son exactos, completos y verificables a partir de los documentos originales.

(c) El desarrollo del ensayo observa el protocolo aprobado y sus enmiendas, la BPC y los requisitos reguladores pertinentes.

#### 5.18.2 Selección y Cualificaciones de los Monitores

(a) Los monitores deben ser nombrados por el promotor.

(b) Los monitores deben estar adecuadamente formados y deben tener el conocimiento científico y/o clínico necesario para monitorizar el ensayo adecuadamente. Las cualificaciones del monitor deben estar documentadas.

(c) Los monitores deben estar ampliamente familiarizados con el producto en investigación, el protocolo, el formulario de consentimiento informado y cualquier otra información escrita que sea facilitada a los sujetos, los PNTs del promotor, la BPC y los requisitos reguladores pertinentes.

#### 5.18.3 Alcance y Naturaleza de la Monitorización

El promotor debe asegurarse de que los ensayos están adecuadamente monitorizados. El promotor debe determinar el alcance apropiado y la naturaleza de la monitorización. La determinación del alcance y naturaleza de la monitorización debe basarse en consideraciones tales como el objetivo, propósito, diseño, complejidad, ciego, tamaño y variables del ensayo. En general, es necesaria la monitorización en el lugar del ensayo antes, durante y después del mismo. Sin embargo, en circunstancias excepcionales, el promotor puede determinar que la monitorización central en conjunción con otros procedimientos tales como la formación de los investigadores y reuniones con ellos, y una extensiva guía escrita pueden asegurar un desarrollo adecuado del ensayo de acuerdo con la BPC. El muestreo estadístico controlado puede ser un método aceptable para seleccionar los datos que serán verificados.

#### 5.18.4 Responsabilidades del Monitor

El monitor, de acuerdo con los requerimientos del promotor, debe asegurarse de que el ensayo se realiza y se documenta adecuadamente llevando a cabo las siguientes actividades, cuando sean relevantes y necesarias para el ensayo y el lugar del ensayo:

(a) Actuar como la principal vía de comunicación entre el promotor y el investigador.

(b) Verificar que el investigador tiene las cualificaciones y recursos adecuados (ver 4.1, 4.2, 5.6) y que siguen siendo adecuados mientras dura el ensayo. Verificar que las facilidades, incluyendo laboratorios, equipamiento y personal son adecuadas para la realización correcta y segura del ensayo y que siguen siendo adecuadas mientras dura el ensayo.

(c) Verificar para el producto en investigación:

(1) Que los tiempos de almacenamiento son aceptables y que los suministros son suficientes durante el ensayo.

(2) Que el producto en investigación es suministrado sólo a los sujetos seleccionados y a las dosis especificadas en el protocolo.

(3) Que a los sujetos se les proporcionan las instrucciones necesarias para el uso adecuado, manejo, almacenamiento y devolución del producto en investigación.

(4) Que la recepción, uso y devolución del producto en investigación en los locales del ensayo están adecuadamente controlados y documentados.

(5) Que la disposición del producto en investigación no utilizado en los centros del ensayo cumple con los requisitos reguladores pertinentes y está de acuerdo con el promotor.

(d) Verificar que el investigador sigue el protocolo aprobado y todas las enmiendas aprobadas, si las hubiere.

(e) Verificar que el escrito de consentimiento informado fue obtenido de cada sujeto antes de la participación en el ensayo.

(f) Asegurar que el investigador recibe el Manual del Investigador actualizado, todos los documentos y todo el material necesario para que el ensayo se realice adecuadamente y de acuerdo con los requisitos reguladores pertinentes.

(g) Asegurar que el investigador y su personal están adecuadamente informados del ensayo.

(h) Verificar que el investigador y su personal realizan las funciones específicas del ensayo de acuerdo con el protocolo y con cualquier otro acuerdo escrito entre el promotor y el investigador/institución y que no tiene delegadas estas funciones en individuos no autorizados.

(i) Verificar que el investigador incluye sólo sujetos que cumplan los criterios de inclusión.

(j) Informar de la tasa de reclutamiento.

(k) Verificar que se guardan los documentos originales y otros registros relacionados con el ensayo, que son fidedignos e íntegros y que están actualizados.

(l) Verificar que el investigador facilita todos los informes, notificaciones y formularios solicitados y que todos estos documentos

son exactos e íntegros, están entregados en el plazo adecuado, son legibles, están fechados e identifican el ensayo.

(m) Comprobar la fiabilidad e integridad de las anotaciones hechas en el CRD contrastándolas con los documentos originales y con cualquier otro registro relacionado con el ensayo. El monitor debe verificar específicamente que:

(1) Los datos requeridos por el protocolo son anotados con exactitud en el CRD y son consistentes con los documentos originales.

(2) Cualquier modificación en la dosis y/o terapia está documentada adecuadamente para cada uno de los sujetos del ensayo.

(3) Los acontecimientos adversos, medicaciones concomitantes y enfermedades intercurrentes están anotados, de acuerdo con el protocolo en el CRD.

(4) Las visitas, pruebas y exámenes que no se han realizado constan claramente como tales en los CRDs.

(5) Todos los abandonos y retiradas de los sujetos incluidos en el ensayo constan y son explicados en los CRDs.

(n) Informar al investigador de cualquier error, omisión o ilegibilidad en las anotaciones del CRD. El monitor debe asegurarse de que se han hecho las correcciones apropiadas y que constan la fecha, explicación (si es necesario) e iniciales del investigador o de un miembro del personal del ensayo que esté autorizado por el investigador para cambiar el CRD inicial. Esta autorización debe estar documentada.

(o) Determinar si todos los acontecimientos adversos se comunican adecuadamente y en los períodos de tiempo requeridos por la BPC, el protocolo, el CIR/CEI, el promotor y los requisitos reguladores pertinentes.

(p) Determinar si el investigador guarda los documentos esenciales (ver 8. Documentos Esenciales para la Realización de un Ensayo Clínico).

(q) Comunicar al investigador las desviaciones del protocolo, PNTs, BPC y requisitos reguladores pertinentes y emprender las acciones apropiadas para prevenir la reaparición de las desviaciones detectadas.

#### 5.18.5 Procedimientos de Monitorización

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

#### 5.18.6 Informe de la Monitorización

(a) El monitor debe presentar un informe escrito al promotor después de cada visita al lugar del ensayo o después de cada comunicación relacionada con el ensayo.

(b) Los informes deben incluir la fecha, el lugar, el nombre del monitor y el nombre del investigador u otro individuo con el que se contacte.

(c) Los informes deben incluir un resumen de aquello que ha revisado el monitor y de los hallazgos/hechos significativos, desviaciones o deficiencias, conclusiones, acciones emprendidas o a ser emprendidas y/o acciones recomendadas para asegurar el cumplimiento.

(d) La revisión y seguimiento del informe de monitorización por parte del promotor, debe estar documentada por el representante designado por éste .

#### 5.19 Auditoría

Cuando el promotor realiza una auditoría, como garantía de calidad, debe considerar:

##### 5.19.1 Propósito

El propósito de una auditoría realizada por el promotor, la cual es independiente de una monitorización de rutina y de las funciones de control de calidad, debe evaluar la realización de un ensayo y el cumplimiento del protocolo, PNTs, BPC y requisitos reguladores pertinentes.

##### 5.19.2 Selección y Cualificación de los Auditores

(a) Para realizar la auditoría, el promotor debe seleccionar individuos que sean independientes de los sistemas/ensayos clínicos.

(b) El promotor debe asegurarse de que los auditores estén cualificados por formación y experiencia, para realizar la auditoría adecuadamente. Las cualificaciones de un auditor deben estar documentadas.

### .19.3 Procedimientos de Auditoría

(a) El promotor debe asegurarse de que la auditoría de los ensayos/sistemas clínicos se realiza de acuerdo con sus procedimientos escritos sobre cómo auditar, dónde auditar, la frecuencia de las auditorías y la forma y contenido de los informes de auditoría.

(b) El plan de auditoría del promotor y los procedimientos para auditar un ensayo deben estar guiados por la importancia del ensayo en cuanto a datos a presentar a las autoridades reguladoras, el número de sujetos del ensayo, el tipo y la complejidad del ensayo, el nivel de riesgos para los sujetos del ensayo y cualquier problema que se identifique.

(c) Las observaciones y hallazgos del auditor deben documentarse.

(d) Para preservar la independencia y el valor de la función de auditoría, las autoridades reguladoras no deben pedir rutinariamente los informes de auditoría. Las autoridades reguladoras pueden solicitar el acceso a un informe de auditoría caso por caso cuando exista evidencia de un serio incumplimiento de la BPC o exista una demanda legal.

(e) Cuando sea requerido por la norma o ley pertinente, el promotor debe facilitar un certificado de auditoría.

### 5.20 Incumplimiento

5.20.1 El incumplimiento del protocolo, los PNTs, la BPC y/o los requisitos reguladores pertinentes por parte de un investigador/institución o por los miembros del personal del promotor debe conducir a una intervención rápida, por parte del promotor, para asegurar el cumplimiento.

5.20.2 Si la monitorización y/o la auditoría identifican un incumplimiento serio y/o persistente por parte de un investigador/institución, el promotor debe retirar al investigador/institución del ensayo. Cuando se retira al investigador/institución debido a incumplimiento, el promotor debe notificarlo rápidamente a las autoridades reguladoras.

### 5.21 Finalización Prematura o Suspensión de un Ensayo

Si el ensayo finaliza prematuramente o se suspende, el promotor debe informar rápidamente al investigador/institución y a las autoridades reguladoras de la finalización o suspensión y de la razón para ello.

El promotor o investigador/institución debe informar rápidamente al CIR/CEI y facilitarle la razón de la finalización o suspensión, tal y como especifiquen los requisitos reguladores pertinentes.

#### 5.22 Ensayo Clínico/Informes del Estudio

Tanto si se completa el ensayo como si finaliza prematuramente, el promotor debe asegurarse de que los informes del ensayo clínico se preparan y se facilitan a las autoridades reguladoras tal y como especifican los requisitos reguladores pertinentes. El promotor debe también asegurarse de que los informes de ensayos clínicos para solicitudes de comercialización cumplen las normas de la Guía ICH para la Estructura y Contenido de Informes de Estudios Clínicos (NOTA: Esta guía especifica que los informes abreviados pueden ser aceptables en ciertos casos).

#### 5.23 Ensayos Multicéntricos

Para los ensayos multicéntricos, el promotor debe asegurarse de que:

5.23.1 Todos los investigadores realizan el ensayo con estricto cumplimiento del protocolo acordado con el promotor y, si se requiere, con las autoridades reguladoras, así como con la opinión favorable/aprobación del CIR/CEI.

5.23.2 Los CRDs están diseñados para recoger los datos requeridos en todos los lugares en que se realiza el ensayo multicéntrico. Para aquellos investigadores que recogen datos adicionales, se deben facilitar CRDs complementarios que estén diseñados para recoger los datos adicionales.

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

5.23.4 Todos los investigadores reciben instrucciones sobre cómo seguir el protocolo, cómo evaluar los hallazgos clínicos y de laboratorio de manera uniforme y cómo completar los CRDs.

5.23.5 Se facilita la comunicación entre investigadores.

## 6. PROTOCOLO DEL ENSAYO CLINICO Y ENMIENDAS AL PROTOCOLO

El protocolo de un ensayo debe incluir, de forma general los siguientes puntos. Sin embargo, se puede facilitar información específica del lugar del ensayo en páginas separadas del protocolo o en un contrato separado y parte de la información enumerada a continuación puede estar contenida en otros documentos a los que haga referencia el protocolo, tales como el Manual del Investigador.

### 6.1 Información General

6.1.1 Título del protocolo, número de identificación del protocolo y fecha. Cualquier enmienda debe llevar también el número de enmienda y la fecha.

6.1.2 Nombre y dirección del promotor y monitor (si es diferente del promotor).

6.1.3 Nombre y título de la persona autorizada por el promotor para firmar el protocolo y las enmiendas al protocolo .

6.1.4 Nombre, título, dirección y número de teléfono de los expertos médicos (u odontólogos, cuando sea apropiado) del promotor del ensayo.

6.1.5 Nombre y título del investigador responsable de la realización del ensayo y la dirección y número de teléfono del lugar del ensayo.

6.1.6 Nombre, título, dirección y número de teléfono del médico cualificado (u odontólogo, si es pertinente) responsable de las decisiones médicas (u odontológicas) relacionadas con el lugar del ensayo (si no coincide con el investigador).

6.1.7 Nombre y dirección del laboratorio clínico y otros departamentos médicos y/o técnicos y/o instituciones implicadas en el ensayo.

## 6.2 Antecedentes

6.2.1 Nombre y descripción del producto en investigación.

6.2.2 Resumen de los hallazgos de estudios no clínicos que tengan potencialmente un significado clínico y de los de ensayos clínicos realizados que sean relevantes para el ensayo actual.

6.2.3 Resumen de los riesgos y beneficios potenciales y conocidos, si los hay, para sujetos humanos.

6.2.4 Descripción y justificación de la vía de administración, dosificación y períodos de tratamiento.

6.2.5 Notificación de que el ensayo será realizado de acuerdo con el protocolo, la BPC y los requisitos reguladores pertinentes.

6.2.6 Descripción de la población a ser estudiada.

6.2.7 Referencias de la literatura y datos que sean relevantes para el ensayo, y que faciliten antecedentes sobre el mismo.

## 6.3 Objetivos del Ensayo y Propósito

Una descripción detallada de los objetivos y del propósito del ensayo.

## 6.4 Diseño del Ensayo

La integridad científica del ensayo y la credibilidad de los datos obtenidos en el mismo dependen sustancialmente de su diseño. La descripción del diseño del ensayo debe incluir:

6.4.1 Descripción de las variables primarias y secundarias, si las hubiera, que se medirán durante el ensayo.

6.4.2 Una descripción del tipo/diseño del ensayo que se va a realizar (p.ej. doble ciego, controlado con placebo, paralelo) y un esquema del diseño del ensayo, procedimientos y fases.

6.4.3 Una descripción de las medidas tomadas para minimizar/evitar el sesgo, incluyendo:

(a) Randomización.

(b) Ciego.

6.4.4 Una descripción del tratamiento del ensayo y de la dosificación del producto en investigación. También incluye la descripción de la forma farmacéutica, empaquetado y etiquetado del producto en investigación.

6.4.5 Descripción de la secuencia y duración de todos los períodos del ensayo, incluyendo el seguimiento, si lo hubiera.

6.4.6 Una descripción de las reglas o criterios para detener alguna parte del ensayo, el ensayo completo o retirar a un sujeto del ensayo.

6.4.7 Procedimientos para el recuento del producto en investigación, incluyendo el placebo y el comparador, si lo hubiera.

6.4.8 Mantenimiento de los códigos de randomización y procedimientos para la apertura de los mismos.

6.4.9 La identificación de cualquier dato que deba ser recogido directamente en los CRDs y deba ser considerado dato original (cuando no exista registro escrito o electrónico previo de los datos).

## 6.5 Selección y Retirada de los Sujetos

6.5.1 Criterios de inclusión de los sujetos.

6.5.2 Criterios de exclusión de los sujetos.

6.5.3 Criterios y procedimientos de retirada de los sujetos (esto es, finalizar el tratamiento con un producto en investigación/tratamiento del ensayo) especificando:

(a) Cuándo y cómo se retiraron los sujetos del ensayo/tratamiento con el producto en investigación.

(b) El tipo de datos que se recogerán de estos sujetos y el calendario de recogida.

(c) Si y cómo son reemplazados los sujetos.

(d) El seguimiento para los sujetos que abandonan el ensayo/tratamiento con el producto en investigación.

6.6 Tratamiento de los Sujetos

6.6.1 El tratamiento que se administrará, incluyendo el nombre de todos los productos, la dosificación, la vía/modo de administración y el período de tratamiento, incluyendo el período de seguimiento para los sujetos de cada rama del ensayo.

6.6.2 La medicación/tratamiento permitidos (incluyendo la medicación de rescate) y no permitidos antes y/o durante el ensayo.

6.6.3 Procedimientos para monitorizar el cumplimiento por parte del sujeto.

6.7 Evaluación de la Eficacia

6.7.1 Especificación de los parámetros de eficacia.

6.7.2 Métodos y calendario para la evaluar, recoger y analizar los parámetros de eficacia.

## 6.8 Evaluación de la Seguridad

6.8.1 Especificación de los parámetros de seguridad.

6.8.2 Métodos y calendario para evaluar, recoger y analizar los parámetros de seguridad.

6.8.3 Procedimientos para registrar y comunicar acontecimientos adversos y enfermedades intercurrentes y para facilitar informes sobre los mismos.

6.8.4 Tipo y duración del seguimiento de los sujetos después de los acontecimientos adversos.

## 6.9 Estadística

6.9.1 Descripción de los métodos estadísticos a ser empleados, incluyendo el calendario de cualquier análisis intermedio que se haya planeado.

6.9.2 Número previsto de sujetos que se incluirán. En ensayos multicéntricos, debe especificarse el número previsto de sujetos a incluir en cada lugar en que se realice el ensayo. Razones para la elección del tamaño de la muestra, incluyendo reflexiones (o cálculos) sobre el impacto del ensayo y la justificación clínica.

6.9.3 Nivel de significación que se va a usar.

6.9.4 Criterios para la finalización del ensayo.

6.9.5 Procedimientos para justificar los datos perdidos, inusuales y falsos.

6.9.6 Procedimientos para comunicar cualquier desviación del plan estadístico original (cualquier desviación del plan estadístico original debe ser descrito y justificado en el protocolo y/o en el informe final).

6.9.7 Selección de los sujetos que se incluirán en los análisis (p.ej., todos los sujetos randomizados, todos los sujetos tratados, todos los sujetos que cumplan los criterios de inclusión, sujetos evaluables).

#### 6.10 Acceso Directo a los Datos/Documentos Originales

El promotor debe especificar en el protocolo o en otro contrato escrito que el investigador/institución permitirá las monitorizaciones, auditorías, revisiones del CIR/CEI e inspecciones reguladoras relacionadas con el ensayo, facilitando el acceso directo a los documentos/datos originales.

#### 6.11 Control y Garantía de Calidad

#### 6.12 Ética

Descripción de las consideraciones éticas relacionadas con el ensayo.

#### 6.13 Manejo de los Datos y Mantenimiento de los Registros

#### 6.14 Financiación y Seguros

Financiación y seguros si no se contemplan en un contrato aparte.

#### 6.15 Política de Publicación

Política de publicaciones, si no se contempla en un contrato aparte.

## 6.16 Suplementos

(NOTA: Dado que el protocolo y el informe del estudio/ensayo clínico están estrechamente relacionados, se puede hallar información adicional relevante en la Guía ICH para la Estructura y Contenido de los Informes de Ensayos Clínicos).

## 7. MANUAL DEL INVESTIGADOR

### 7.1 Introducción

El Manual del Investigador (MI) es una recopilación de los datos clínicos y no clínicos sobre los productos en investigación que son relevantes para el estudio del producto en sujetos humanos. Su propósito es suministrar a los investigadores y a otros individuos implicados en el ensayo la información que facilite la comprensión y/o la base de muchos de los puntos claves establecidos en el protocolo, además de su cumplimiento, tales como dosis, intervalos entre dosis, métodos de administración y procedimientos de monitorización y seguridad.

El MI también facilita un mayor soporte para el manejo clínico de los sujetos del estudio durante el curso de un ensayo clínico. La información debe presentarse de forma concisa, simple, objetiva, equilibrada y no promocional, de modo que permita al clínico o potencial investigador comprenderla y hacer su propia y no sesgada evaluación de la relación riesgo-beneficio existente en el ensayo propuesto. Por esta razón, generalmente, en la edición del MI debe participar un médico cualificado, aunque los contenidos del MI deben ser aprobados por las disciplinas que generaron los datos descritos.

Esta guía indica la información mínima que debe incluirse en un MI y da orientaciones sobre su formato. Es previsible que varíe el tipo de información disponible y su extensión con el nivel de desarrollo del producto en investigación. Puede no ser necesario un MI extenso si el producto en investigación está comercializado y su farmacología es ampliamente comprendida por los médicos. Cuando lo permitan las autoridades reguladoras, un manual con la información básica del producto, un prospecto o un etiquetado pueden ser una alternativa apropiada, ya que incluyen una información detallada, actualizada y comprensible de todos los aspectos de un producto en investigación que pueden ser de importancia para el investigador. Si un producto

comercializado se está estudiando para un nuevo uso (o sea, una nueva indicación), se debe preparar un MI específico para este nuevo uso. El MI debe ser revisado, al menos, anualmente y cuando sea necesario según los procedimientos escritos del promotor. Puede ser conveniente una revisión más frecuente dependiendo de la fase de desarrollo y de la generación de nueva información relevante. Sin embargo, de acuerdo con la Buena Práctica Clínica, la nueva información relevante puede ser tan importante que deba comunicarse a los investigadores y posiblemente al CIR/CEI y/o autoridades reguladores antes de ser incluida en el MI revisado.

Generalmente, el promotor es el responsable de suministrar un MI actualizado a los investigadores y los investigadores son responsables de suministrar el MI actualizado al CIR/CEI responsable. En el caso de un ensayo en el que el promotor sea el investigador, él mismo deberá determinar si el fabricante dispone de un manual. Si el producto en investigación es suministrado por el promotor-investigador, entonces él debe facilitar la información necesaria al personal del ensayo. En los casos en que no sea práctico preparar un MI formal, el promotor-investigador debe incluir en el protocolo del ensayo, como sustituto, una sección que informe ampliamente sobre los antecedentes del producto y que contenga la información mínima actualizada descrita en esta guía.

## 7.2 Consideraciones generales

El MI debe incluir:

### 7.2.1 Página del Título

Ésta debe contener el nombre del promotor, la identidad de cada producto en investigación (esto es, número de investigación, nombre químico o genérico aprobado, y nombre comercial si está legalmente permitido y lo desea el promotor) y la fecha de la edición. Se sugiere también que conste el número de edición y una referencia al número y fecha de la edición que reemplaza. Se da un ejemplo en el Apéndice 1.

### 7.2.2 Declaración de Confidencialidad

El promotor puede incluir una declaración de confidencialidad, indicando al investigador/receptor que debe tratar el MI como un documento confidencial para la exclusiva información y uso por parte del equipo investigador y del CIR/CEI.

### 7.3 Contenido del Manual del Investigador

El MI debería contener las siguientes secciones, cada una con referencias a la literatura cuando sea adecuado:

#### 7.3.1 Tabla de Contenidos

En el Apéndice 2 se da un ejemplo de Tabla de Contenidos.

#### 7.3.2 Resumen

Debe constar un breve resumen (que no exceda de 2 páginas, preferiblemente) destacando la información física, química, farmacéutica, farmacológica, toxicológica, farmacocinética, metabólica y clínica significativa y disponible que sea relevante para la fase de desarrollo clínico del producto en investigación.

#### 7.3.3 Introducción

Debe existir una breve introducción que contenga el nombre químico del producto en investigación (así como el genérico y comercial cuando el producto esté aprobado), todos los componentes activos, la clase farmacológica del producto en investigación y la posición que se espera que ocupe en esta clase (p.ej. ventajas), la razón para realizar investigación con el producto y sus presuntas indicaciones profilácticas, terapéuticas y diagnósticas. Finalmente, la introducción debe indicar el método general a seguir en la evaluación del producto en investigación.

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

Se debe facilitar una descripción de las sustancias que contenga el producto en investigación (incluyendo su fórmula química y/o estructural) y un breve resumen de las propiedades físicas, químicas y farmacéuticas relevantes.

Con la finalidad de que se puedan tomar unas medidas de seguridad adecuadas durante el curso del ensayo, se debe facilitar una descripción de la formulación que se usará, incluyendo los excipientes, y se debe justificar si es clínicamente relevante. También se deben dar instrucciones sobre el almacenamiento y manejo de las formas farmacéuticas.

Se deben mencionar cualquier similitud estructural con otros compuestos conocidos.

#### 7.3.5 Estudios No Clínicos

##### Introducción

Se deben facilitar, en forma de resumen, los resultados de todos los estudios relevantes sobre farmacología no clínica, toxicología, farmacocinética y metabolismo del producto en investigación. Este resumen debe contener la metodología utilizada, los resultados, la relevancia de los hallazgos para la terapéutica investigada y los posibles efectos adversos o indeseables en humanos.

La información facilitada puede incluir los siguientes puntos, si se conocen o se dispone de ellos:

§ Especies estudiadas

§ Número y sexo de animales de cada grupo

§ Dosificación (p.ej. miligramos/kilogramos (mg/kg))

§ Intervalo entre 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:

1. Naturaleza y frecuencia de los efectos farmacológicos o tóxicos

2. Severidad o intensidad de los efectos farmacológicos o tóxicos
3. Tiempo transcurrido hasta el inicio de los efectos
4. Reversibilidad de los efectos
5. Duración de los efectos
6. Respuesta a la dosis

En la medida de lo posible, se deben utilizar listados/tablas para que la presentación sea lo más clara posible.

Las siguientes secciones deben discutir los hallazgos más importantes de estos estudios, incluyendo la dosis a la que aparecen los efectos observados, la relevancia para los humanos y cualquier aspecto que deba ser estudiado en humanos. Si es pertinente, se deben comparar los hallazgos en la misma especie animal sobre dosis efectivas y no tóxicas (esto es, se debe discutir el índice terapéutico). Se debe evaluar la relevancia de esta información para determinar la dosis propuesta en humanos. Cuando sea posible, las comparaciones deben hacerse en términos de niveles sangre/tejido más que en base a una relación mg/kg.

(a) Farmacología No Clínica

Se debe incluir un resumen de los aspectos farmacológicos del producto en investigación y, cuando sea apropiado, de metabolitos significativos estudiados en animales. Este resumen debe incorporar estudios que evalúen la actividad terapéutica potencial (p.ej., modelos de eficacia, unión a receptores y especificidad) así como aquellos que evalúen la seguridad (p.ej., estudios especiales que evalúen las acciones farmacológicas que difieran de los efectos terapéuticos pretendidos).

(b) Farmacocinética y Metabolismo del Producto en Animales

Se debe proporcionar un resumen de la farmacocinética, transformación biológica y disposición del producto en investigación en todas las especies estudiadas. La discusión de los hallazgos debe dirigirse a la absorción y a la biodisponibilidad local y sistémica del producto y sus metabolitos, así como a su relación con los hallazgos farmacológicos y toxicológicos en especies animales.

(c) Toxicología

Se debe exponer un resumen de los efectos toxicológicos hallados en estudios relevantes realizados en diferentes especies animales bajo los siguientes encabezados, cuando sea pertinente:

§ Dosis única

§ Dosis repetida

§ Carcinogénesis

§ Estudios especiales (p.ej., irritabilidad y sensibilización)

§ Toxicidad reproductiva

§ Genotoxicidad (mutagenicidad)

#### 7.3.6 Efectos en Humanos

##### Introducción

Se debe facilitar una amplia discusión de los efectos conocidos que tenga el producto en investigación en humanos, incluyendo información sobre farmacocinética, metabolismo, farmacodinámica, respuesta a la dosis, seguridad, eficacia y otras actividades farmacológicas. Cuando sea posible, se debe facilitar un resumen de cada ensayo clínico completado. También, se debe dar información sobre los resultados observados al usar el producto en investigación en circunstancias ajenas a los ensayos clínicos, tal como puede ser la experiencia obtenida durante la comercialización.

##### (a) Farmacocinética y Metabolismo del Producto en Humanos

Se debe presentar un resumen sobre la farmacocinética del producto en investigación, incluyendo lo siguiente, si es posible:

§ Farmacocinética (incluyendo metabolismo, absorción, unión a proteínas plasmáticas, distribución y eliminación).

§ Biodisponibilidad del producto en investigación (absoluta, cuando sea posible, y/o relativa) utilizando una dosificación de referencia.

§ Subgrupos de población (p.ej., género, edad y mala función de órganos).

§ Interacciones (p.ej., interacciones producto-producto e interacciones con alimentos).

§ Otros datos farmacocinéticos (p.ej., resultados de estudios de población realizados en ensayos clínicos).

#### (b) Eficacia y Seguridad

Se debe facilitar un resumen de los datos obtenidos en ensayos previos en humanos (voluntarios sanos y/o pacientes) respecto a la seguridad, farmacodinámica, eficacia y relación dosis-respuesta del producto en investigación (incluyendo los metabolitos, cuando proceda). Deben discutirse las implicaciones que conlleva esta información. En los casos en que se haya completado un número de ensayos clínicos, el uso de resúmenes de la eficacia y seguridad observadas por subgrupos e indicaciones, a través de múltiples ensayos, puede proporcionar una presentación clara de los datos. Los resúmenes en forma de tabla pueden ser útiles para exponer las reacciones adversas al fármaco observadas en todos los ensayos clínicos (incluyendo todas las indicaciones estudiadas). Deben discutirse las diferencias importantes que existan en la incidencia/patrones de reacciones adversas en las distintas indicaciones o subgrupos.

El MI debe facilitar una descripción de los posibles riesgos y de las reacciones adversas al fármaco en base a experiencias previas con el producto en investigación y con productos relacionados. También se deben describir las precauciones que se tomarán o la monitorización especial que se realizará como parte de la investigación del producto.

#### (c) Experiencia Comercial

El MI debe identificar los países donde ha sido comercializado o aprobado el producto en investigación. Debe reunirse cualquier información significativa surgida del uso comercial (p.ej., formulaciones, dosis, vías de administración y reacciones adversas al producto). El MI también debe identificar todos los países donde no fue registrada/aprobada la comercialización o fue retirada la comercialización/registro del producto en investigación.

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

Esta sección debe facilitar una discusión completa de los datos clínicos y no clínicos y debe resumir la información procedente de

varias fuentes sobre diferentes aspectos del producto en investigación, cuando sea posible. De este modo, el investigador puede tener una interpretación más informativa de los datos disponibles y una evaluación de las implicaciones que conlleva esta información para futuros ensayos.

Cuando sea apropiado, se deben discutir los informes publicados sobre productos relacionados. Esto podría ayudar al investigador a anticipar reacciones adversas a los fármacos, u otros problemas, en los ensayos clínicos.

El propósito general de esta sección es facilitar al investigador un conocimiento claro de los posibles riesgos y reacciones adversas, así como de las pruebas específicas, observaciones y precauciones que pueden ser necesarias en un ensayo clínico. Este conocimiento debe basarse en la información física, química, farmacéutica, farmacológica, toxicológica y clínica disponible sobre el producto en investigación. También se debe orientar al investigador clínico sobre el reconocimiento y tratamiento de las posibles sobredosis o reacciones adversas al fármaco, basándose en la experiencia previa en humanos y en la farmacología del producto en investigación.

**7.4 APENDICE 1 :**

PAGINA DEL TITULO (Ejemplo)

NOMBRE DEL PROMOTOR: -----

Producto: -----  
--

Número de Investigación: -----  
-----

Nombre: -----

Químico, Genérico (si está aprobado)

-----  
-----

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

MANUAL DEL INVESTIGADOR

Número de Edición: -----  
-----

Fecha de Edición: -----  
-----

Reemplaza a la Edición Previa Número: -----  
-----

Fecha: -----

## **7.5 APENDICE 2:**

### **INDICE DEL MANUAL DEL INVESTIGADOR (Ejemplo)**

- Declaración de confidencialidad (opcional)

- Página de Firmas (opcional)

? Tabla de Contenidos

??Resumen

? Introducción

? Propiedades Físicas, Químicas y Farmacéuticas

? Estudios No Clínicos

5.1 Farmacología No Clínica

5.2 Farmacocinética y Metabolismo del Producto en Animales

5.3 Toxicología

? Efectos en Humanos

6.1 Farmacocinética y Metabolismo del Producto en Humanos

6.2 Eficacia y Seguridad

6.3 Experiencia Comercial

? Resumen de los datos y Orientación para el Investigador

NB: Referencias sobre 1. Publicaciones

2. Informes

Estas referencias deberían encontrarse al final de cada capítulo.

Apéndices (si los hay)

## **8. DOCUMENTOS ESENCIALES PARA LA REALIZACION DE UN ENSAYO CLINICO**

### 8.1 Introducción

Los Documentos Esenciales son aquellos que individualmente y colectivamente permiten la evaluación del desarrollo de un ensayo y la calidad de los datos producidos. Estos documentos sirven para demostrar el cumplimiento del investigador, promotor y monitor con las normas de Buena Práctica Clínica y con todos los requisitos reguladores pertinentes.

Los Documentos Esenciales también sirven para otros propósitos importantes. La cumplimentación oportuna de los documentos esenciales por parte del investigador/institución y promotor puede ayudar mucho a que el investigador, promotor y monitor conduzcan el ensayo con éxito. Estos documentos son también los que auditan habitualmente los auditores independientes del promotor e inspeccionan las autoridades reguladoras como parte del proceso realizado para confirmar la validez del desarrollo del ensayo y la integridad de los datos recogidos.

A continuación aparece una lista mínima de documentos esenciales. Los diferentes documentos han sido agrupados en tres secciones de acuerdo con la fase del ensayo durante la cual serán normalmente generados: 1) antes de la fase clínica del ensayo, 2) durante el desarrollo clínico del ensayo, y 3) después de completar el ensayo. Se proporciona una descripción del propósito de cada documento y se especifica si debe ser archivado en los archivos del investigador/institución, en los del promotor o en ambos. Es aceptable combinar algunos de los documentos dado que los elementos individuales son rápidamente identificables.

Los archivos principales del ensayo deben constituirse al principio del ensayo, tanto en el local del investigador/institución como en la oficina del promotor. La liquidación final del ensayo sólo puede hacerse cuando el monitor haya revisado tanto los archivos del investigador/institución como los del promotor y haya confirmado que todos los documentos necesarios están en los archivos adecuados.

Alguno o todos los documentos indicados en esta guía pueden ser auditados por el auditor del promotor e inspeccionados por las autoridades reguladoras y deben estar disponibles para ello.

## 8.2 Antes de que se inicie la Fase Clínica del Ensayo

Durante esta fase de planificación deben generarse los siguientes documentos y deben guardarse en archivo antes de empezar formalmente el ensayo.