

CONSEJO INTERNACIONAL PARA LA ARMONIZACIÓN DE LOS REQUISITOS TÉCNICOS DE LOS PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS PARA USO HUMANO (ICH)

GUÍA ARMONIZADA DE ICH

ADDENDUM INTEGRADO A LA ICH E6 (R1):
DIRECTRICES PARA BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS
E6 (R2)

Versión actual del Paso 4
de fecha 9 de noviembre de 2016

E6 (R1)

Historia del documento

PRIMERA CODIFICACION	HISTORIA	FECHA	NUEVA CODIFICACION NOVIEMBRE 2005
E6	Aprobación por el Comité Directivo en el Paso 2 y publicación para consulta pública.	27 DE ABRIL 1995	E6
E6	Aprobación por el Comité Directivo en el Trámite 4 y recomendó su adopción a los tres órganos reguladores de la CIH.	1 DE MAYO 1996	E6

E6 (R1) Versión del Paso 4

E6	Aprobación por el Comité Directivo de la etapa posterior al Paso 4 correcciones editoriales.	10 JUNIO 1996	E6
----	--	---------------	----

Actual E6 (R2) Addendum Versión paso 4

CODIGO	HISTORIA	FECHA
E6(R2)	Adopción por los Miembros Reguladores de la Asamblea de la ICH en el Trámite 4. Addendum integrado al documento ICH E6 (R1). Los cambios se integran directamente en las siguientes secciones de la Guía matriz: Introducción, 1.63, 1.64, 1.65, 2.10, 2.13, 4.2.5, 4.2.6, 4.9.0, 5.0, 5.0.1, 5.0.2, 5.0.3, 5.0.4, 5.0.5, 5.0.6, 5.0.7, 5.2.2, 5.5.3 (a), 5.5.3 (b), 5.5.3 (h), 5.18.3, 5.18.6 (e), 5.18.7, 5.20.1, 8.1	9 noviembre 2016

Aviso legal: Este documento está protegido por derechos de autor y puede ser utilizado, reproducido, incorporado en otras obras, adaptado, modificado, traducido o distribuido bajo licencia pública siempre que se reconozca en todo momento el copyright de ICH en el documento. En caso de cualquier adaptación, modificación o traducción del documento, deberán adoptarse medidas razonables para etiquetar claramente, demarcar o identificar de otro modo que los cambios se hicieron o se basaron en el documento original. Debe evitarse cualquier impresión de que la adaptación, modificación o traducción del documento original sea aprobada o patrocinada por el ICH.

El documento se proporciona "tal cual" sin garantía de ningún tipo. En ningún caso la ICH o los autores del documento original serán responsables de cualquier reclamación, daños u otra responsabilidad derivada del uso del documento.

Los permisos mencionados anteriormente no se aplican a contenidos proporcionados por terceros. Por lo tanto, para los documentos en los que los derechos de autor se conceden a un tercero, se debe obtener el permiso de reproducción de este titular de los derechos de autor

GUÍA ARMONIZADA DE ICH
ADDENDUM INTEGRADO A LA ICH E6 (R1):
DIRECTRICES PARA BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS ICH
E6 (R2)

Guía de Consenso ICH

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCION.....	7
1. GLOSARIO.....	9
2. LOS PRINCIPIOS DE LA BPC ICH.....	15
3. COMITÉ DE EXAMEN INSTITUCIONAL / COMITÉ DE ÉTICA INDEPENDIENTE (CEI/ CEI).....	15
3.1. Responsabilidades.....	16
3.2. Composición, funciones y operaciones.....	16
3.3. Procedimientos.....	17
3.4. Documentos.....	18
4. INVESTIGADOR.....	18
4.1. Calificaciones y acuerdos del investigador.....	18
4.2. Recursos adecuados.....	18
4.3. Asistencia médica de sujetos de prueba.....	19
4.4. Comunicación con los CEI.....	19
4.5. Cumplimiento con el protocolo.....	19
4.6. Medicamentos de investigación.....	20
4.7. Procedimientos de aleatorización y desmascaramiento.....	20
4.8. Consentimiento informado de sujetos de ensayo.....	20
4.9. Registros e informes.....	23
4.10. Informes de seguimiento.....	23
4.11. Informes de seguridad.....	24
4.12. Finalización anticipada o suspensión de un ensayo.....	24
4.13. Informe(s) final(es) del investigador.....	24
5. PATROCINADOR.....	24
5.0 Gestión de Calidad.....	24
5.1. Control y garantía de la calidad.....	25
5.2. Organización por Contrato (OIC).....	26

5.3. Pericia Médica.....	26
5.4. Diseño del ensayo.....	26
5.5. Gestión de ensayos, manejo de datos y mantenimiento de registros.....	26
5.6. Selección del Investigador.....	28
5.7. Asignación de responsabilidades.....	28
5.8. Compensación a sujetos e investigadores.....	28
5.9. Financiamiento.....	28
5.10. Notificación / Presentación a la (s) Autoridad (es) Reguladora (s).....	28
5.11. Confirmación de revisión por CEISH.....	29
5.12. Información sobre el (los) producto (s) de investigación.....	29
5.13. Fabricación, embalaje, etiquetado y codificación de productos de investigación.....	29
5.14. Suministro y manejo de los productos de investigación.....	30
5.15. Acceso a registros.....	30
5.16. Información de seguridad.....	30
5.17. Reporte de Reacción Adversa a Medicamentos.....	30
5.18. Monitoreo.....	31
5.18.1. Propósito.....	31
5.18.2. Selección y calificaciones de los monitores.....	31
5.18.3. Alcance y naturaleza de la supervisión.....	31
5.18.4. Responsabilidades del Monitor.....	32
5.18.5. Procedimientos de monitoreo.....	33
5.18.6. Informe de Seguimiento.....	33
5.18.7. Plan de monitoreo.....	33
5.19. Auditoria.....	33
5.19.1. Propósito.....	34
5.19.2. Selección y Calificación de los Auditores.....	34
5.19.3. Procedimientos de auditoría.....	34
5.20. Incumplimiento.....	34
5.21. La terminación prematura o Suspensión de un Ensayo.....	34
5.22. Ensayos Clínicos / Informes de Estudio.....	34
5.23. Ensayo multicéntrico.....	34
6. PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO Y ENMIENDA (S) DEL PROTOCOLO.....	35
6.1. Información General.....	35
6.2. Justificación.....	35

6.3. Objetivos y propósito del ensayo.....	36
6.4. Diseño de ensayo.....	36
6.5. Selección y retiro de sujetos.....	36
6.6. Tratamiento de sujetos.....	36
6.7. Evaluación de la eficacia.....	36
6.8. Evaluación de la seguridad.....	36
6.9. Estadística.....	36
.10. Acceso directo a los datos / documentos de origen.....	37
6.11. Control de calidad y Garantía de calidad.....	38
6.12. Ética.....	38
6.13. Manejo de datos y mantenimiento de registros.....	38
6.14. Financiamiento y Seguros.....	38
6.15. Política de publicación.....	38
6.16. Suplementos.....	38
7. MANUAL DEL INVESTIGADOR.....	38
7.1. Introducción.....	38
7.2. Consideraciones generales.....	39
7.2.1. Página del título.....	39
7.2.2. Declaración de confidencialidad.....	39
7.3. Contenido del manual del investigador.....	39
7.3.1. Tabla de contenidos.....	39
7.3.2. Resumen.....	39
7.3.3. Introducción.....	39
7.3.4. Propiedades físicas, químicas y farmacéuticas y formulación.....	39
7.3.5. Estudios no clínicos.....	40
7.3.6. Efectos en humanos.....	41
7.3.7. Resumen de datos y guía para el investigador.....	41
7.4. Apéndice 1.....	42
7.5. Apéndice 2.....	42
8. DOCUMENTOS ESENCIALES PARA LA CONDUCTA DE UN ENSAYO CLÍNICO.....	42
8.1. Introducción.....	43
8.2. Antes de comenzar la fase clínica del ensayo.....	43
8.3. Durante la realización Clínica del ensayo.....	47
8.4. Después de la terminación o finalización del ensayo.....	50

NORMAS DE LA BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

Guía Tripartita armonizada de la ICH

1. INTRODUCCION

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

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

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

Se deberá seguir esta guía cuando se generen datos de ensayos clínicos que se pretendan presentar a las autoridades reguladoras¹.

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

Desde el desarrollo de la Guía ICH GCP, la escala, la complejidad y el costo de los ensayos clínicos han aumentado. Las evoluciones tecnológicas y los procesos de gestión de riesgos ofrecen nuevas oportunidades para aumentar la eficiencia y centrarse en las actividades pertinentes. Cuando se preparó el texto original de ICH E6 (R1), los ensayos clínicos se realizaron en un proceso básicamente basado en papel. Los avances en el uso del registro y la presentación de datos electrónicos facilitan la aplicación de otros enfoques. Por ejemplo, el monitoreo centralizado puede ahora ofrecer una mayor ventaja, a una gama más amplia de ensayos de lo que se sugiere en el texto original. Por lo tanto, esta guía ha sido enmendada para fomentar la implementación de enfoques mejorados y más eficientes para el diseño, la conducción, la supervisión, el registro y la presentación de informes de ensayos clínicos, al mismo tiempo que garantiza la protección del sujeto humano y la fiabilidad de los resultados de los ensayos. También se han actualizado las normas relativas a los registros electrónicos y los documentos esenciales destinados a aumentar la calidad y la eficacia de los ensayos clínicos. Esta guía debe leerse conjuntamente con otras guías de ICH relevantes para la realización de ensayos clínicos (por ejemplo, E2A (gestión de datos clínicos de seguridad), E3 (estudios clínicos), E7 (poblaciones geriátricas), E8 (consideraciones generales para ensayos clínicos), E9 (principios estadísticos) y E11 (poblaciones pediátricas), Este addendum integrado de la Directriz del GCP de ICH proporciona un estándar unificado para la Unión Europea, Japón, Estados Unidos, Canadá y Suiza para facilitar la aceptación mutua de datos de ensayos clínicos por las autoridades reguladoras en estas jurisdicciones. En caso de cualquier conflicto entre el texto E6 (R1) y el texto de la adición E6 (R2), el texto del apéndice E6 (R2) debería tener prioridad.

1.- GLOSARIO

A continuación se indicarán los términos por orden alfabético para facilitar su localización, indicando entre paréntesis el lugar que ocupa en la versión en inglés para facilitar la comparación de ambas versiones.

1.1 Acceso Directo (1.21)

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

1.2 Acontecimiento Adverso (AA) (1.2)

Cualquier incidencia perjudicial para la salud que se presente en un paciente o sujeto de una investigación clínica al que se ha administrado un medicamento, aunque no tenga necesariamente una relación causal con dicho tratamiento. Un acontecimiento adverso (AA) puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un medicamento (en investigación), esté o no relacionado con el medicamento (en investigación). Véase la guía E2A de la ICH para la Gestión de Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Normas para Informes Expeditivos.

1.3 Acontecimiento Adverso Grave o Reacción Adversa Grave al Medicamento (1.50)

Cualquier acontecimiento adverso o reacción adversa que a cualquier dosis:

- Produzca la muerte del paciente.
- Amenace la vida del sujeto.
- Haga necesaria la hospitalización del sujeto o la prolongación de ésta.
- Produzca invalidez o incapacidad permanente o importante.
- Dé lugar a una anomalía o malformación congénita.

Véase la guía E2A de la ICH para la Gestión de Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Normas para Informes Expeditivos.

1.4 Aleatorización (1.48)

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

1.5 “Seguimiento de auditoría” (1.9)

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

1.6 Auditoria (1.6)

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

1.7 Autoridades reguladoras (1.49)

Organismos que tienen el poder de legislar. En la guía de la BPC de la ICH, la expresión Autoridades reguladoras incluye a las autoridades que revisan los datos clínicos presentados y aquéllas que realizan las inspecciones (véase 1.40). En ocasiones, estos organismos pueden ser denominados también autoridades competentes.

1.8 Bienestar (de los sujetos en un ensayo) (1.62)

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

1.9 Buena Práctica Clínica (BPC) (1.24)

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

1.10 Centro del Ensayo (1.59)

Lugar donde se realizan las actividades relacionadas con el ensayo.

1.11 Certificado de Auditoría (1.7)

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

1.12 Ciego/Enmascaramiento (1.10)

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

1.13 Código de Identificación del Sujeto (1.58)

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

1.14 Comité Coordinador (1.18)

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

1.15 Comité Ético de Investigación Clínica³ (CEIC) (1.27, 1.31)

Organismo independiente constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, encargado de velar por la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos que participan en un ensayo clínico, y de proporcionar una garantía pública al respecto mediante, entre otras, la evaluación y emisión de un dictamen referente al protocolo del ensayo, la idoneidad del investigador, la adecuación de las instalaciones, así como los métodos y materiales que serán utilizados para obtener y documentar el consentimiento informado de los sujetos del ensayo. La situación legal, composición, funciones, procedimientos y requisitos legales pueden variar en cada país, pero debe permitir que los Comités actúen de acuerdo con las normas de BPC descritas en este documento.

1.16 Comité Independiente de Monitorización de Datos (CIMD⁴) (Consejo de Monitorización de Datos y Seguridad, Comité de Monitorización, Comité de Monitorización de Datos) (1.25)

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

1.17 Comparador (Medicamento) (1.14)

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

1.18 Confidencialidad (1.16)

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

1.19 Consentimiento Informado (CI) (1.28)

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

1.20 Contrato (1.17)

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

1.21 Control de Calidad (QC)⁵ (1.47)

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

1.22 Cuaderno de Recogida de Datos (CRD)⁶, (1.11)

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

1.23 Cumplimiento (en relación a los ensayos) (1.15)

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

1.24 Datos fuente (1.51)

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

1.25 Dictamen (en relación con el Comité Ético de Investigación Clínica) (1.42)

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

1.26 Dictamen favorable (en relación con los Comités Éticos de Investigación Clínica) (1.5)

El informe favorable emitido por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) significa que el ensayo clínico ha sido revisado y puede ser realizado en una institución conforme a las normas establecidas por los CEIC, la institución, la Buena Práctica Clínica (BPC) y los requisitos legales pertinentes.

1.27 Documentación (1.22)

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

1.28 Documentos Esenciales (1.23)

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

1.29 Documentos Fuente (1.52)

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

1.30 Ensayo Multicéntrico (1.40)

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

1.31 Estudio No clínico (1.41)

Estudios biomédicos no realizados en seres humanos.

1.32 Estudio o Ensayo Clínico (1.12)

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

1.33 Garantía de Calidad (QA7) (1.46)

Todas aquellas actividades planificadas y sistematizadas que se establecen para asegurar que el ensayo se realiza y que los datos se generan, documentan (registran) y comunican conforme a la guía de la Buena Práctica Clínica (BPC) y la normativa pertinente.

1.34 Historia Clínica (1.43)

Véase documentos fuente.

1.35 Informe de la Auditoria (1.8)

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

1.36 Informe de Monitorización (1.39)

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

1.37 Informe del Estudio o Ensayo Clínico (1.13)

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

1.38 Informe Intermedio del Estudio/Ensayo Clínico (1.32)

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

1.39 Inspección (1.29)

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

1.40 Institución (sanitaria) (1.30)

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

1.41 Investigador (1.34)

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

1.42 Investigador colaborador (1.56)

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

1.43 Investigador Coordinador (1.19)

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

1.44 Investigador/Institución (1.35)

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

1.45 Manual del Investigador (MI) (1.36)

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

1.46 Medicamento en Investigación (1.33)

Forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los medicamentos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en

el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no aprobada o para obtener más información acerca de un uso autorizado.

1.47 Modificación del protocolo (1.3)

Véase protocolo modificación

1.48 Monitorización (1.38)

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

1.49 Organización de Investigación por Contrato (CRO)⁹ (1.20)

Persona u organización (comercial, académica u otra) 10 contratada por el promotor para realizar una o más de las funciones o deberes del promotor en relación con el ensayo.

1.50 Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) (1.55)

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

1.51 Promotor (1.53)

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

1.52 Promotor-Investigador (1.54)

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

1.53 Protocolo (1.44)

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

1.54 Protocolo Modificación (1.45)

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

1.55 Reacción Adversa a un medicamento (RAM) (1.1)

Durante la investigación clínica previa a la aprobación de un nuevo medicamento, o de una nueva indicación, especialmente cuando la dosis terapéutica no está establecida, se deberá considerar como reacción adversa cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada relacionada con el medicamento a cualquier dosis. La expresión “respuesta a un medicamento” significa que existe una posibilidad razonable de que exista una relación causal entre el acontecimiento adverso y el medicamento, es decir, que no se puede excluir dicha relación. En relación a los medicamentos comercializados: respuesta a un fármaco nociva y no intencionada y que tenga lugar con la dosis

habitualmente usada en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico, o el tratamiento de enfermedades o bien para la modificación de funciones fisiológicas Véase la guía E2A de la ICH para la Gestión de Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Normas para Informes Expeditivos.

1.56 Reacción Adversa Inesperada (1.60)

Reacción adversa cuya naturaleza o intensidad no se corresponde con la información disponible sobre el medicamento (p.e. Manual del Investigador para un medicamento en investigación no autorizado para su comercialización o la ficha técnica del medicamento en el caso de medicamento autorizado). Véase la guía E2A de la ICH para la Gestión de Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Normas para Informes Expeditivos)

1.57 Representante Legal (1.37)

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

1.58 Requisitos Legales Pertinentes (1.4)

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

1.59 Sujeto del Ensayo (1.57)

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

1.60 Sujetos Vulnerables (1.61)

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

1.61 Testigo Imparcial (1.26)

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

1.63 Copia certificada

Una copia (independientemente del tipo de soporte utilizado) del registro original que haya sido verificada (es decir, por una firma fechada o por generación a través de un proceso validado) para tener la misma información, incluyendo los datos que describen el contexto, el contenido y estructura, como el original

1.64 Plan de monitoreo

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

1.65 Validación de sistemas computarizados

Un proceso de establecer y documentar que los requisitos específicos de un sistema informático puede ser cumplido contantemente desde el diseño hasta el desmantelamiento del sistema o el cambio a un nuevo sistema. El método de

validación debe basarse en una evaluación del riesgo que tenga en cuenta el uso previsto del sistema y el potencial del sistema para afectar la protección del sujeto humano y la fiabilidad de los resultados del ensayo.

2. PRINCIPIOS DE BUENAS PRACTICAS CLINICAS DE LA ICH.

2.1. Los ensayos clínicos deben realizarse de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y que sean coherentes con la guía de la BPC y la legislación vigente.

2.2. Antes de iniciar un ensayo, deberán considerarse los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con el beneficio esperado, tanto para el sujeto individual del ensayo como para la sociedad. Un ensayo deberá iniciarse y continuarse únicamente en el caso de que los beneficios previstos justifiquen los riesgos.

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

2.4. La información clínica y no clínica disponible sobre un medicamento en investigación deberá ser suficiente para avalar el ensayo clínico propuesto.

2.5. Los ensayos clínicos deberán estar científicamente justificados y estar descritos en un protocolo claro y detallado.

2.6. El ensayo se deberá realizar de acuerdo con el protocolo que previamente ha recibido un dictamen favorable de un CEIC.

2.7. El cuidado médico que reciben los sujetos y las decisiones medicas tomadas en su nombre serán siempre responsabilidad de un medico cualificado o, en su caso, un odontólogo cualificado.

2.8. Cada individuo implicado en la realización de un ensayo deberá estar cualificado, por su titulación, formación y experiencia, para realizar sus tareas y responsabilidades respectivas.

2.9. Se deberá obtener el consentimiento informado, otorgado de forma libre, de cada sujeto antes de su participación en el ensayo clínico.

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

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

2.11. Se deberá proteger la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos respetando la privacidad y las normas de confidencialidad de acuerdo con los requisitos legislativos pertinentes.

2.12. Los medicamentos en investigación deberán fabricarse, manejarse y almacenarse de acuerdo con las Normas de Correcta Fabricación (NCF) pertinentes y se deberán utilizar de acuerdo con el protocolo aprobado.

2.13. Se implantaran sistemas con procedimientos que aseguren la calidad de cada aspecto del ensayo.

Los aspectos del ensayo que son esenciales para asegurar la protección del sujeto humano y la fiabilidad de los resultados de los ensayos deben ser el foco de estos sistemas.

3. COMITÉ ETICO DE INVESTIGACION CLINICA (CEICHS)

3.1 Responsabilidades

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

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

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

- Dictamen favorable,
- Modificaciones solicitadas antes del dictamen favorable,
- Dictamen desfavorable y
- Retirada o suspensión de cualquier dictamen favorable previo.

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

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

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

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

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

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

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

3.2 Composición Funciones y Actividades

3.2.1 El CEIC debe estar constituido por un número razonable de miembros que conjuntamente posean la cualificación y la experiencia necesaria para revisar y evaluar los aspectos científicos, médicos y éticos del ensayo propuesto. Se recomienda que el CEIC este integrado por 12:

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

Solo aquellos miembros del Comité que sean independientes del investigador y del promotor del ensayo podrán votar u opinar sobre temas relacionados con el ensayo. Debe guardarse el listado de los miembros del Comité con sus respectivas cualificaciones.

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

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

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

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

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

3.3 Procedimientos

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

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

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

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

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

3.3.5 Los casos en que se contemple, conforme a la legislación vigente, la revisión urgente y el dictamen favorable de cualquier modificación menor en los ensayos iniciados que tengan un dictamen favorable del CEIC

3.3.6 Se especificará que no deberá ser admitido ningún sujeto en un ensayo, antes de que el CEIC emita un dictamen favorable por escrito del ensayo.

3.3.7 Se especificará que no deberá realizarse ninguna desviación o modificación del protocolo sin un dictamen previo favorable por escrito del CEIC, salvo cuando sea necesario para proteger a los sujetos de cualquier riesgo inmediato o cuando el cambio afecte solo a aspectos logísticos o administrativos del ensayo (p.e. el cambio de monitor, el número de teléfono) (véase 4.5.2).

3.3.8 Se especificara que el investigador¹³ debera informar sin demora al CEIC de:

- a) Las desviaciones o modificaciones del protocolo realizadas para proteger a los sujetos de riesgos inmediatos (vease 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4)
- b) Las modificaciones que supongan un incremento del riesgo para los sujetos y/o afecten de forma significativa la realizacion del ensayo (vease 4.10.2)
- c) Todas las reacciones adversas al medicamento que sean graves e inesperadas.
- d) Cualquier información nueva que pueda afectar negativamente la seguridad de los sujetos o la realizacion del ensayo.

3.3.9 La garantía de que el Comité notificara rapidamente y por escrito al investigador¹⁴ y a la institución:

- a) Los dictámenes relacionados con el ensayo.
- b) La justificacion de sus dictámenes.
- c) Los procedimientos para apelar sus dictámenes.

3.4. Documentos

El Comité debera archivar todos los documentos relevantes (p.e. los PNT escritos, la lista de miembros, la lista de las ocupaciones y/o afiliaciones de los mismos, los documentos presentados, las actas de las reuniones y la correspondencia) durante un periodo de al menos 3 años despues de la finalizacion del ensayo y tenerlos a disposicion de las autoridades competentes. Los investigadores, los promotores o las autoridades competentes pueden solicitar al CEIC sus procedimientos de trabajo por escrito y la lista de sus miembros.

4. INVESTIGADOR

4.1 Cualificaciones y acuerdos del investigador

4.1.1 El investigador deberá estar cualificado por su titulación, formación y experiencia para responsabilizarse de la realización correcta del ensayo clínico y deberá cumplir todos los requisitos especificados en la legislación pertinente). Deberá justificar su cualificación mediante un currículum vitae actualizado así como la documentación pertinente que le solicite el promotor, el Comité o las autoridades competentes.

4.1.2 El investigador deberá conocer a fondo las propiedades de los medicamentos en investigación, tal como figuren en el protocolo, en el Manual del Investigador actualizado, en la información del medicamento y en otras fuentes de información proporcionadas por el promotor.

4.1.3 El investigador deberá conocer y ajustarse a la guía de BPC y a la normativa vigente.

4.1.4 El investigador y la institución deberán permitir al promotor la monitorización y la auditoria del ensayo clínico y a las autoridades competentes la realización de las inspecciones correspondientes.

4.1.5 El investigador deberá archivar el listado de las personas debidamente cualificadas en las que haya delegado obligaciones importantes relacionadas con el ensayo.

4.2 Recursos Apropriados

4.2.1 El investigador deberá ser capaz de demostrar (p.e. basándose en datos retrospectivos) su capacidad para reclutar el número requerido de sujetos adecuados, dentro del periodo de reclutamiento establecido.

4.2.2 El investigador deberá disponer de tiempo suficiente para realizar y completar correctamente el ensayo dentro del tiempo convenido.

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

4.2.4 El investigador deberá garantizar que todas las personas que participan en el ensayo están informadas correctamente del protocolo, los medicamentos en investigación y de sus tareas y obligaciones en relación con el ensayo.

4.2.5 El investigador es responsable de supervisar a cualquier individuo o parte a quien el investigador delega los deberes y funciones relacionados con el juicio llevados a cabo en el lugar del ensayo.

4.2.6 Si el investigador / institución retiene los servicios de cualquier persona o el investigador / institución debe garantizar que esta persona o parte esté calificada para desempeñar esas funciones y funciones relacionadas con el ensayo y debe implementar procedimientos para asegurar la integridad de las funciones y funciones relacionadas con el ensayo realizadas y cualquier información generada.

4.3 Asistencia Médica de los Sujetos del Ensayo

4.3.1 Un médico cualificado (o un odontólogo, cuando sea necesario), que sea el investigador principal o colaborador del ensayo, será el responsable de todas las decisiones médicas (u odontológicas) relacionadas con el mismo.

4.3.2 Durante y después de la participación de un sujeto en un ensayo el investigador/institución deberán asegurarse de que se le proporcione una asistencia médica adecuada ante cualquier acontecimiento adverso, incluyendo la alteración clínicamente importante de los valores de laboratorio, que esté relacionado con el ensayo. El investigador/institución deberá informar al sujeto cuando éste necesite asistencia médica para las enfermedades intercurrentes de las que el investigador tenga conocimiento.

4.3.3 Se recomienda que el investigador informe al médico de atención primaria de la participación del sujeto en el ensayo, siempre que éste tenga médico asignado y esté de acuerdo con que se le informe.

4.3.4 El sujeto no tiene obligación de justificar su decisión de retirarse prematuramente del ensayo, pero el investigador deberá hacer un esfuerzo razonable para averiguar la razón que le ha llevado a dejar el estudio, siempre y cuando se respeten los derechos del sujeto.

4.4 Comunicación con el CEIC

4.4.1 Antes de iniciar un ensayo, el investigador deberá obtener el dictamen favorable, por escrito y fechado, para el protocolo del ensayo, la hoja de información para el sujeto del consentimiento informado, las actualizaciones de este documento, los procedimientos de reclutamiento (p. e. anuncios publicitarios) y cualquier otra información escrita que les sea entregada a los sujetos.

4.4.2 Como parte de la solicitud escrita al CEIC, el investigador/institución deberá proporcionarle una copia actualizada del Manual del Investigador. Si el Manual del Investigador se modificará durante el ensayo, el investigador deberá entregar una copia revisada del Manual del Investigador al Comité.

4.4.3 Durante el ensayo el investigador 17 y 34 deberá proporcionar al CEIC todos los documentos que hayan sido modificados.

4.5 Cumplimiento del Protocolo

4.5.1 El investigador/institución deberá realizar el ensayo de acuerdo con el protocolo acordado con el promotor y, autorizado por la autoridad reguladora y que tiene el dictamen favorable del CEIC. El investigador deberá firmar el protocolo, o un contrato alternativo, para confirmar el acuerdo.

4.5.2 El investigador, no deberá realizar ninguna desviación ni modificación del protocolo sin el permiso del promotor y la revisión previa y dictamen favorable a la modificación, por escrito, del CEIC, salvo cuando sea necesario reducir un riesgo inminente para los sujetos del ensayo o cuando la modificación implique solamente aspectos logísticos o administrativos (p.ej. cambio de monitor, o del número de teléfono).

4.5.3 El investigador, o una persona designada por él, deberá documentar y explicar cualquier desviación del protocolo aprobado.

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

- a) al CEIC para su revisión y dictamen favorable.
- b) al promotor para su conformidad y
- c) a las autoridades competentes.

4.6 Medicamentos en Investigación

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

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

4.6.3 El investigador/institución y/o un farmacéutico u otro individuo apropiado, que haya sido designado por el investigador/institución, deberá mantener un registro del envío del medicamento al centro del ensayo, el inventario, el uso por parte de cada sujeto y la devolución al promotor o eliminación alternativa del preparado no utilizado. Estos registros deberán incluir la fecha, cantidad, número de lote/serie, fecha de caducidad (cuando proceda) y código asignado al medicamento en investigación y a los sujetos del ensayo. Los investigadores deberán mantener registros que documenten correctamente que a los sujetos se les suministraron las dosis especificadas en el protocolo y que los datos cuadren con los medicamentos en investigación recibidos del promotor.

4.6.4 Los medicamentos en investigación deberán almacenarse según especifique el promotor (véase 5.13.2 y 5.14.3) y conforme a la legislación vigente.

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

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

4.7 Procedimientos de Aleatorización y Desenmascaramiento

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

4.8 Consentimiento Informado de los Sujetos del Ensayo

4.8.1 En la obtención y documentación del consentimiento informado, el investigador debe cumplir la legislación pertinente, las normas de BPC y los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki. Antes del inicio

del ensayo, el investigador deberá tener el dictamen favorable por escrito del CEIC del documento de consentimiento informado y de cualquier otra información escrita que se entregue a los sujetos.

4.8.2 Deberá modificarse el documento del consentimiento así como toda información escrita que se entregue a los sujetos, cuantas veces se disponga de nueva información que pueda ser relevante para el consentimiento del sujeto. Cualquier documento de consentimiento informado e información escrita que hayan sido modificadas deberán recibir el dictamen favorable del CEIC antes de su utilización. Se deberá informar al sujeto o al representante legal del sujeto de manera oportuna si se dispone de nueva información que pueda modificar la decisión del sujeto de seguir participando en el ensayo. La comunicación de esta información deberá estar documentada.

4.8.3 Ni el investigador ni el personal del ensayo deberán coaccionar o influir indebidamente al sujeto para que participe o continúe su participación en un ensayo.

4.8.4 La información oral y escrita referente al ensayo, incluyendo la hoja de información al sujeto, no deberá contener ningún tipo de lenguaje que lleve al sujeto o al representante legal del sujeto a renunciar o a parecer que renuncia a cualquier derecho legal, o que libere o parezca liberar al investigador, a la institución, al promotor o a su personal de sus obligaciones en el caso de negligencia.

4.8.5 El investigador o una persona designada por él, deberá informar de forma completa al sujeto o, si el sujeto es incapaz de proporcionar el consentimiento informado, a su representante legal, de todos los aspectos pertinentes del ensayo, incluyendo la información escrita y el dictamen favorable del CEIC.

4.8.6 El lenguaje utilizado en la información oral y escrita sobre el ensayo, incluyendo la hoja de información al sujeto, no deberá ser técnico sino práctico y deberá poder ser entendido por el sujeto o su representante legal y el testigo imparcial, cuando proceda.

4.8.7 Antes de obtener el consentimiento informado, el investigador o la persona designada por él, deberá dar al sujeto o a su representante legal oportunidad y tiempo suficiente para preguntar acerca de los detalles del ensayo y para decidir si quiere participar o no en el ensayo. Deberá responder de forma satisfactoria para el sujeto o su representante legal a todas las preguntas sobre el ensayo.

4.8.8 Antes de la participación del sujeto en el ensayo, deberá firmarse y fecharse el documento del consentimiento informado por el sujeto o su representante legal y por la persona que les informó.

4.8.9 Si el sujeto o su representante legal no saben leer, un testigo imparcial deberá estar presente durante la información del consentimiento informado. Después de que el documento del consentimiento y cualquier otra información escrita le sea proporcionada, leída y explicada al sujeto o a su representante legal y después de que el sujeto o el representante legal del sujeto otorgue su consentimiento oral a la participación del sujeto en el ensayo y, si es capaz de hacerlo, haya firmado y fechado personalmente el consentimiento informado, el testigo deberá firmar y fechar también el consentimiento informado. Al firmar el consentimiento el testigo ratifica que la información contenida en el mismo y toda la información escrita fue fielmente explicada y aparentemente entendida por el sujeto o su representante legal y que el consentimiento fue libremente dado por el sujeto o su representante legal.

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

- a) Que el ensayo representa una investigación.
- b) El propósito del ensayo.
- c) Los tratamientos del ensayo y la probabilidad de asignación aleatoria para cada tratamiento.
- d) Los procedimientos a seguir en el ensayo, incluyendo todos los procedimientos invasivos.
- e) Las responsabilidades del sujeto.
- f) Aquellos aspectos del ensayo que son experimentales.
- g) Los riesgos o inconveniencias razonablemente previsibles para el sujeto y, en su caso, para el embrión, feto o lactante.

- h) Los beneficios razonablemente esperados. Se deberá informar claramente al sujeto en aquellos casos en que no se pretende ningún beneficio clínico específico para él.
- i) Los procedimientos o tratamientos alternativos disponibles para el sujeto y sus posibles beneficios y riesgos más importantes.
- j) La indemnización y/o tratamiento disponible para el sujeto en caso de cualquier perjuicio relacionado con el ensayo.
- k) El prorrateo previsto de pago, si lo hay, al sujeto por su participación en el ensayo.
- l) Los gastos previsible, si los hay, al sujeto por su participación en el ensayo.
- m) Que la participación del sujeto en el ensayo es voluntaria y que el sujeto puede negarse a participar o retirarse del ensayo en cualquier momento, sin ninguna penalización ni pérdida de los beneficios a los que hubiese tenido derecho de otro modo.
- n) Que los monitores, auditores, CEIC, y las autoridades competentes tendrán acceso directo a la historia clínica original del sujeto para la verificación de los procedimientos y/o datos del ensayo clínico, sin violar la confidencialidad del sujeto, dentro de lo permitido por la normativa pertinente y que, al firmar el consentimiento informado, el sujeto o su representante legal están autorizando el acceso a estos datos.
- o) Que los registros que identifican al sujeto serán confidenciales y, según lo permitido por las leyes y/o regulaciones pertinentes, no estarán a disposición pública. Si se publican los resultados del ensayo, la identidad del sujeto será confidencial.
- p) Que se informará al sujeto o al representante legal del sujeto en todo momento si se dispone de nueva información que pueda modificar su decisión de continuar en el ensayo.
- q) Las personas de contacto para obtener información adicional del ensayo y de los derechos de los sujetos participantes, y con quien contactar en caso de lesiones relacionadas con el mismo.
- r) Las circunstancias y/o razones previsible bajo las cuales puede finalizar la participación del sujeto en el ensayo.
- s) La duración esperada de la participación del sujeto en el ensayo.
- t) El número aproximado de sujetos implicados en el ensayo.

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

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

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

4.8.14 Los ensayos sin beneficio terapéutico pueden realizarse en sujetos con el consentimiento de un representante legal siempre que se cumplan las siguientes condiciones:

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

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

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

4.9 Registros e informes

4.9.0 El investigador / institución debe mantener documentos de origen adecuados y precisos y registros de prueba que incluyan todas las observaciones pertinentes sobre cada uno de los sujetos del ensayo del sitio. Los datos de origen deben ser atribuibles, legibles, contemporáneos, originales, precisos y completos. Los cambios en los datos de origen deben ser trazables, no deben oscurecer la entrada original y deben ser explicados si es necesario (por ejemplo, a través de una pista de auditoría)

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

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

4.9.3 Cualquier modificación o corrección de los datos del CRD deberá ser fechado, firmado con las iniciales y explicado (si es necesario) y no deberá ocultar los datos originales (es decir, se deberá mantener una “auditoría de seguimiento”). Esto es aplicable tanto a los cambios o las correcciones en papel como en soporte electrónico (véase 5.18.4 (n)). Los promotores facilitarán a los investigadores y a los representantes designados por los investigadores, una guía sobre cómo hacer tales correcciones. Los promotores deberán tener procedimientos escritos que garanticen que los cambios o las correcciones realizados en los CRD por los representantes designados por el promotor están documentados, son necesarios y están confirmados por el investigador. El investigador deberá conservar los registros de los cambios y las correcciones.

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

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

4.9.6 Los aspectos financieros del ensayo deberán estar documentados en un acuerdo entre el promotor, el investigador/institución.

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

4.10 Informes de seguimiento

4.10.1 El investigador presentará al CEIC un resumen escrito de la situación del ensayo, anualmente, o con mayor frecuencia si así se le requiere.

4.10.2 El investigador facilitará puntualmente informes escritos al promotor, CEIC (véase 3.3.8) y, cuando proceda, a la institución acerca de cualquier cambio que afecte significativamente la realización del ensayo o incremente el riesgo para los sujetos.

4.11 Informes de seguridad

4.11.1 Se deberá informar inmediatamente al promotor de todos los acontecimientos adversos graves con excepción de aquellos que el protocolo u otro documento (p.e. Manual del Investigador) indique expresamente que no necesitan una notificación inmediata. La notificación inmediata deberá ir seguida de puntuales informes escritos detallados. El informe inmediato y de seguimiento deberá identificar a los sujetos mediante un código único asignado al sujeto del ensayo y no por el nombre del sujeto, sus números de identificación personal o su dirección. El investigador deberá ajustarse también a la normativa legal referente a notificación de las reacciones adversas graves e inesperadas, a las autoridades pertinentes y al CEIC23.

4.11.2 Los acontecimientos adversos o las alteraciones de laboratorio identificadas en el protocolo como críticas para la evaluación de seguridad deberán ser comunicados al promotor de acuerdo con los requisitos establecidos y dentro de los periodos de tiempo especificados en el protocolo.

4.11.3 Cuando el investigador notifique un fallecimiento, deberá facilitar al promotor y al CEIC toda la información complementaria que le soliciten (p. e. el informe de la autopsia y los últimos informes médicos) 24.

4.12 Finalización anticipada o Suspensión de un Ensayo

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

4.12.1 Si el investigador finaliza o suspende un ensayo sin el acuerdo previo del promotor, deberá informar puntualmente a la institución, y el investigador/institución informará de este hecho rápidamente al promotor y al CEIC y les facilitará una justificación, por escrito, de la causa de dicha finalización o suspensión.

4.12.2 Si el promotor finaliza o suspende un ensayo (véase 5.21), el investigador deberá informar a la institución donde éste se realiza y el investigador/institución deberán informar rápidamente al CEIC presentando una justificación escrita de las razones de la finalización o suspensión.

4.12.3 Si el Comité finaliza o retira el dictamen favorable de un ensayo (véase 3.1.2 y 3.3.9), el investigador informará a la institución y el investigador/institución informará de este hecho rápidamente al promotor y le facilitará una justificación escrita de la causa de dicha finalización o suspensión.

4.13 Informe Final del Investigador

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

5. PATROCINADOR

5.0 Gestión de la calidad.

El patrocinador debe implementar un sistema para administrar la calidad en todas las etapas del proceso de prueba. Los patrocinadores deben centrarse en las actividades de pruebas esenciales para garantizar la protección del sujeto humano y la fiabilidad de los resultados del ensayo. La gestión de la calidad incluye el diseño de protocolos eficaces de ensayos clínicos y herramientas y procedimientos para la recopilación y procesamiento de datos, así como la recopilación de información que es esencial para la toma de decisiones. Los métodos utilizados para asegurar y controlar la calidad del ensayo deben ser proporcionales a los riesgos inherentes al ensayo ya la importancia de la información recopilada. El

patrocinador debe asegurarse de que todos los aspectos del ensayo son operacionalmente factibles y debe evitar la complejidad innecesaria, los procedimientos y la recopilación de datos. Los protocolos, los formularios de informes de casos y otros documentos operacionales deben ser claros, concisos y consistentes.

El sistema de gestión de la calidad debe utilizar un enfoque basado en el riesgo como se describe a continuación:

5.0.1 Identificación crítica de procesos y datos.

Durante el desarrollo del protocolo, el patrocinador debe identificar aquellos procesos y datos que son críticas para asegurar la protección del sujeto humano y la fiabilidad de los resultados del ensayo.

5.0.2 Identificación del Riesgo

El patrocinador debe identificar los riesgos de los procesos y datos críticos. Los riesgos deben ser (por ejemplo, procedimientos operativos estándar, sistemas informáticos, personal) y el nivel de ensayo clínico (por ejemplo, diseño del ensayo, recopilación de datos, proceso de consentimiento informado).

5.0.3 Evaluación del riesgo.

El patrocinador debe evaluar los riesgos identificados, en contra de los controles de riesgo considerando:

a) La probabilidad de que se produzcan errores.

b) La medida en que tales errores sean detectables.

c) La repercusión de esos errores en la protección de los seres humanos y la fiabilidad del ensayo resultados.

5.0.4 Control de riesgos

El patrocinador debe decidir qué riesgos reducir y / o qué riesgos aceptar. El enfoque utilizado para reducir el riesgo a un nivel aceptable debería ser proporcional importancia del riesgo. Las actividades de reducción de riesgos pueden incorporarse al diseño e implementación de protocolos, planes de monitoreo, acuerdos entre las partes que definen funciones y responsabilidades, salvaguardias sistemáticas para asegurar el cumplimiento de procedimientos operativos estándar y capacitación en procesos y procedimientos.

Deben establecerse límites de tolerancia de calidad predefinidos, teniendo en cuenta las características médicas y estadísticas de las variables, así como el diseño estadístico del ensayo, para identificar problemas sistemáticos que puedan afectar la seguridad del sujeto o la fiabilidad de los resultados de los ensayos. La detección de desviaciones de los límites de tolerancia de calidad predefinidos debe desencadenar una evaluación para determinar si se necesita acción.

5.0.5 Comunicación de riesgos.

El patrocinador debe documentar las actividades de gestión de la calidad. El patrocinador debe comunicar actividades de gestión de la calidad a aquellos que están involucrados o afectados por tales actividades, para facilitar la revisión del riesgo y la mejora continua durante la ejecución del ensayo clínico.

5.0.6 Revisión del riesgo

El patrocinador debe revisar periódicamente las medidas de control de riesgos para determinar si las actividades de gestión de la calidad implementadas siguen siendo efectivas y pertinentes, teniendo en cuenta los conocimientos y la experiencia emergentes.

5.0.7 Informes de riesgos

El patrocinador debe describir el enfoque de gestión de calidad implementado en el ensayo y resumir las desviaciones importantes de los límites predefinidos de tolerancia a la calidad y las medidas correctivas adoptadas en el informe del estudio clínico (ICH E3, Sección 9.6).

5.1 Control y Garantía de Calidad.

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

5.1.2 El promotor es el responsable de llegar a un acuerdo con todas las partes implicadas que asegure el acceso directo (véase 1.2.1) a todos los centros del ensayo, a todos los datos/documentos originales y los informes necesarios para garantizar la monitorización y auditoría por parte del promotor y las inspecciones por parte de las autoridades nacionales y extranjeras.

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

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

5.2 Organización de Investigación por Contrato (OIC)

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

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

El patrocinador debe velar por la supervisión de las funciones y funciones relacionadas con el ensayo que se realicen en su nombre, incluidas las funciones y funciones relacionadas con el ensayo que sean subcontratadas a otra parte por los OIC contratados por el patrocinador.

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

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

5.3 Pericia Médica

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

5.4 Diseño del Ensayo

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

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

5.5 Dirección del Ensayo, Manejo de Datos y Preparación de Documentos

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

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

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

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

El patrocinador debe basar su enfoque en la validación de tales sistemas en una evaluación del riesgo que tenga en cuenta el uso previsto del sistema y el potencial del sistema para afectar la protección del sujeto humano y la fiabilidad de los resultados del ensayo.

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

Los PNT deben cubrir la instalación, instalación y uso del sistema. Los PNT deben describir validación del sistema y pruebas de funcionalidad, recopilación y manejo de datos, mantenimiento del sistema, medidas de seguridad del sistema, control de cambios, respaldo de datos, recuperación, planificación de contingencia y desmantelamiento. Las responsabilidades del patrocinador, del investigador y de otras partes con respecto al uso de estos sistemas informatizados deben ser claras, y los usuarios deben recibir capacitación en su uso.

(c) Garantizar que el diseño de los sistemas permite la modificación de datos de tal manera que estos cambios queden documentados y que los datos originales no sean eliminados (es decir, mantener un método de seguimiento retrospectivo “audit trail”, seguimiento retrospectivo de los datos “data trail”, o seguimiento retrospectivo de los cambios “edit trail”).

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

(e) Elaborar y actualizar una lista de las personas que están autorizadas a hacer cambios en los datos (véase 4.1.5 y 4.9.3)

(f) Crear copias de seguridad de los datos.

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

(h) Garantizar la integridad de los datos, incluidos los datos que describan el contexto, el contenido y la estructura. Esto es particularmente importante cuando se realizan cambios en los sistemas computarizados, como actualizaciones de software o migración de datos.

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

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

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

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

5.5.8 Si el promotor interrumpe el desarrollo clínico de un medicamento en investigación (es decir, para alguna o todas la indicaciones, vías de administración o forma farmacéutica) el promotor deberá mantener todos los documentos esenciales específicos del promotor durante por lo menos 2 años después de la interrupción formal o de acuerdo con la normativa vigente de cada país.

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

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

5.5.11 Se deberan conservar los documentos esenciales especificos del promotor hasta al menos dos anos despues de la ultima aprobacion de comercializacion en una region ICH, y hasta que no haya solicitudes de comercializacion pendientes ni en proyecto en una region ICH; o hasta que hayan pasado al menos 2 anos desde la interrupcion formal del desarrollo clinico del medicamento en investigacion. Sin embargo, se deberan guardar estos documentos durante un periodo de tiempo mayor si asi lo requieren los requisitos legales pertinentes o si lo necesita el promotor.

5.5.12 El promotor debera informar por escrito a cada investigador/institucion de la necesidad de guardar los documentos asi como la fecha a partir de la cual ya no sea necesario guardar por mas tiempo los documentos relacionados con el ensayo.

5.6 Seleccion del Investigador

5.6.1 El promotor es responsable de la seleccion de los investigadores y las instituciones. Cada investigador debera estar cualificado por su formacion y experiencia y debera tener los recursos adecuados (vease 4.1, 4.2) para realizar correctamente el ensayo para el que ha sido seleccionado. Si se va a utilizar un comite coordinador o investigadores coordinadores en un ensayo multicentrico, el promotor es responsable de la organizacion y seleccion de cada uno de ellos.

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

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

- (a) Realice el ensayo de acuerdo con la guia de BPC, los requisitos legales pertinentes (vease 4.1.3), el protocolo acordado con el promotor y contando con el dictamen favorable del CEIC (vease 4.5.1)28;
- (b) Cumpla con los procedimientos de registro y notificacion de datos;
- (c) Facilite la monitorizacion, auditoria e inspeccion del estudio (vease 4.1.4) y (d) Archive los documentos esenciales del ensayo hasta que el promotor le informe de que ya no es necesario archivarlos por mas tiempo (vease 4.9.4 y 5.5.12). El promotor y el investigador/institucion deberan firmar el protocolo, u otro documento, para confirmar este acuerdo.

5.7 Asignacion de las Responsabilidades y Funciones

Previamente al inicio del ensayo, el promotor debera definir, establecer y asignar todas las obligaciones y funciones relacionadas con el ensayo.

5.8 Indemnizacion a los Sujetos e Investigadores antes del inicio del estudio.

5.8.1 Si lo requiere la legislacion vigente²⁹, el promotor debera concertar un seguro o indemnizar (cobertura legal o financiera) al investigador/institucion³⁰, para cubrir las reclamaciones que sean consecuencia del ensayo clinico, excepto para aquellas que surjan por mala practica o negligencia.

5.8.2 En el caso de producirse danos relacionados con el ensayo, las polizas y procedimientos del promotor deberan cubrir los costes de tratamiento de los sujetos del ensayo, de acuerdo con la legislacion vigente³¹.

5.8.3 Cuando los sujetos del ensayo reciban una indemnizacion, el metodo y la forma de indemnizacion debera cumplir la legislacion vigente.

5.9 Financiacion

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

5.10 Notificacion/Solicitud a las Autoridades Regulatoras

Antes de iniciar el ensayo clinico, el promotor (o el promotor y el investigador si lo requiere la legislacion) debera enviar la solicitud de autorizacion del ensayo clinico a la autoridad reguladora para la revision, aceptacion y aprobacion necesaria (de acuerdo con la legislacion vigente) para iniciar el estudio. Todas las notificaciones o solicitudes deberan estar fechadas y contener suficiente informacion para identificar el protocolo.

5.11 Confirmacion de la evaluacion por el CEIC

5.11.1 El promotor debera obtener del investigador/institucion:

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

5.11.2 Si el CEIC condiciona su dictamen favorable a la modificacion en cualquier aspecto del ensayo, tales como modificaciones del protocolo, la hoja del consentimiento informado escrito y cualquier otra informacion escrita que sea facilitada a los sujetos y/u otros procedimientos, el promotor debera obtener del investigador/institucion³³ una copia de las modificaciones realizadas y la fecha en que el Comité emitió el dictamen favorable.

5.11.3 El promotor debera obtener del investigador/institucion³³ la documentacion y las fechas de los dictámenes favorables del Comité relacionadas con una nueva evaluacion o aprobacion, así como si se produjera la retirada o suspension del dictamen favorable.

5.12 Informacion sobre los Medicamentos en Investigacion

5.12.1 Cuando se planifican los ensayos, el promotor garantizara que existen datos de seguridad y eficacia, procedentes de estudios no clinicos y/o ensayos clinicos, suficientes para avalar su utilizacion en seres humanos por la via, a la dosis, para la duracion y en la poblacion que se indica en el estudio.

5.12.2 El promotor debera actualizar el Manual del Investigador a medida que disponga de nueva informacion relevante (vease 7. Manual del Investigador).

5.13 Fabricacion, Envasado, Etiquetado y Codificacion de los Medicamentos en Investigacion

5.13.1 El promotor debera asegurar que el medicamento en investigacion (incluyendo el comparador y placebo, si procede) tiene las características apropiadas para la fase de desarrollo del medicamento, es fabricado de acuerdo con las Normas de Correcta Fabricacion y esta codificado y etiquetado de manera que no se rompe el enmascaramiento, si lo hubiera. Además el etiquetado debera cumplir la legislacion pertinente.

5.13.2 El promotor debera determinar, para el medicamento en investigacion, la temperatura adecuada de almacenamiento, las condiciones de almacenamiento (p.e. proteccion de la luz), el tiempo de almacenamiento, las soluciones necesarias para la reconstitucion y procedimiento de la misma y los productos sanitarios necesarios para la infusion del medicamento si los hubiera. El promotor debera informar a todas las partes implicadas (p.e. monitores, investigadores, farmaceuticos, jefes de almacen) de estas particularidades.

5.13.3 El medicamento en investigacion se empaquetara adecuadamente para prevenir su contaminacion y deterioro durante el transporte y almacenamiento.

5.13.4 En los ensayos ciegos, el sistema de codificacion del medicamento en investigacion incluire un sistema de identificacion rapida en caso de urgencia medica, pero que no permita la apertura indetectable del ciego.

5.13.5 Si se hacen cambios relevantes en la formulacion del medicamento en investigacion o en el medicamento comparador durante el desarrollo clinico, antes de la utilizacion de la nueva formulacion en ensayos clinicos, se debera disponer de los resultados de cualquier estudio adicional con la nueva formulacion del medicamento (p.e. estabilidad, tasa de disolucion, biodisponibilidad) que sean necesarios para evaluar si estos cambios podrian alterar de forma significativa el perfil farmacocinetico del medicamento.

5.14 Suministro y Manejo del Medicamento en Investigación

5.14.1 El patrocinador es responsable de suministrar al investigador/institución el medicamento en investigación.

5.14.2 El patrocinador no deberá suministrar a un investigador/institución el medicamento en investigación hasta que el promotor obtenga toda la documentación necesaria (dictamen favorable del CEIC y autoridad reguladora³⁶).

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

5.14.4 El patrocinador deberá:

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

5.14.5 El promotor deberá:

- a) Tomar medidas oportunas que aseguren que el medicamento en investigación es estable durante el periodo de utilización en el ensayo.
- b) Conservar cantidades suficientes del medicamento en investigación que se utiliza en el ensayo para confirmar sus especificaciones, si es necesario, y mantener registros de los análisis y características de las muestras de los lotes. En la medida en que la estabilidad lo permita, las muestras deberán ser conservadas hasta que se completen los análisis de los datos del ensayo o como marque la normativa vigente³⁷, eligiendo, de los dos, el periodo más largo.

5.15 Acceso a los documentos

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

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

5.16 Información de Seguridad

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

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

5.17 Notificación de Reacciones Adversas Medicamentosas

5.17.1 El promotor debera notificar de forma expeditiva a todos los investigadores/instituciones implicados, a los CEIC cuando sea necesario y a las autoridades sanitarias los informes de todas las reacciones adversas al farmaco (RAM) que sean a la vez graves e inesperadas.

5.17.2 Tales informes deberan cumplir los requisitos legislativos pertinentes y con la guia E2A de la ICH para la Gestion de Datos de Seguridad Clinica: Definiciones y Normas para Informes Expeditivos)

5.17.3 El promotor debera presentar a las autoridades competentes todas las actualizaciones de seguridad y los informes periodicos, tal y como marquen los requisitos pertinentes³⁸.

5.18 Monitorizacion

5.18.1 Objetivos

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

- a) Los derechos y bienestar de los sujetos humanos estan protegidos.
-) Los datos obtenidos en el ensayo son exactos, completos y verificables con los documentos fuente.
- c) La realizacion del ensayo esta de acuerdo con el protocolo y las enmiendas aprobadas, con la BPC y con la normativa vigente.

5.18.2 Seleccion y cualificacion de los monitores

- a) Los monitores deberan ser nombrados por el promotor
- b) Los monitores deberan estar debidamente formados y tener el conocimiento y/o clinico necesario para monitorizar el ensayo adecuadamente. La cualificacion del monitor estara documentada.
- c) Los monitores deberan estar familiarizados con el medicamento en investigacion, el protocolo, la hoja de informacion escrita del consentimiento informado y cualquier otra informacion escrita que sea facilitada a los sujetos, los PNT del promotor, la BPC y la legislacion vigente.

5.18.3 Alcance y naturaleza de la monitorización

El patrocinador se asegurara que la monitorizacion de los ensayos sea adecuada. El promotor debera determinar el alcance y naturaleza apropiados de la monitorizacion. La determinacion del alcance y la naturaleza de la monitorizacion deberan basarse en consideraciones tales como el objetivo, proposito, diseno, complejidad, enmascaramiento, tamano y variables principales del ensayo. En general, es necesaria la monitorizacion en el lugar del ensayo antes, durante y tras la finalizacion del mismo. Sin embargo, en circunstancias excepcionales, el promotor puede determinar que la monitorizacion centralizada junto con otros procedimientos tales como la formacion de los investigadores y reuniones con ellos y una guia detallada por escrito, puedan garantizar la realizacion adecuada del ensayo de acuerdo con la BPC. La seleccion aleatoria puede ser un metodo aceptable para seleccionar los datos que van a ser verificados.

El patrocinador debe desarrollar un enfoque sistemático, priorizado, basado en el riesgo para el monitoreo de ensayos clínicos. La flexibilidad en el alcance y la naturaleza de la supervisión descrita en esta sección tiene por objeto permitir diversos enfoques que mejoren la eficacia y eficiencia de la supervisión. El patrocinador puede elegir el monitoreo in situ, una combinación de monitoreo in situ y centralizado o, cuando sea justificado, un monitoreo centralizado. El patrocinador debe documentar el fundamento de la estrategia de supervisión elegida (por ejemplo, en el plan de monitoreo).

El monitoreo in situ se realiza en los sitios donde se realiza el ensayo clínico. El monitoreo centralizado es una evaluación remota de la acumulación de datos, realizada de manera oportuna, apoyada por personas debidamente calificadas y capacitadas (por ejemplo, administradores de datos, bioestadísticos).

Los procesos de monitoreo centralizado proporcionan capacidades adicionales de complementar y reducir el alcance y l o la frecuencia de la supervisión in situ y ayudar distinguir entre datos fiables y datos potencialmente no fiables.

La revisión, que puede incluir análisis estadísticos, de la acumulación de datos la monitorización puede utilizarse para:

(a) identificar datos faltantes, datos inconsistentes, valores atípicos de datos, inesperada falta de variabilidad y desviaciones del protocolo.

(b) examinar tendencias de datos tales como el rango, la consistencia y la variabilidad de los datos dentro y entre los sitios.

(c) evaluar los errores sistemáticos o significativos en la recopilación de datos y la presentación de informes en un sitio o en los distintos lugares; o manipulación de datos potenciales o problemas de integridad de datos.

(d) analizar las características del sitio y las métricas de rendimiento.

(e) seleccionar sitios y los procesos para el monitoreo en el sitio.

5.18.4 Responsabilidades del monitor

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

a) Actuar como el principal interlocutor entre el promotor y el investigador.

b) Verificar que el investigador reúne la cualificación y recursos adecuados (vease 4.1, 4.2 y 5.6) a lo largo del ensayo. Además, verificar que las instalaciones, incluyendo laboratorios, equipamiento y personal son adecuados para la realización segura y correcta del ensayo a lo largo del ensayo.

c) Verificar para el medicamento en investigación:

(i) Que el tiempo y las condiciones de almacenamiento son aceptables y que los suministros son suficientes durante el ensayo.

(ii) Que el medicamento en investigación solamente se suministra a los sujetos seleccionados para recibirlo y a las dosis especificadas en el protocolo.

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

(iv) Que la recepción, utilización y devolución del medicamento en investigación en los centros de investigación este adecuadamente controlada y documentada.

(v) Que el destino del medicamento en investigación no utilizado en los centros del ensayo cumple con los requisitos legales pertinentes y sigue los procedimientos del promotor.

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

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

f) Garantizar que el investigador recibe el Manual del Investigador actualizado, todos los documentos y todos los suministros necesarios del ensayo para que lo realice de forma adecuada y de acuerdo con los requisitos legales pertinentes.

g) Garantizar que el investigador y su personal del ensayo están correctamente informados acerca del ensayo.

h) Verificar que el investigador y su personal del ensayo realizan las funciones específicas del ensayo de acuerdo con el protocolo y cualquier otro acuerdo escrito entre el promotor y el investigador/institución, y que no han delegado estas funciones a personas no autorizadas.

i) Verificar que el investigador recluta solamente a sujetos que cumplen los criterios de selección.

j) Notificar la velocidad de reclutamiento de los sujetos.

k) Verificar que los documentos fuente y los demás registros del ensayo son precisos, completos, actualizados y están correctamente archivados.

l) Verificar que el investigador realiza todos los informes, notificaciones, peticiones y solicitudes, y que estos documentos son exactos, completos, legibles, están dentro del plazo de tiempo estipulado, están fechados e identifican al ensayo.

m) Verificar la exactitud e integridad de los datos incluidos en el CRD, con respecto a los documentos fuente y otros registros relacionados con el ensayo. El monitor específicamente verificará que:

i) Los datos requeridos en el protocolo están anotados con exactitud en los CRD y concuerdan con los datos fuente.

ii) Todas las dosis y/o cualquier modificación del tratamiento están bien documentadas para cada uno de los sujetos del ensayo.

iii) Los acontecimientos adversos, tratamientos concomitantes y enfermedades intercurrentes se notifican de acuerdo con el protocolo en los CRD.

iv) Las visitas, pruebas y exploraciones que los sujetos no hayan realizado constan claramente como tales en los CRD.

v) Todas las retiradas y abandonos de los sujetos incluidos en el ensayo constan y están justificadas en los CRD.

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

5.18.5 Procedimientos de Monitorización

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

5.18.6 Informe de Monitorización

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

(e) Los informes de monitoreo in situ y / o centralizado deben ser proporcionados al patrocinador (incluyendo la gerencia apropiada y el personal responsable de la supervisión del ensayo y del sitio) de manera oportuna para su revisión y seguimiento. Los resultados de las actividades de vigilancia deben documentarse con suficiente detalle como para permitir la verificación del cumplimiento del plan de monitoreo. La presentación de informes de las actividades centralizadas de vigilancia debe ser regular y puede ser independiente de las visitas al sitio.

5.18.7 El patrocinador debe desarrollar un plan de monitoreo que se ajuste a los riesgos específicos de la protección de los sujetos humanos y la integridad de los datos del ensayo. El plan debe describir la estrategia de monitoreo, las responsabilidades de monitoreo de todas las partes involucradas, los diferentes métodos de monitoreo que se utilizarán y los fundamentos de su uso. El plan también debe enfatizar el monitoreo de datos y procesos críticos. Se debe prestar especial atención a aquellos aspectos que no son una práctica clínica rutinaria y que requieren capacitación adicional. El plan de monitoreo debe hacer referencia a las políticas y procedimientos aplicables.

5.19 Auditoría

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

5.19.1 Objetivo

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

5.19.2 Selección y cualificación de los auditores

- a) Para realizar auditorías, el promotor deberá nombrar personas que sean independientes del sistema/ensayos clínicos.

b) El promotor debera asegurarse de que los auditores esten debidamente cualificados por su formacion y experiencia para realizar auditorias de forma adecuada. La cualificacion de un auditor debera estar documentada.

5.19.3 Procedimiento de las auditorias

a) El promotor debera asegurarse de que las auditorias de los sistemas/ensayos clinicos se realizan de acuerdo con los procedimientos escritos del promotor sobre que y como auditar, la frecuencia de las auditorias; asi como la forma y contenido de los informes de las mismas.

b) El plan de auditoria del promotor y los procedimientos para la auditoria de un ensayo se estableceran en funcion de la importancia del ensayo en cuanto a los datos a presentar a las autoridades reguladoras, el numero de sujetos en el ensayo, el tipo y la complejidad del ensayo, el nivel de riesgos para los sujetos del ensayo y cualquier problema que se identifique.

c) Las observaciones y los hallazgos del auditor deberan estar documentadas.

d) Para preservar la independencia y el valor de las auditorias, las autoridades reguladoras no deberan pedir los informes de auditoria de forma rutinaria. Las autoridades pueden solicitar el acceso a un informe de auditoria para un caso concreto cuando exista evidencia de un serio incumplimiento de la BPC o durante el curso de una demanda legal.

e) Cuando sea requerido por la ley o normativa pertinente, el promotor debera proporcionar un certificado de auditoria.

5.20 Incumplimiento

5.20.1 El incumplimiento del protocolo, los PNT, la BPC y/o los requisitos legales pertinentes por un investigador/institucion o por los miembros del equipo del investigador conlleva una intervencion rapida por parte del promotor para asegurar el cumplimiento.

Si se descubre un incumplimiento que afecta significativamente o tiene el potencial de afectar significativamente la proteccion del sujeto humano o la confiabilidad de los resultados del ensayo, el patrocinador debe realizar un análisis de causa raíz e implementar acciones correctivas y preventivas apropiadas.

5.20.2 Si la monitorizacion y/o la auditoria identifican un incumplimiento grave y/o persistente por parte de un investigador/institucion, el promotor debera finalizar la participacion de dicho investigador/institucion en el ensayo. Cuando finaliza la participacion de un investigador/institucion debido a incumplimiento, el promotor debera comunicarlo rapidamente a las autoridades reguladoras.

5.21 Finalizacion Prematura o Suspension de un Ensayo

Si un ensayo finaliza prematuramente o se suspende, el promotor debera informar rapidamente al investigador/institucion y a las autoridades reguladoras de la finalizacion o suspension asi como de las razones que la motivaron. Ademas, el promotor o el investigador/institucion deberan informar rapidamente al CEIC y facilitarle la justificacion de la finalizacion o suspension, tal y como especifiquen los requisitos legales pertinentes.

5.22 Informes del Ensayo/ Estudio Clinico:

Tanto si se completa el ensayo como si se finaliza prematuramente, el promotor debera asegurarse de que los informes del ensayo clinico se preparan y se facilitan a las agencias reguladoras tal y como especifican los requisitos legales pertinentes. El promotor debera tambien asegurarse de que los informes de ensayos clinicos incluidos en las solicitudes de comercializacion cumplen las normas de la Guia ICH para la Estructura y Contenido de los Informes de Estudios Clinicos. (Nota: la Guia ICH sobre la Estructura y Contenido de Informes de Ensayos Clinicos especifica que los informes abreviados del estudio pueden ser aceptables en ciertos casos).

5.23 Ensayos multicéntricos.

Para los ensayos multicéntrico, el patrocinador deberá garantizar que:

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

5.23.2 Los CRD se han disenado para recoger los datos requeridos en todos los centros en que se realiza el ensayo multicentrico. Para aquellos investigadores que recogen datos adicionales, se deberan facilitar CRD complementarios disenados para recoger dichos datos.

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

5.23.4 Todos los investigadores reciban instrucciones, sobre como seguir el protocolo, y como cumplir con un conjunto uniforme de normas para la evaluacion de hallazgos clinicos y analiticos, y sobre como completar los CRD.

5.23.5 La comunicacion entre investigadores sea fluida.

6. PROTOCOLO DEL ENSAYO CLINICO Y MODIFICACIONES AL PROTOCOLO.

El protocolo del ensayo clinico debe incluir los aspectos que se recogen a continuacion. Sin embargo, la informacion especifica de un centro puede estar en una pagina separada del protocolo o incluida en un acuerdo aparte y se puede incluir parte de la informacion listada a continuacion en documentos referenciados en el protocolo, tales como el Manual del Investigador.

6.1 Informacion General

6.1.1 Titulo, numero de identificacion del protocolo y fecha. Cualquier modificacion debera llevar tambien el numero de la modificacion y la fecha.

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

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

6.1.4 Nombre, cargo, direccion y numeros de telefono de los expertos medicos (u odontologos cuando proceda) del promotor del ensayo.

6.1.5 Nombre y cargo de todos los investigadores responsables de la realizacion del ensayo y la direccion y numeros de telefono de los centros del ensayo.

6.1.6 Nombre, cargo, direccion y numero de telefono del medico cualificado (u odontologo cuando proceda) que es responsable de todas las decisiones medicas (u odontologicas) en cada centro del ensayo (si es diferente del investigador).

6.1.7 Nombre y direcciones de los laboratorios clinicos y los departamentos medicos o tecnicos o instituciones implicadas en el ensayo.

6.2 Justificacion

6.2.1 Nombre y descripcion del medicamento en investigacion.

6.2.2 Resumen de los hallazgos de los estudios no clinicos y clinicos que puedan ser relevantes para el ensayo actual.

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

6.2.4 Descripcion y justificacion de la via de administracion, dosis, pauta de dosificacion y periodo de tratamiento.

6.2.5 Declaracion de que el ensayo sera realizado de acuerdo con el protocolo, la BPC y los requisitos legales pertinentes.

6.2.6 Descripcion de la poblacion a estudiar.

6.2.7 Referencias de la literatura y datos que sean relevantes para el ensayo y que proporcionen una justificacion del mismo.

6.3 Objetivo y Finalidad del Ensayo

Descripcion detallada de los objetivos y finalidades del ensayo.

6.4 Diseno del Ensayo

La integridad cientifica del ensayo y la credibilidad de los datos obtenidos en el mismo dependen de forma considerable del diseno del ensayo. La descripcion del diseno del ensayo debera incluir:

6.4.1 Descripcion especifica de las variables principales y secundarias, si las hubiera, que se evaluaran en el ensayo.

6.4.2 Una descripcion del tipo/diseno del ensayo que se realizara (p.e., doble ciego, controlado con placebo, diseno paralelo) y un diagrama esquematico del diseno del ensayo, procedimientos y periodos.

6.4.3 Una descripcion de las medidas tomadas para minimizar o evitar sesgos, tales como:
a) aleatorización
b) enmascaramiento

6.4.4 Una descripcion de los tratamientos del ensayo y de la dosis y pauta de tratamiento del medicamento(s) en investigacion. Ademas, debera incluir una descripcion de la forma farmaceutica, envasado y etiquetado del medicamento(s) en investigacion.

6.4.5 La duracion esperada de la participacion de los sujetos y una descripcion de la secuencia y duracion de todos los periodos del ensayo, incluyendo el seguimiento, cuando proceda.

6.4.6 Una descripcion de los “criterios de finalizacion” y de los “criterios de interrupcion”, en parte o durante todo el estudio o de los sujetos.

6.4.7 Los procedimientos para contabilizar el medicamento en investigacion, incluyendo el placebo y el comparador, si lo hubiera.

6.4.8 El mantenimiento de los codigos de aleatorizacion del tratamiento del ensayo y los procedimientos para la apertura de los mismos.

6.4.9 La identificacion de todos los datos que deban ser recogidos directamente en el CRD y que deban ser considerados como dato fuente (es decir, no existe ningun registro escrito o electronico de los datos).

6.5 Seleccion y Retirada de Sujetos

6.5.1 Criterios de inclusion de los sujetos

6.5.2 Criterios de exclusion de los sujetos.

6.5.3 Criterios de retirada de los sujetos (es decir, finalizar el tratamiento del ensayo) y los procedimientos que especifican:

- a) Cuando y como retirar a los sujetos del ensayo o del tratamiento con el medicamento en investigacion.
- b) El tipo de datos y el calendario en que se recogeran los datos de los sujetos retirados.
- c) Si van a ser reemplazados los sujetos y como se realizara.
- d) El seguimiento de los sujetos retirados del ensayo o del tratamiento con el medicamento en investigacion.

6.6 Tratamiento de los Sujetos

6.6.1 Los tratamientos que se administraran, incluyendo el nombre de todos los medicamentos, la dosis, esquema de dosificacion, la via o modo de administracion y los periodos de tratamiento incluyendo los periodos de seguimiento para los sujetos de cada grupo o brazo de tratamiento del ensayo.

6.6.2 Los medicamentos o tratamientos permitidos (incluyendo la medicacion de rescate) y no permitidos antes de y/o durante el ensayo.

6.6.3 Los procedimientos para monitorizar el cumplimiento terapeutico del sujeto.

6.7 Valoracion de la Eficacia

6.7.1 La especificacion de los parametros de eficacia.

6.7.2 Los metodos y el calendario para la evaluacion, registro y analisis de los parametros de eficacia.

6.8 Valoracion de Seguridad

6.8.1 La especificacion de los parametros de seguridad.

6.8.2 Los metodos y el calendario para la evaluacion, registro y analisis de los parametros de seguridad.

6.8.3 Los procedimientos para obtener los informes de los acontecimientos adversos y enfermedades intercurrentes y para el registro y comunicacion de los mismos.

6.8.4 El tipo y la duracion del seguimiento de los sujetos despues de los acontecimientos adversos.

6.9 Estadistica

6.9.1 Descripcion de los metodos estadisticos que se usaran, incluyendo el calendario de todos los analisis intermedios planificados.

6.9.2 El numero previsto de sujetos que se incluiran. En los ensayos multicentricos, se debera especificar el numero previsto de sujetos que se incluiran en cada centro donde se realizara el ensayo. Justificacion del calculo del tamano de la muestra, incluyendo la explicacion (o calculo) del poder del ensayo y la argumentacion clinica de dicho tamano.

6.9.3 El nivel de significacion que sera utilizado.

6.9.4 Los criterios para la finalizacion del ensayo.

6.9.5 El procedimiento utilizado para contabilizar los datos perdidos, no utilizados y erroneos.

6.9.6 Procedimiento de comunicacion de todas las desviaciones del plan estadistico original (toda desviacion del plan estadistico original debera ser descrito y justificado en el protocolo y/o en el informe final, si fuera necesario).

6.9.7 La seleccion de los sujetos que se van a incluir en cada analisis (p.e. todos los sujetos aleatorizados, todos los sujetos tratados, todos los sujetos elegibles, los sujetos evaluables).

6.10 Acceso Directo a los Datos/Documentos Fuente

El promotor garantizara que se especifica en el protocolo u otro acuerdo por escrito que el investigador o la institucion permitiran el acceso directo a los datos o documentos fuente para la realizacion de la monitorizacion, la auditoria, la revision por el CEIC, asi como la inspeccion del ensayo por las autoridades sanitarias.

6.11 Control y Garantia de Calidad

6.12 Etica

Descripcion de las consideraciones eticas relacionadas con el ensayo

6.13 Manejo de los Datos y Archivo de los Registros

6.14 Financiación y seguros

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

6.15 Politica de Publicacion

La politica de publicacion, si no se indica en un contrato independiente

6.16 Nota complementaria

(NOTA: Puesto que el protocolo y el informe del estudio o ensayo clinico tienen una estrecha relacion, se puede encontrar informacion adicional relevante en la Guia ICH para la Estructura y Contenido de los Informes de Estudios Clinicos)

7. MANUAL DEL INVESTIGADOR (MI)

7.1 Introducción

El manual del investigador (MI) contiene los datos clinicos y no clinicos que son relevantes para el estudio de los medicamentos en investigacion en el ser humano. Su objetivo es proporcionar a los investigadores y demas implicados en el ensayo, informacion que permita comprender la razon de ser y el motivo de que sea necesario cumplir los aspectos claves del protocolo, tales como las dosis e intervalo y forma de administracion, y procedimientos para monitorizar la seguridad. El MI tambien orienta adecuadamente el manejo clinico de los sujetos del estudio durante la realizacion del ensayo clinico. La informacion debera presentarse de forma concisa, sencilla, objetiva, equilibrada y no promocional, que permita a los clinicos o posibles investigadores realizar una evaluacion no sesgada de los riesgos y beneficios y de la pertinencia del ensayo clinico propuesto. Por esta razon, generalmente un medico debe participar en la preparacion del MI, aunque su contenido debe ser aprobado por los expertos que generaron los datos descritos. Esta guia define la informacion minima que debera ser incluida en un MI e incluye sugerencias sobre su formato. Se espera que el tipo y extension de la informacion disponible varie con la fase del desarrollo del medicamento en investigacion. Si el medicamento en investigacion esta comercializado y su farmacologia es ampliamente conocida por los medicos puede no ser necesario un MI extenso. Cuando la legislacion lo permita⁴¹ el manual de informacion basica del producto, la ficha tecnica, el prospecto puede ser una alternativa apropiada, siempre que se garantice que incluye informacion actualizada, clara y detallada de todos los aspectos necesarios del medicamento en investigacion importantes para el investigador. Si un medicamento comercializado esta siendo estudiado para una nueva utilizacion (p.e, una nueva indicacion) se debera preparar un MI especifico para esa nueva utilizacion. El MI debe revisarse al menos anualmente y actualizarse cuando sea necesario de acuerdo con los PNT del promotor. Una revision mas frecuente puede ser necesaria dependiendo del estadio

del desarrollo y la relevancia de la nueva informacion. Sin embargo, de acuerdo con la BPC, toda nueva informacion relevante debera ser comunicada a los investigadores y a los CEIC implicados y a las autoridades reguladoras antes de incluirse en el MI actualizado. Generalmente, el promotor es responsable de asegurar que los investigadores disponen de un MI actualizado y los investigadores son responsables de proporcionar el MI actualizado a los CEIC responsables. En el caso de un ensayo en el que el promotor sea el investigador, el promotor-investigador debera determinar si el fabricante titular dispone de un manual. Si el medicamento en investigacion es suministrado por el promotor-investigador, entonces este debera facilitar la informacion necesaria al personal del ensayo. En los casos en los que la preparacion de un MI formal sea poco practica, como alternativa, el promotor-investigador debera incluir en el protocolo del ensayo, una seccion ampliada de informacion sobre los antecedentes y que contenga la informacion minima actualizada descrita en esta guia.

7.2 Consideraciones generales

El Manual del Investigador debera incluir:

7.2.1 Pagina de Titulo

Se debera incluir el nombre del promotor, la identidad de cada medicamento de investigacion (p. e. el numero de investigacion, nombre quimico o denominacion comun internacional y nombre comercial cuando sea legalmente posible y asi lo desee el promotor), y la fecha de edicion. Tambien se sugiere que se proporcione un numero de edicion y la referencia del numero y fecha de la edicion a la que reemplaza. Se facilita un ejemplo en el Anexo 1.

7.2.2 Declaracion de Confidencialidad

El patrocinador podra incluir una declaracion en la que se indicara al investigador y a otros destinatarios, que traten el MI como un documento confidencial, exclusivamente para la informacion y uso del equipo investigador y del CEISH.

7.3 Contenido del Manual del Investigador.

El MI debera incluir las siguientes secciones, cada una con referencias bibliograficas cuando sea necesario.

7.3.1 Indice

Se da un ejemplo del Indice en el Apendice 2

7.3.2 Resumen

Se proporcionara un resumen breve (preferiblemente con una extension maxima de dos paginas), destacando la informacion fisica, quimica, farmaceutica, farmacologica, toxicologica, farmacocinetica, metabolica y clinica importante y disponible que sea relevante para la fase del desarrollo clinico del medicamento en investigacion.

7.3.3 Introduccion

Se proporcionara una breve introduccion que contenga el nombre quimico (y la denominacion comun internacional y el nombre comercial cuando esten autorizados) del medicamento en investigacion, todas las sustancias activas, la clase farmacologica del medicamento en investigacion y las diferencias con respecto a los de su clase (p.e. ventajas), la justificacion para realizar el ensayo clinico propuesto con el medicamento y sus previstas indicaciones profilacticas, terapeuticas y diagnosticas. Finalmente, la introduccion debera proporcionar el enfoque general a seguir en la evaluacion del medicamento en investigacion.

7.3.4 Propiedades Fisicas, Quimicas y Farmaceuticas, y Formulacion

Se deberá facilitar una descripción de las sustancias activas del medicamento en investigación (incluyendo la fórmula química y/o estructura), y un resumen breve de las propiedades físicas, químicas y farmacéuticas relevantes. Para permitir que se tomen medidas de seguridad apropiadas durante el ensayo, se debe facilitar y justificar, si es clínicamente relevante, una descripción de la formulación que se utilizara, incluyendo los excipientes. Deberá proporcionarse también instrucciones sobre el almacenamiento y manejo de las formas farmacéuticas. Se deberá mencionar cualquier similitud estructural con otros compuestos conocidos.

7.3.5 Estudios No Clínicos

Introducción:

Deberá facilitarse, de forma resumida, los resultados de todos los estudios no clínicos relevantes sobre la farmacología, toxicología, farmacocinética y el metabolismo de medicamento en investigación. Este resumen deberá considerar la metodología utilizada, los resultados y una discusión de la relevancia de los hallazgos para la indicación terapéutica investigada y los posibles efectos adversos y no intencionados en humanos. La información facilitada incluirá, lo siguiente, según proceda en caso de ser conocido o estar disponible:

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

Deberán proporcionarse los datos tabulados o listados, siempre que sea posible, para reforzar la claridad de la presentación.

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

a) Farmacología No Clínica

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

b) Farmacocinética y Metabolismo del Medicamento en Animales

Deberá incluirse un resumen del metabolismo y eliminación farmacocinética y biológica del medicamento en investigación en todas las especies estudiadas. La discusión de los hallazgos deberá tratar la absorción y la biodisponibilidad local y sistémica del medicamento en investigación y de sus metabolitos, así como su relación con los hallazgos farmacológicos y toxicológicos en las especies animales.

c) Toxicología

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

- Dosis única
- Dosis repetidas
- Carcinogenesis
- Estudios especiales (p.e. irritabilidad y sensibilización)
- Toxicidad reproductiva
- Genotoxicidad (mutagenesis)

7.3.6 Efectos en Humanos

Introducción:

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

a) Farmacocinética y Metabolismo del Medicamento en Humanos

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

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

b) Seguridad y Eficacia

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

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

c) Experiencia durante la comercialización

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

7.3.7 Resumen de los Datos y Guía para el Investigador.

Esta sección debe incluir una discusión global de los datos clínicos y no clínicos y resumir, siempre que sea posible, la información procedente de varias fuentes sobre los diferentes aspectos del medicamento en investigación. De esta manera,

el investigador dispondra de la mejor informacion de los datos disponibles y de la evaluacion de las implicaciones que conlleva esta informacion para futuros ensayos clinicos.

Cuando proceda, se deberan discutir los informes publicados referentes a medicamentos relacionados. Estos podrian ayudar al investigador a anticipar reacciones adversas al medicamento u otros problemas que pudieran surgir en el ensayo clinico. El objetivo global de esta seccion es facilitar al investigador un conocimiento claro de los posibles riesgos y reacciones adversas, asi como de las pruebas especificas, observaciones y precauciones que pueden ser necesarios durante el ensayo clinico. Este conocimiento debera basarse en la informacion fisica, quimica, farmaceutica, farmacologica, toxicologica y clinica disponible referente al medicamento en investigacion. Tambien debera proporcionarse orientacion al investigador clinico sobre el reconocimiento y tratamiento de posibles sobredosis y reacciones adversas al farmaco, basandose en la experiencia previa en humanos y en la farmacologia del medicamento en investigacion.

7.4 APENDICE 1:

TITULO DE LA PAGINA (Ejemplo)

NOMBRE DEL PROMOTOR

Medicamento:

Número de Investigacion:

Nombre: Quimico, Generico (si esta aprobado)

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

MANUAL DEL INVESTIGADOR

Numero de Edicion:

Fecha de Edicion:

Reemplaza al Numero de Edicion Anterior:

Fecha:

7.5 APENDICE 2

INDICE DEL MANUAL DEL INVESTIGADOR(ejemplo)

- Declaracion de Confidencialidad (opcional)
- Pagina de firmas (opcional)
- 1. Indice
- 2. Resumen
- 3. Introduccion
- 4. Propiedades Fisicas, Quimicas y Farmaceuticas, y Formulaciones
- 5. Estudios no clinicos
 - 5.1 Farmacologia No Clinica
 - 5.2 Farmacocinetica y Metabolismo del Medicamento en animales
 - 5.3 Toxicologia
- 6. Efectos en Humanos
 - 6.1 Farmacocinetica y Metabolismo del Medicamento en humanos
 - 6.2 Seguridad y Eficacia
 - 6.3 Experiencia durante la fase de comercialización
- 7. Resumen de datos y guia para el Investigador

Nota: Referencias sobre:

1. Publicaciones

2. Informes

Se deberan encontrar estas referencias al final de cada capitulo.

Apendices (si los hay).

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

8.1 INTRODUCCIÓN

Los documentos esenciales son aquellos documentos que individual y globalmente permiten la evaluación del desarrollo de un ensayo y de la calidad de los datos generados. Estos documentos sirven para demostrar el cumplimiento del investigador, promotor y monitor con las normas de la Buena Práctica Clínica y con todos los requisitos legales pertinentes.

Los documentos esenciales también sirven para otros propósitos importantes. El archivo oportuno de los documentos esenciales en los centros del investigador/institución y del promotor puede ayudar en la realización de un ensayo con éxito por parte del investigador, promotor y monitor. Estos documentos son también los que habitualmente son auditados en una auditoria independiente del promotor y son inspeccionados por las autoridades reguladoras como parte del proceso de confirmación de la validez de la realización del ensayo y de la integridad de los datos recogidos.

La lista mínima de documentos esenciales que se ha desarrollado aparece a continuación. Los distintos documentos se han agrupados en tres secciones de acuerdo con la fase del ensayo durante la cual son normalmente generados: 1) antes de comenzar la fase clínica del ensayo 2) durante la realización clínica del ensayo, y 3) después de completar o finalizar el ensayo. Se describe el propósito de cada documento y se especifica si debe ser archivado en el archivo del investigador/institución, o en el del promotor o en ambos. Se acepta combinar algunos de los documentos, siempre que los elementos individuales sean fácilmente identificables.

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

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

El patrocinador y el investigador / institución deben mantener un registro de la ubicación de sus respectivos documentos esenciales, incluidos los documentos de origen. El sistema de almacenamiento utilizado durante el ensayo y para archivar (independientemente del tipo de medio utilizado) debe proporcionar la identificación de documentos, el historial de versiones, la búsqueda y la recuperación. Los documentos esenciales para el ensayo deben complementarse o reducirse cuando se justifique (antes de la iniciación del ensayo) basándose en la importancia y pertinencia de los documentos específicos del ensayo.

8.2 ANTES DE COMENZAR LA FASE CLÍNICA DEL ENSAYO

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

	Título de Documento	Propósito	Localización en los archivos de:	
			Investigador/ Institución	Promotor
8.2.1	MANUAL DEL INVESTIGADOR	Documentar que se ha facilitado al investigador la información científica relevante y actualizada referente al medicamento en investigación.	X	X
8.2.2	PROTOCOLO FIRMADO Y MODIFICACIONES SI LAS	Documentar el acuerdo del investigador y	X	X

	HAY, Y UN MODELO DEL CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD)	promotor respecto al protocolo y sus modificaciones así como al CRD		
8.2.3	INFORMACIÓN PROPORCIONADA AL SUJETO DEL ENSAYO: - HOJA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO (CI) (Incluyendo todas las traducciones pertinentes)	Documentar el consentimiento informado	X	X
	- TODA INFORMACIÓN ESCRITA	Documentar que se facilitará a los sujetos la información escrita apropiada (contenido y términos) que facilite su capacidad de dar un consentimiento plenamente informado	X	X
	-ANUNCIO PARA EL RECLUTAMIENTO DEL SUJETO (si es utilizado)	Documentar que las medidas de reclutamiento son apropiadas y no coercitivas	X	
8.2.4	ASPECTOS FINANCIEROS DEL ENSAYO	Documentar el acuerdo financiero para el ensayo entre el investigador/institución y el promotor	X	X
8.2.5	CERTIFICADO DEL SEGURO (en caso necesario)	Documentar la existencia de una indemnización para los sujetos en caso de daños relacionados con el ensayo	X	X
8.2.6	CONTRATO FIRMADO ENTRE LAS PARTES IMPLICADAS, p.e.			
	- investigador/institución y promotor		X	X
	- investigador/institución y CRO		X	X (si procede)
	- promotor y CRO			X
	- investigador/institución y autoridades (en caso necesario)		X	X
8.2.7	DICTAMEN FAVORABLE DOCUMENTADO Y FECHADO DEL CEIC, REFERIDO A: - protocolo y cualquier modificación, - CRD (si procede) - documento del consentimiento	Documentar que el ensayo ha sido revisado por el CEIC y que se ha otorgado un dictamen favorable Identificar el número de la versión y la fecha de los documentos	X	X

	<p>informado</p> <ul style="list-style-type: none"> - toda información escrita que se proporcione a los sujetos - anuncio para el reclutamiento de sujetos (si se utiliza) - compensación para los sujetos (si la hay) - cualquier otro documento al que se haya dado una opinión favorable 			
8.2.8	COMPOSICIÓN DEL CEIC	Documentar que la composición del Comité está de acuerdo con la BPC	X	X (cuando proceda)
8.2.9	AUTORIZACIÓN DEL PROTOCOLO POR LA AUTORIDAD REGULADORA	Documentar que se ha obtenido la autorización apropiada de las autoridades reguladoras antes del inicio del ensayo de acuerdo con los requisitos legales pertinentes	X	X
8.2.10	CURRICULUM VITAE Y OTROS DOCUMENTOS RELEVANTES QUE EVIDENCIEN LA CUALIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES Y LOS COLABORADORES	Documentar las cualificaciones e idoneidad para realizar el ensayo y/o realizar la supervisión médica de los sujetos	X	X
8.2.11	VALORES/RANGOS NORMALES DE LOS PROCEDIMIENTOS MÉDICOS/ DE LABORATORIO/TÉCNICOS Y/O PRUEBAS INCLUIDAS EN EL PROTOLO	Documentar los valores y/o rangos normales de las pruebas	X	X
8.2.12	PROCEDIMIENTOS MÉDICOS/DE LABORATORIO/ TÉCNICOS/PRUEBAS <ul style="list-style-type: none"> - certificación o - acreditación o - control de calidad establecido y/o valoración de calidad externa u - otra validación (cuando proceda) 	Documentar la adecuación de las instalaciones para realizar las pruebas requeridas y respaldar la fiabilidad de los resultados	X (cuando proceda)	X
8.2.13	MODELO DE LAS ETIQUETAS DE LOS ENVASES DE LOS MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN	Documentar que la etiqueta cumple la legislación vigente referente al etiquetado y que las instrucciones facilitadas a los sujetos		X

		son correctas.		
8.2.14	INSTRUCCIONES PARA E MANEJO DE LOS MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN Y MATERIALES RELACIONADOS CON EL ENSAYO (cuando no estén incluidos en el protocolo o el Manual del Investigador)	Documentar las instrucciones necesarias para asegurar un correcto almacenamiento, envasado, dispensación y disponibilidad de los medicamentos en investigación y materiales relacionados con el ensayo	X	X
8.2.15	REGISTROS DEL ENVIO DE LOS MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN Y MATERIALES RELACIONADOS CON EL ENSAYO	Documentar las fechas de envío, número de lote y método de envío de los medicamentos en investigación y materiales relacionados con el ensayo. Permite la trazabilidad del lote de producción, la revisión de las condiciones de envío y la contabilidad (reconciliación).	X	X
8.2.16	CERTIFICADOS DEL ANÁLISIS DE LOS MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN ENVIADOS	Documentar la identidad, pureza y dosis de los medicamentos en investigación que serán usados en el ensayo		X
8.2.17	PROCEDIMIENTO DE DECODIFICACION DE LOS ENSAYOS ENMASCARADOS	Documentar, en caso de urgencia, el modo de desvelar la identidad del medicamento en investigación sin romper el ciego para los restantes tratamientos de los sujetos.	X	X (tercero cuando proceda)
8.2.18	LISTA MAESTRA DE ALEATORIZACIÓN	Documentar el método de aleatorización de la población del ensayo		X (tercero cuando proceda)
8.2.19	INFORME DE MONITORIZACIÓN PREVIO AL ENSAYO	Documentar que el centro es adecuado para el ensayo (se puede combinar con el 8.2.20)		X
8.2.20	INFORME DE MONITORIZACIÓN DEL INICIO DEL ENSAYO	Documentar que los procedimientos del ensayo fueron revisados con el investigador y el personal del investigador que participa en el ensayo (se puede combinar con el 8.2.19)	X	X

8.3 DURANTE LA REALIZACIÓN CLÍNICA DEL ENSAYO

Además de tener archivados los documentos anteriores, deberá añadirse a los archivos correspondientes, los siguientes documentos durante el ensayo como prueba de que toda la información nueva relevante se documenta en cuanto está disponible.

	Título de Documento	Propósito	Localización en los archivos de:	
			Investigador/ Institución	Promotor
8.3.1	ACTUALIZACIONES DEL MANUAL DEL INVESTIGADOR	Documentar que el investigador recibe oportunamente la información relevante a medida que esté disponible	X	X
8.3.2	CUALQUIER REVISION A: - protocolo/modificaciones y CRD - documento del consentimiento informado - toda información escrita facilitada a los sujetos - anuncio para el reclutamiento de sujeto (si se utiliza)	Documentar las revisiones de estos documentos relacionados con el ensayo que tienen efecto durante el ensayo	X	X
8.3.3	DICTAMEN FAVORABLE DEL CEIC DOCUMENTADO Y FECHADO REFERENTE A: - modificación(es) al protocolo revisión(es) de: - formulario de consentimiento informado - cualquier otra información escrita que se facilite a los sujetos - anuncio para el reclutamiento de sujetos (si se utiliza) - cualquier otro documento incluido en el dictamen favorable - revisión continuada del ensayo (cuando proceda)	Documentar las modificaciones y/o revisiones que han sido evaluadas por el CEIC y, han recibido un dictamen favorable Identificar el número de versión y fecha de los documentos	X	X
8.3.4	AUTORIZACION DE LA AGENCIA REGULADORA DE LAS - modificaciones del protocolo y otros documentos	Documentar el cumplimiento de los requisitos legales pertinentes	X (cuando proceda)	X
8.3.5	CURRICULUM VITAE DE NUEVOS INVESTIGADORES E INVESTIGADORES COLABORADORES	(véase 8.2.10)	X	X
8.3.6	ACTUALIZACIONES DE LOS VALORES/ RANGOS NORMALES PARA LOS PROCEDIMIENTOS/PRUEBAS CLINICAS/ ANALITICAS/TECNICAS INCLUIDOS EN EL PROTOCOLO	Documentar los valores y rangos normales que se revisan durante el ensayo (véase 8.2.11)	X	X
8.3.7	ACTUALIZACIONES DE LOS	Documentar que las	X	X

	PROCEDIMIENTOS/PRUEBAS CLINICAS/ ANALITICAS/TECNICAS - certificación o - acreditación o - control de calidad establecido y/o valoración externa de calidad u - otra valoración (cuando proceda)	pruebas siguen siendo adecuadas a lo largo del periodo del ensayo (véase 8.2.12)	(cuando proceda)	
8.3.8	DOCUMENTACIÓN DE ENVIO DE LOS MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN Y MATERIALES RELACIONADOS CON EL ENSAYO	(véase 8.2.15)	X	X
8.3.9	CERTIFICADOS DE ANALISIS DE LOS NUEVOS LOTES DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN	(véase 8.2.16)		X
8.3.10	INFORMES DE LAS VISITAS DE MONITORIZACION	Documentar las visitas a los centros realizadas por el monitor y los hallazgos encontrados		X
8.3.11	COMUNICACIONES RELEVANTES DIFERENTES A LAS VISITAS A LOS CENTROS - cartas - actas de reuniones - informes de llamadas telefónicas	Documentar cualquier acuerdo o discusión relevante referente a la gestión del ensayo, las desviaciones del protocolo, la realización del ensayo, notificación de acontecimientos adversos.	X	X
8.3.12	CONSENTIMIENTOS INFORMADOS FIRMADOS	Documentar la obtención del consentimiento de acuerdo con la BPC y el protocolo, y que ha sido fechado antes de la participación de cada sujeto en el ensayo. Además, documentar el permiso del sujeto acceder a sus datos (véase 8.2.3)	X	
8.3.13	DOCUMENTOS FUENTE	Documentar la existencia del sujeto y la integridad de los datos recogidos en el ensayo. Incluir los documentos originales relacionados con el ensayo, el tratamiento médico y la historia clínica del sujeto	X	
8.3.14	CUADERNOS DE RECOGIDA DE DATOS COMPLETOS, FIRMADOS Y FECHADOS (CRD)	Documentar que el investigador o un miembro autorizado del equipo del investigador confirma los datos registrados	X (copia)	X (original)
8.3.15	DOCUMENTACION DE LAS	Documentar todos los	X	X

	CORRECCIONES EN LOS CRD	cambios/adiciones o correcciones hechas en el CRD de los datos inicialmente registrados	(copia)	(original)
8.3.16	NOTIFICACIÓN DEL INVESTIGADOR AL PROMOTOR DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES Y LOS INFORMES RELACIONADOS	Notificación del investigador al promotor de los acontecimientos adversos graves y de los informes relacionados de acuerdo con 4.11	X	X
8.3.17	NOTIFICACION DEL PROMOTOR Y/O INVESTIGADOR A LA AUTORIDAD REGULADORA Y LOS CEIC DE LAS REACCIONES ADVERSAS GRAVES E INESPERADAS Y DE OTRA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD	Notificación por el promotor y/o investigador, cuando proceda, a las autoridades reguladoras y los CEIC de las reacciones adversas graves e inesperadas al fármaco de acuerdo con 5.17 y 4.11.1 y de toda información sobre seguridad de acuerdo con 5.16.2	X (cuando proceda)	X
8.3.18	NOTIFICACION DEL PROMOTOR A LOS INVESTIGADORES DE INFORMACIÓN DE SEGURIDAD	Notificación por el promotor al/ a los investigadores de la información sobre seguridad de acuerdo con 5.16.2	X	X
8.3.19	INFORMES INTERMEDIOS O ANUALES AL CEIC Y AUTORIDAD REGULADORA	Informes intermedios o anuales facilitados al CEIC de acuerdo con el punto 4.10 y a las autoridades de acuerdo con el punto 5.17.3	X	X (cuando proceda)
8.3.20	REGISTRO DE SELECCIÓN DE SUJETOS	Documentar la identificación de los sujetos que entraron en la selección previa al ensayo	X	X (cuando proceda)
8.3.21	LISTA DE CODIGOS DE IDENTIFICACION DE SUJETOS	Documentar que el investigador/institución guarda una lista confidencial de los nombres de todos los sujetos asignados con los números de inclusión al ensayo. Permite al investigador /institución revelar la identidad de los sujetos	X	
8.3.22	REGISTRO DE INCLUSIÓN DE SUJETOS	Documentar la inclusión cronológica de los sujetos por el número asignado en el ensayo	X	
8.3.23	CONTABILIZACION DE LOS MEDICAMENTOS EN	Documentar que los medicamentos en	X	X

	INVESTIGACIÓN EN EL CENTRO DEL ENSAYO	investigación han sido utilizados de acuerdo con el protocolo		
8.3.24	HOJA DE FIRMAS	Documentar las firmas e iniciales de todas las personas Autorizadas a realizar entradas y/o correcciones en los CRD	X	X
8.3.25	REGISTRO DE MUESTRAS DE FLUIDOS CORPORALES/ TEJIDOS (SI LOS HAY)	Documentar la ubicación e identificación de las muestras guardadas por si es necesario repetir los análisis	X	X

8.4 DESPUES DE COMPLETAR O FINALIZAR EL ENSAYO

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

	Título de Documento	Propósito	Localización en los archivos de:	
			Investigador/ Institución	Promotor
8.4.1	CONTABILIZACION DE LOS MEDICAMENTOS EN INVESTIGACION EN EL CENTRO	Documentar que los medicamentos en investigación han sido utilizados de acuerdo con el protocolo. Documentar la contabilización final de los medicamentos en investigación recibidos en el centro del ensayo, dispensados a los sujetos, devueltos por ellos y los devueltos al promotor	X	X
8.4.2	DOCUMENTACION DE LA DESTRUCCIÓN DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN	Documentar la destrucción por el promotor o en el centro del ensayo de los medicamentos en investigación no utilizados.	X (si se destruye en el centro)	X
8.4.3	LISTA COMPLETA DE LOS CODIGOS DE IDENTIFICACION DE LOS SUJETOS	Permitir la identificación de todos los sujetos incluidos en el ensayo en el caso de que se requiera un seguimiento. Debe guardarse la lista, de forma confidencial, durante el periodo de tiempo acordado	X	
8.4.4	CERTIFICADO DE AUDITORIA (si está disponible)	Documentar que se realizó una auditoria		X
8.4.5	INFORME DE MONITORIZACIÓN FINAL AL CIERRE DEL ENSAYO	Documentar que se han completado todas las actividades requeridas para el cierre del ensayo, y que las copias de los documentos		X

		esenciales están guardadas en los archivos apropiados		
8.4.6	DOCUMENTACIÓN DE LA ASIGNACIÓN DEL TRATAMIENTO Y DECODIFICACIÓN	Se devuelve al promotor para documentar cualquier decodificación que pueda haber ocurrido		X
8.4.7	INFORME FINAL DEL INVESTIGADOR AL CEIC Y A LA AUTORIDAD REGULADORA	Documentar la finalización del ensayo	X	
8.4.8	INFORME DEL ESTUDIO CLINICO	Documentar los resultados e interpretaciones del ensayo	X	X