

ANEXO I

GUIA ICH E6 R3 DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

Esta Administración adopta la Guía ICH E6 R3 de Buenas Prácticas Clínicas del Consejo Internacional de Armonización para la planificación, conducción, supervisión y reporte de estudios de farmacología clínica con fines registrales que se encuentran dentro del ámbito de aplicación y alcance de la ANMAT. La versión original se encuentra publicada en el sitio oficial <https://www.ich.org>.

A continuación se presenta una versión traducida de la Guía ICH E6 R3 de Buenas Prácticas Clínicas.

Esta guía deberá aplicarse en forma conjunta con el anexo II REQUISITOS LOCALES DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS DE ESTUDIOS DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA CON FINES REGISTRALES PARA LA REPÚBLICA ARGENTINA, el anexo III REQUISITOS DE PRESENTACIÓN DE TRÁMITES Y DOCUMENTACIÓN, el anexo IV INSPECCIONES DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS (BPC) DE ESTUDIOS DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA y el anexo V REQUISITOS PARA LLEVAR A CABO ENSAYOS CLÍNICOS DE FASE I E INSPECCIONES DE AUTORIZACIÓN DE CENTRO DE FASE I DE PRIMERA VEZ EN HUMANOS que contemplan los requisitos regulatorios locales.

En esta versión en español se elimina el glosario dado que se ha confeccionado un Anexo VI GLOSARIO DE TÉRMINOS que aplica a toda la normativa e incluye las definiciones requeridas para los requisitos regulatorios aplicables locales.

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

GUÍA ARMONIZADA DEL ICH
GUIA DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS E6(R3)

Versión final

Adoptada el 6 de enero de 2025

Esta Guía ha sido elaborada por el Grupo de Trabajo de Expertos del ICH correspondiente y ha sido consultada por las partes regulatorias, de conformidad con el Proceso del ICH. En la Etapa 4 del Proceso, se recomienda a los organismos reguladores de las regiones del ICH la adopción del borrador final.

E6(R3)

Historial del documento

Código	Historial	Fecha
E6	Aprobación por el Comité Directivo en el <i>Paso 2</i> y publicación para consulta pública.	27 de abril de 1995
E6	Aprobación por el Comité Directivo en el <i>Paso 4</i> y recomendación para adopción a los tres organismos reguladores de la ICH.	1 de mayo de 1996
E6(R1)	Aprobación por el Comité Directivo de correcciones editoriales posteriores al <i>Paso 4</i> .	10 de junio de 1996
E6(R2)	Adopción por los Miembros Reguladores de la Asamblea de la ICH en el <i>Paso 4</i> . Adenda integrada al documento E6(R1) de la ICH. Los cambios se integran directamente en las siguientes secciones de la Guía para padres: Introducción, 1.63, 1.64, 1.65, 2.10, 2.13, 4.2.5, 4.2.6, 4.9.0, 5.0, 5.0.1, 5.0.2, 5.0.3, 5.0.4, 5.0.5, 5.0.6, 5.0.7, 5.2.2, 5.5.3 (a), 5.5.3 (b), 5.5.3 (h), 5.18.3, 5.18.6 (e), 5.18.7, 5.20.1, 8. 1.	9 de noviembre de 2021
6 E6(R3)	Aprobación por parte de los Miembros de la Asamblea del ICH en el <i>Paso 2</i> y publicación para consulta pública.	19 de mayo de 2023
E6(R3)	Aprobación por parte de los Miembros Reguladores de la Asamblea del ICH en el <i>Paso 4</i> .	6 de enero de 2025

Aviso legal: Este documento está protegido por derechos de autor y, con excepción del logotipo del ICH, puede utilizarse, reproducirse, incorporarse a otras obras, adaptarse, modificarse, traducirse o distribuirse bajo una licencia pública, siempre que se reconozcan en todo momento los derechos de autor del ICH sobre el documento. En caso de cualquier adaptación, modificación o traducción del documento, se deben tomar las medidas razonables para etiquetar, delimitar o

identificar claramente los cambios realizados en el documento original o basados en él. Debe evitarse cualquier impresión de que la adaptación, modificación o traducción del documento original cuenta con el respaldo o patrocinio del ICH. El documento se proporciona "tal cual", sin garantía de ningún tipo. En ningún caso, el ICH ni los autores del documento original serán responsables de ningún reclamo, daño u otra responsabilidad derivada del uso del documento. Los permisos mencionados anteriormente no se aplican al contenido proporcionado por terceros. Por lo tanto, para los documentos cuyos derechos de autor pertenezcan a un tercero, se debe obtener el permiso de reproducción del titular de los derechos de autor.

GUÍA ARMONIZADA DEL ICH
GUIA DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS
E6(R3)
Guía de consenso del ICH

<u>I. INTRODUCCIÓN</u>	<u>1</u>
<u> Ámbito de aplicación de la guía</u>	<u>1</u>
<u>I. PRINCIPIOS DE LAS BPC DEL ICH</u>	<u>3</u>
<u>ANEXO 1</u>	<u>13</u>
<u>1. COMITÉ DE REVISIÓN INSTITUCIONAL/COMITÉ DE ÉTICA INDEPENDIENTE (CRI/CEI)</u>	<u>13</u>
<u>1.1 Presentación y comunicación</u>	<u>13</u>
<u>1.2 Responsabilidades</u>	<u>13</u>
<u>1.3 Composición, Funciones y Operaciones</u>	<u>16</u>
<u>1.4 Procedimientos</u>	<u>17</u>
<u>1.5 Registros</u>	<u>18</u>
<u>2. INVESTIGADOR</u>	<u>19</u>
<u>2.1 Calificaciones y Capacitación</u>	<u>19</u>
<u>2.2 Recursos</u>	<u>19</u>
<u>2.3 Responsabilidades</u>	<u>20</u>
<u>2.4 Comunicación con el CRI/CEI</u>	<u>21</u>
<u>2.5 Cumplimiento del protocolo</u>	<u>22</u>
<u>2.6 Finalización o suspensión prematura de un ensayo</u>	<u>23</u>
<u>2.7 Atención médica y notificación de seguridad de los participantes</u>	<u>24</u>
<u>2.8 Consentimiento informado de los participantes del ensayo</u>	<u>26</u>
<u>2.9 Fin de la participación en un ensayo clínico</u>	<u>33</u>
<u>2.10 Manejo del producto en investigación</u>	<u>34</u>
<u>2.11 Procedimientos de aleatorización y desenmascaramiento</u>	<u>36</u>
<u>2.12 Registros</u>	<u>37</u>
<u>2.13 Informes</u>	<u>40</u>
<u>3. PATROCINADOR</u>	<u>40</u>
<u>3.1 Diseño del ensayo</u>	<u>41</u>
<u>3.2 Recursos</u>	<u>41</u>
<u>3.3 Asignación de actividades</u>	<u>42</u>
<u>3.4 Calificación y formación</u>	<u>42</u>

3.5 Financiación	42
3.6 Acuerdos	42
3.7 Selección del Investigador	45
3.8 Comunicación con el CRI/CEI y la(s) Autoridad(es) Regulatoria(s)	45
3.9 Supervisión del patrocinador	46
3.10 Gestión de la calidad	48
3.11 Garantía de calidad y control de calidad	50
3.12 Incumplimiento	60
3.13 Evaluación de Seguridad e Informes	61
3.14 Seguro/Indemnización/Compensación a Participantes e Investigadores	64
3.15 Producto(s) en investigación	64
3.16 Datos y Registros	69
3.17 Informes	78
4. GOBERNANZA DE DATOS – INVESTIGADOR Y PATROCINADOR	79
4.1 Protección del cegamiento en la gobernanza de datos	80
4.2 Elementos del ciclo de vida de los datos	81
4.3 Sistemas informáticos	85
APÉNDICES	91
Apéndice A. BROCHURE DEL INVESTIGADOR (MONOGRAFÍA DEL PRODUCTO DE INVESTIGACIÓN)	91
A.1 Introducción	91
A.2 Consideraciones generales	92
A.3 Contenido del Brochure del Investigador	93
Apéndice B. PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO Y MODIFICACIÓN(ES) DEL PROTOCOLO	100
B.1 Información general	100
B.2 Antecedentes	101
B.3 Objetivos y propósito del ensayo	101
B.4 Diseño del ensayo	101
B.5 Selección de participantes	103
B.6 Interrupción de la intervención del ensayo y retiro del participante del ensayo	103
B.7 Tratamiento e intervenciones para los participantes	103
B.8 Evaluación de la eficacia	104
B.9 Evaluación de la seguridad	104
B.10 Consideraciones estadísticas	105
B.11 Acceso directo a los registros fuente	106
B.12 Control y garantía de calidad	106
B.13 Ética	106

<u>B.14 Manejo de datos y conservación de registros</u>	<u>106</u>
<u>B.15 Financiación y seguros</u>	<u>107</u>
<u>B.16 Política de Publicación</u>	<u>107</u>
<u>Apéndice C. REGISTROS ESENCIALES PARA LA REALIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO</u>	<u>108</u>
<u>C.1 Introducción</u>	<u>108</u>
<u>C.2 Manejo de registros esenciales</u>	<u>108</u>
<u>C.3 Esencialidad de los registros del ensayo</u>	<u>111</u>

I. INTRODUCCIÓN

Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) son un estándar internacional, ético, científico y de calidad para la realización de ensayos clínicos con participantes humanos. Los ensayos clínicos realizados de acuerdo con este estándar contribuirán a garantizar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes; que la realización sea coherente con los principios que se derivan de la Declaración de Helsinki; y que los resultados del ensayo clínico sean confiables. El término "realización del ensayo" en este documento abarca los procesos desde la planificación hasta la presentación de informes, incluyendo las actividades de planificación, inicio, ejecución, registro, supervisión, evaluación, análisis y presentación de informes, según corresponda.

El objetivo de esta Guía de BPC del ICH es proporcionar un estándar unificado para facilitar la aceptación mutua de los datos de ensayos clínicos para los países y regiones miembros del ICH por parte de las autoridades regulatorias pertinentes.

Esta guía se basa en los conceptos clave descritos en la norma ICH E8(R1) Consideraciones generales para estudios clínicos. Esto incluye fomentar una cultura de calidad e integrar proactivamente la calidad en los ensayos clínicos y la planificación del desarrollo de fármacos, identificando los factores críticos para la calidad de los ensayos, involucrando a las partes interesadas, según corresponda, y utilizando un enfoque proporcional basado en el riesgo.

Los ensayos clínicos varían ampliamente en escala, complejidad y costo. Una evaluación cuidadosa de los factores críticos para la calidad involucrados en cada ensayo y los riesgos asociados a estos factores, ayudará a garantizar la eficiencia, centrándose en las actividades esenciales para alcanzar los objetivos del ensayo.

Ámbito de aplicación de la guía

Esta guía se aplica a los ensayos clínicos intervencionistas de productos en investigación¹ que se pretende presentar a las autoridades regulatorias. Los Principios de BPC de esta guía también pueden ser aplicables a otros ensayos clínicos intervencionistas de productos en investigación, que no estén destinados

a respaldar solicitudes de autorización de comercialización de acuerdo con los requisitos locales.

Los Anexos proporcionan la base para la interpretación y aplicación adecuadas de los principios y, por lo tanto, deben considerarse adecuadamente; sin embargo, se pueden considerar diversos enfoques para las disposiciones de los Anexos, siempre que estén justificados y logren el propósito previsto de la aplicación de los principios. Esta guía promueve un enfoque proporcionado y basado en el riesgo para la realización de un ensayo clínico.

Estructura de la guía

Esta guía de BPC del ICH se compone de Principios y Anexos que amplían los principios, con detalles específicos para los diferentes tipos de ensayos clínicos. Los principios están pensados para aplicarse en todos los tipos y entornos de ensayos clínicos y para mantener su relevancia a medida que se produzcan avances tecnológicos y metodológicos.

Los principios descritos en esta guía pueden cumplirse utilizando diferentes enfoques y deben aplicarse para que se ajusten al propósito previsto del ensayo clínico.

El Anexo 1, incluidos sus Apéndices, tiene como objetivo proporcionar información sobre cómo los Principios pueden aplicarse adecuadamente a los ensayos clínicos. Se podrán desarrollar anexos adicionales para responder a las necesidades de las partes interesadas, y abordar las innovaciones emergentes en el diseño y la realización de ensayos. Esta guía debe leerse junto con otras guías del ICH relevantes para el diseño y la realización de ensayos clínicos, incluidos los ensayos multirregionales.

¹ A los efectos de esta guía, el término "productos en investigación" debe considerarse sinónimo de fármacos, medicamentos, productos medicinales, vacunas y productos biológicos.

I. PRINCIPIOS DE LAS BPC DEL ICH

Los ensayos clínicos son una parte fundamental de la investigación clínica que respalda el desarrollo de nuevos medicamentos o el uso de medicamentos existentes. Los ensayos clínicos bien diseñados y realizados ayudan a responder preguntas clave en la atención médica y el desarrollo de fármacos. Sus resultados son esenciales para la toma de decisiones sanitarias basadas en la evidencia. Los ensayos con un diseño inadecuado o una ejecución deficiente pueden poner en riesgo la seguridad de los participantes, producir resultados inadecuados o poco confiables y son poco éticos. Desperdician recursos, esfuerzos y tiempo de investigadores y participantes.

Los Principios de las BPC están diseñados para ser flexibles y aplicables a una amplia gama de ensayos clínicos. Esta guía, junto con la ICH E8(R1), fomenta la consideración y la planificación minuciosas para abordar aspectos específicos y potencialmente únicos de cada ensayo clínico. Esto incluye la evaluación de las características del ensayo, como los elementos de diseño, el producto en investigación que se evalúa, la afección médica que se aborda, las características de los participantes, el entorno en el que se lleva a cabo el ensayo clínico y el tipo de datos que se recopilan. En cada ensayo clínico, es necesario considerar cuidadosamente los factores relevantes para garantizar la calidad del ensayo.

Los principios tienen como objetivo respaldar enfoques eficientes para el diseño y la ejecución de ensayos. Por ejemplo, las tecnologías de salud digital, como los dispositivos "wearables" y los sensores, pueden ampliar los posibles enfoques para la ejecución de ensayos. Dichas tecnologías pueden incorporarse a las infraestructuras sanitarias existentes y permitir el uso de diversas fuentes de datos relevantes en los ensayos clínicos. Esto ayudará a que la realización de los ensayos clínicos se ajuste a los avances científicos y tecnológicos. El uso de tecnología en la realización de ensayos clínicos debe adaptarse a las características de los participantes y al diseño particular del ensayo. Esta guía pretende ser neutral con respecto a permitir el uso de diferentes tecnologías.

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

Los ensayos clínicos deben diseñarse para proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes y garantizar la confiabilidad de los resultados. Debe implementarse la calidad por diseño, para identificar los factores (es decir, datos y procesos) críticos para garantizar la calidad del ensayo y los riesgos que amenazan la integridad de dichos factores y, en última instancia, la confiabilidad de los resultados. Los procesos de ensayos clínicos, y las estrategias de mitigación de riesgos implementadas para respaldar la realización del ensayo, deben ser proporcionales a la importancia de los datos recopilados y a los riesgos para la seguridad de los participantes y la confiabilidad de los resultados. Los diseños de los ensayos deben ser operativamente viables y evitar complejidades innecesarias.

Los principios generales proporcionan un marco flexible para la realización de ensayos clínicos. Están estructurados para orientar a lo largo de todo el ciclo de vida del ensayo clínico. Estos principios son aplicables a los ensayos con participantes humanos. Son interdependientes y deben considerarse en su totalidad para garantizar la realización ética del ensayo y la confiabilidad de los resultados.

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

participantes.

- 1.1. Los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes son las consideraciones más importantes y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
- 1.2. La seguridad de los participantes debe revisarse oportunamente a medida que se disponga de nueva información de seguridad, que podría afectar a la seguridad de los participantes, su disposición a continuar en el ensayo o la conducción del ensayo.
- 1.3. Los riesgos e inconvenientes previsibles deben sopesarse frente a los beneficios previstos para los participantes individuales y la sociedad. Un ensayo debe iniciarse y continuar sólo si los beneficios previstos justifican los riesgos conocidos y previstos.
- 1.4. Al diseñar un ensayo clínico, se debe considerar cuidadosamente el objetivo y el propósito científico para no excluir innecesariamente a determinadas poblaciones de participantes. El proceso de selección de participantes debe ser representativo de los grupos de población a los que se pretende beneficiar con el producto en investigación, una vez autorizado, para permitir la generalización de los resultados a una población más amplia. Algunos ensayos (p. ej., fase inicial, ensayos de prueba de concepto, estudios de bioequivalencia) pueden no requerir una población tan heterogénea.
- 1.5. Un médico calificado o, cuando corresponda, un dentista calificado (u otros profesionales de la salud calificados, de acuerdo con los requisitos regulatorios locales) debe tener la responsabilidad general de la atención médica que se brinde relacionada con el ensayo y de las decisiones médicas que se tomen en nombre de los participantes; sin embargo, las interacciones prácticas, la prestación de la atención médica y la toma de decisiones médicas pueden ser llevadas a cabo por profesionales de la salud debidamente calificados, de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables.

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

2. El consentimiento informado es un elemento integral de la conducta ética de un ensayo. La participación en ensayos clínicos debe ser voluntaria y basarse en un proceso de consentimiento que garantice que los participantes (o sus representantes legalmente aceptables, cuando corresponda) estén bien informados.

2.1. Se debe obtener y documentar el consentimiento informado libremente otorgado por cada participante antes de participar en un ensayo clínico. En el caso de los posibles participantes que no puedan otorgar su consentimiento informado, antes de participar en el ensayo clínico deberán otorgarlo sus representantes legalmente aceptable, actuando en el mejor interés de los participantes. Estos posibles participantes deberán ser informados sobre el ensayo de una manera que facilite su comprensión. En caso de que participe un menor de edad, se deberá obtener su asentimiento, según corresponda, y de acuerdo con los requisitos regulatorios locales (véase ICH E11(R1) Investigación Clínica de Medicamentos en la Población Pediátrica).

2.2. El proceso y la información proporcionados deberán estar diseñados para lograr el objetivo principal de permitir que los posibles participantes del ensayo evalúen los beneficios, riesgos y cargas de participar en él y tomen una decisión informada sobre su participación. La información proporcionada durante el proceso de consentimiento informado deberá ser clara y concisa para que sea comprensible para los posibles participantes o sus representantes legalmente autorizados.

2.3. El proceso de consentimiento informado debe considerar aspectos relevantes del ensayo, como las características de los participantes, el

diseño del ensayo, los beneficios y riesgos previstos de la(s) intervención(es) médica(s), el entorno y el contexto en el que se realizará el ensayo (p. ej., ensayos en situaciones de emergencia) y el posible uso de tecnología para informar a los participante (o a sus representantes legales) y obtener el consentimiento informado.

- 2.4. En situaciones de emergencia, cuando no se pueda obtener el consentimiento antes de la participación en el ensayo, se debe obtener del participante o de su representante legal lo antes posible, de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables y los procesos aprobados por el comité de revisión institucional/comité de ética independiente (CRI/CEI).

3. Los ensayos clínicos deben estar sujetos a una revisión independiente por parte de un CRI/CEI.

- 3.1. Un ensayo debe realizarse de conformidad con el protocolo que recibió la aprobación/opinión favorable previa del CRI/CEI.
- 3.2. La revisión periódica del ensayo por parte del Comité de Ética de Investigación (CEI) también debe realizarse de conformidad con los requisitos regulatorios aplicables.

4. Los ensayos clínicos deben ser científicamente sólidos para su propósito previsto y basarse en conocimientos y enfoques científicos adecuados y actuales.

- 4.1. La información clínica y no clínica disponible sobre un producto en investigación debe ser adecuada para respaldar el ensayo clínico propuesto.
- 4.2. Los ensayos clínicos deben ser científicamente sólidos y reflejar el estado del conocimiento y la experiencia con el producto en investigación, incluyendo, si corresponde, la afección que se va a tratar, diagnosticar o prevenir; el conocimiento actual del mecanismo biológico subyacente

(tanto de la afección como del producto en investigación) y la población a la que se destina el producto en investigación

- 4.3. Se debe realizar una revisión periódica de los conocimientos y enfoques científicos actuales para determinar si es necesario modificar el ensayo, ya que puede surgir información nueva o imprevista una vez iniciado.

5. Los ensayos clínicos deben ser diseñados y dirigidos por personas calificadas.

- 5.1. En todas las fases de un ensayo clínico pueden ser necesarias personas con diferente experiencia y formación, como médicos, enfermeros, farmacéuticos, científicos, especialistas en ética, expertos en tecnología, coordinadores de ensayos, monitores, auditores y bioestadísticos. Las personas que participan en un ensayo deben estar calificadas por su formación, capacitación y experiencia para desempeñar sus respectivas tareas.

6. La calidad debe integrarse en el diseño científico y operativo, así como en la realización de los ensayos clínicos.

- 6.1. En esta guía, la calidad de un ensayo clínico se considera la idoneidad para el propósito.
- 6.2. Los factores críticos para la calidad del ensayo deben identificarse prospectivamente. Estos factores son atributos de un ensayo que son fundamentales para la protección de los participantes, la confiabilidad e interpretabilidad de los resultados del ensayo y las decisiones tomadas con base en dichos resultados. La calidad por diseño implica centrarse en los factores críticos para la calidad del ensayo con el fin de maximizar la probabilidad de que este cumpla sus objetivos.
- 6.3. Se deben implementar estrategias para evitar, detectar, abordar y prevenir la recurrencia de incumplimientos graves de las BPC, el protocolo

del ensayo y los requisitos regulatorios aplicables

7. Los procesos, medidas y enfoques de los ensayos clínicos deben implementarse de manera proporcional a los riesgos para los participantes y a la importancia de los datos recopilados, evitando así una carga innecesaria para los participantes e investigadores.

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

7.2. La atención debe centrarse en los riesgos asociados a la participación en ensayos clínicos. En el caso de ensayos clínicos con pacientes, la atención debe centrarse en los riesgos que van más allá de los asociados a la atención médica habitual. Los riesgos relacionados con los productos en investigación que cuentan con una autorización de comercialización, al utilizarse en el contexto de un ensayo clínico, pueden diferir de la atención habitual a los pacientes y deben tenerse en cuenta.

7.3. Los riesgos de los factores críticos para la calidad deben gestionarse de forma proactiva, y ajustarse cuando surjan problemas nuevos o imprevistos una vez iniciado el ensayo.

7.4. Los procesos del ensayo deben ser operativamente viables y evitar la complejidad, los procedimientos y la recopilación de datos innecesarios. Los procesos del ensayo deben respaldar los objetivos clave del ensayo. El patrocinador no debe imponer una carga innecesaria a los participantes ni a los investigadores.

8. Los ensayos clínicos deben describirse en un protocolo claro, conciso, científicamente sólido y operativamente viable.

- 8.1. Un protocolo de ensayo bien diseñado es fundamental para la protección de los participantes y para la generación de resultados confiables.
- 8.2. Los objetivos científicos de cualquier ensayo deben ser claros y estar explícitamente establecidos en el protocolo.
- 8.3. El protocolo del ensayo clínico, así como los planes o documentos para su ejecución (p. ej., plan de análisis estadístico, plan de gestión de datos, plan de monitoreo), deben ser claros, concisos y operativamente viables.

9. Los ensayos clínicos deben generar resultados confiables.

- 9.1. La calidad y la cantidad de la información generada en un ensayo clínico, deben ser adecuadas para su propósito y suficientes para generar confianza en los resultados del ensayo y facilitar una buena toma de decisiones.
- 9.2. Los sistemas y procesos que facilitan la captura, gestión y análisis de datos, así como aquellos que ayudan a garantizar la calidad de la información generada en el ensayo, deben ser adecuados para su propósito, capturar los datos requeridos por el protocolo y deben implementarse de forma proporcional a los riesgos para los participantes y a la importancia de los datos obtenidos.
- 9.3. Los sistemas informáticos utilizados en ensayos clínicos deben ser adecuados para su propósito (p. ej., mediante validación basada en riesgos, si corresponde), y los factores críticos para su calidad deben abordarse en su diseño o adaptación para fines de ensayos clínicos a fin de garantizar la integridad de los datos relevantes del ensayo.
- 9.4. Los ensayos clínicos deben incorporar procesos eficientes y sólidos para la gestión de registros (incluidos los datos), a fin de garantizar que se mantenga la integridad y la trazabilidad de los registros y que se proteja la información personal, lo que permite la presentación, interpretación y verificación precisas de la información relevante relacionada con los ensayos clínicos.

- 9.5. Los patrocinadores e investigadores deben conservar de forma segura los registros esenciales durante el período requerido, de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables. Estos registros esenciales deben estar a disposición de las autoridades regulatorias, supervisores, auditores y CRI/CEI (según corresponda), previa solicitud, para permitir una evaluación adecuada de la realización del ensayo y garantizar la confiabilidad de sus resultados.
- 9.6. La transparencia de los ensayos clínicos incluye el registro oportuno en bases de datos reconocidas y de acceso público, así como la publicación de sus resultados. Se debe considerar la comunicación de los resultados del ensayo a los participantes. Dicha comunicación debe ser objetiva y no promocional.

10. Las funciones y responsabilidades en los ensayos clínicos deben ser claras y estar debidamente documentadas.

10.1 El patrocinador puede transferir o el investigador puede delegar sus tareas, obligaciones o funciones (en adelante, actividades), pero conservan la responsabilidad general de sus respectivas actividades.

10.2 Los acuerdos deben definir claramente las funciones, actividades y responsabilidades del ensayo clínico y estar debidamente documentados. Cuando se hayan transferido o delegado actividades a proveedores de servicios, la responsabilidad de la realización del ensayo, incluyendo la calidad e integridad de los datos del mismo, recae en el patrocinador o el investigador, respectivamente.

10.3 El patrocinador o el investigador deberán supervisar adecuadamente las actividades mencionadas.

11. Los productos en investigación utilizados en un ensayo clínico deberán elaborarse de conformidad con las normas de Buenas

Prácticas de Manufactura (BPM) aplicables y gestionarse de acuerdo con las especificaciones del producto y el protocolo del ensayo.

11.1 Los productos en investigación utilizados en un ensayo clínico deberán elaborarse de conformidad con las normas de BPM aplicables.

11.2 Se deberán implementar medidas para garantizar que el producto en investigación proporcionado a los participantes del ensayo conserve su calidad.

11.3 Los productos en investigación deberán utilizarse de conformidad con el protocolo y los documentos pertinentes del ensayo.

11.4 La fabricación, manipulación y etiquetado de los productos en investigación deben llevarse a cabo de forma que se ajusten a la asignación del tratamiento y mantengan el cegamiento, cuando corresponda.

11.5 El etiquetado de los productos en investigación debe cumplir con los requisitos regulatorios aplicables.

11.6 Se deben implementar procesos adecuados para la manipulación, el envío, el almacenamiento, la dispensación, la devolución y la destrucción o eliminación alternativa del producto en investigación.

ANEXO 1

1. COMITÉ DE REVISIÓN INSTITUCIONAL/COMITÉ DE ÉTICA INDEPENDIENTE (CRI/CEI)

El CRI/CEI es responsable de la revisión ética del ensayo. Los requisitos para el CRI/CEI en esta guía deben interpretarse en conjunto con los requisitos regulatorios locales.

1.1 Presentación y comunicación

Para la presentación o comunicación ante el CRI/CEI, en la mayoría de las regiones donde también se exige realizar una presentación a la autoridad regulatoria pertinente, estas pueden combinarse en una sola presentación de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables.

En algunas regiones, el investigador/institución realiza las presentaciones y comunicaciones ante el CRI/CEI y las autoridades regulatorias, y en otras, el patrocinador, de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables.

1.2 Responsabilidades

1.2.1 El propósito de un CEI/Comisión de Ética de Investigación (CEI) es salvaguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de todos los participantes en el ensayo. Se debe prestar la debida consideración a los ensayos que pretendan reclutar participantes vulnerables.

1.2.2 El CEI/Comisión de Ética de Investigación (CEI) debe revisar la siguiente información, cuando corresponda:

- (a) Protocolo y enmiendas;
- (b) Material(es) de consentimiento informado, material(es) de asentimiento, cuando corresponda, y cualquier actualización, incluyendo la descripción del proceso para obtener el consentimiento informado y el asentimiento;
- (c) Brochure del investigador o información científica actualizada, como un folleto de información básica del producto (p. ej., Resumen de las Características del Producto (RCP), prospecto o etiquetado), según corresponda, incluyendo sus actualizaciones;
- (d) Otra información relacionada con el ensayo que se proporcionará al/a los participante(s), incluyendo una

descripción de los medios a través de los cuales se proporcionará dicha información;

- (e) Anuncio para el reclutamiento de participantes (si se utiliza) e información sobre el proceso de reclutamiento;
- (f) Planes para compensar a los participantes (si los hubiera);
- (g) Actualizaciones continuas de la información de seguridad;
- (h) Currículum vitae actualizado del investigador y/u otra documentación que acredite sus calificaciones;
- (i) Cualquier otro documento que el CRI/CEI pueda necesitar para cumplir con sus responsabilidades.

1.2.3 El CRI/CEI debe revisar un ensayo clínico propuesto en un plazo razonable y documentar sus revisiones, identificando claramente el ensayo, los documentos revisados y las fechas para lo siguiente:

- (a) Aprobación/opinión favorable;
- (b) Modificaciones requeridas antes de su aprobación/opinión favorable;
- (c) Rechazo/opinión negativa;
- (d) Terminación/suspensión de cualquier aprobación/opinión favorable previa.

1.2.4 El CRI/CEI debe realizar una revisión continua de cada ensayo en curso a intervalos adecuados al grado de riesgo para los participantes.

1.2.5 El CRI/CEI puede solicitar más información. Se proporcionará a los participantes información diferente a la descrita en la sección 2.8.11 cuando, a juicio del CRI/CEI, dicha información adicional contribuya significativamente a la protección de sus derechos, seguridad o bienestar.

1.2.6 Cuando el protocolo indique que no es posible obtener el consentimiento previo del participante en el ensayo o de su representante legalmente aceptable (véase la sección 2.8.8), el

CRI/CEI deberá determinar que el protocolo propuesto y/u otros documentos abordan adecuadamente las cuestiones éticas pertinentes y cumplen con los requisitos regulatorios aplicables para dichos ensayos (p. ej., en situaciones de emergencia).

1.2.7 Si se incluye a menores en un ensayo, el CRI/CEI deberá revisar la información de consentimiento, considerando la edad, la madurez y el estado psicológico de la población menor que se pretende incluir, así como los requisitos regulatorios aplicables.

1.2.8 Si los participantes del ensayo reciben una compensación por su participación, el CRI/CEI debe revisar tanto el monto como el método de pago para garantizar que no presenten problemas de coerción ni influencia indebida sobre ellos. Los pagos a un participante deben ser puntuales, prorrateados y no estar totalmente condicionados a la finalización del ensayo. El reembolso razonable de los gastos incurridos por los participantes, como los de viaje y alojamiento, no constituye una medida coercitiva.

1.2.9 EL CRI/CEI debe garantizar que la información sobre el pago a los participantes, incluyendo los métodos, montos y calendario de pago, se incluya en los documentos de consentimiento informado y en cualquier otra información que se les proporcione.

1.3 Composición, Funciones y Operaciones

1.3.1 El CRI/CEI debe estar compuesto por un número razonable de miembros que, en conjunto, cuenten con la calificación y la experiencia necesarias para revisar y evaluar los aspectos científicos, médicos y éticos del ensayo propuesto. Se recomienda que el Comité de Ética de Investigación (CEI)/Comité de Ética de Investigación (CEI) incluya:

(a) Al menos cinco miembros;

- (b) Al menos un miembro cuya área de interés principal no sea la de las ciencias médicas;
- (c) Al menos un miembro independiente de la institución o centro de investigación.

Solo los miembros del CRI/CEI que sean independientes del investigador y del patrocinador del ensayo deben votar/opinar. Se debe mantener una lista de los miembros del CRI/CEI y sus calificaciones.

- 1.3.2 El CRI/CEI debe desempeñar sus funciones de acuerdo con procedimientos operativos documentados, mantener registros de sus actividades y actas de sus reuniones, y cumplir con las BPC y los requisitos regulatorios aplicables.
- 1.3.3 El CRI/CEI debe tomar sus decisiones en reuniones convocadas, en las que exista al menos el quórum estipulado en sus procedimientos operativos documentados. Pueden aplicarse procesos alternativos para una revisión acelerada (véase la sección 1.4.5).
- 1.3.4 Solo los miembros que participan en la revisión y discusión del CRI/CEI deben votar/opinar o asesorar.
- 1.3.5 El investigador, el personal del centro de investigación o el patrocinador, cuando corresponda, pueden proporcionar información sobre cualquier aspecto del ensayo, pero no deben participar en la toma de decisiones del CRI/CEI ni en su votación/opinión.
- 1.3.6 Un CRI/CEI puede invitar a personas no miembros con experiencia en áreas específicas para que les brinden asistencia.

1.4 Procedimientos

El CRI/CEI debe establecer, documentar y seguir sus procedimientos, que deben

incluir:

- 1.4.1 Determinar su composición (nombres y calificaciones de los miembros) y la autoridad bajo la cual se establece;
- 1.4.2 Programar, notificar a sus miembros y dirigir sus reuniones;
- 1.4.3 Realizar la revisión inicial y continua de los ensayos;
- 1.4.4 Determinar la frecuencia de la revisión continua, según corresponda;
- 1.4.5 Proporcionar, de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables, una revisión acelerada y la aprobación/opinión favorable de cambios menores en los ensayos en curso que cuenten con la aprobación/opinión favorable del CRI/CEI;
- 1.4.6 Especificar que ningún participante debe ser seleccionado en un ensayo antes de que el CRI/CEI emita su aprobación/opinión favorable documentada del ensayo;
- 1.4.7 Especificar que no se deben implementar desvíos ni cambios en el protocolo sin la aprobación/opinión favorable documentada previa del CRI/CEI de una enmienda apropiada al protocolo, excepto cuando sea necesario para eliminar riesgos inmediatos para los participantes o, de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables, cuando los cambios afecten únicamente a aspectos logísticos o administrativos del ensayo;
- 1.4.8 Especificar que el investigador/institución debe informar con prontitud al CRI/CEI (véase la sección 1.1):
 - (a) Desvíos del protocolo para eliminar riesgos inmediatos para los participantes del ensayo (véanse las secciones 1.4.7, 2.5.4 y 2.5.5);
 - (b) Cambios que aumenten el riesgo para los participantes o

afecten significativamente la realización del ensayo (véase la sección 2.4.6);

- (c) Todas las sospechas de reacciones adversas serias inesperadas (SUSAR) de conformidad con los requisitos regulatorios aplicables;
- (d) Nueva información que pueda afectar negativamente la seguridad de los participantes o la realización del ensayo.

1.4.9 Garantizar que el CRI/CEI (véase la sección 1.1) notifique con prontitud por escrito (en papel o electrónicamente) al investigador/institución o al patrocinador sobre:

- (a) Sus decisiones/opiniones relacionadas con el ensayo;
- (b) Los motivos de sus decisiones/opiniones;
- (c) Los procedimientos de apelación de sus decisiones/opiniones.

1.5 Registros

1.5.1 El CRI/CEI debe conservar todos los registros pertinentes (p. ej., procedimientos documentados, listas de miembros, listas de ocupaciones/afiliaciones de los miembros, documentos presentados, actas de reuniones y correspondencia) de conformidad con los requisitos regulatorios aplicables y ponerlos a disposición a solicitud de la(s) autoridad(es) regulatoria(s).

1.5.2 Los investigadores, patrocinadores o autoridades regulatorias podrán solicitar al CRI/CEI que proporcione sus procedimientos documentados y listas de miembros.

2. INVESTIGADOR

2.1 Calificaciones y Capacitación

2.1.1 El/Los investigador(es) deberá(n) estar calificado(s) por su formación, capacitación y experiencia para asumir la responsabilidad de la correcta realización del ensayo y deberá(n) proporcionar evidencia de dichas calificaciones.

2.1.2 El investigador deberá estar familiarizado con el uso adecuado del/de los producto(s) en investigación, tal como se describe en el protocolo, en el Brochure del Investigador vigente, en la información del producto o en otras fuentes de información proporcionadas por el patrocinador.

2.2 Recursos

2.2.1 El investigador deberá poder demostrar (p. ej., basándose en datos retrospectivos o actualmente disponibles) su potencial para reclutar el número propuesto de participantes elegibles dentro del período de reclutamiento acordado con el patrocinador.

2.2.2 El investigador deberá disponer de tiempo suficiente, personal calificado disponible e instalaciones adecuadas para la duración prevista del ensayo, a fin de llevarlo a cabo de forma adecuada y segura

2.3 Responsabilidades

2.3.1 El investigador podrá delegar actividades relacionadas con el ensayo a otras personas o partes. El investigador podrá contar con el apoyo del patrocinador para identificar a un proveedor de servicios adecuado; sin embargo, el investigador tendrá la decisión

final sobre si el proveedor de servicios que le prestará apoyo es adecuado, basándose en la información proporcionada por el patrocinador (véase la sección 3.6.5). El investigador retiene la responsabilidad final y debe supervisar adecuadamente a las personas o partes que realizan las actividades delegadas para garantizar los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes del ensayo, así como la confiabilidad de los datos. El nivel de supervisión del investigador sobre las actividades delegadas dependerá de la naturaleza de estas y será proporcional a la importancia de los datos recopilados y a los riesgos para la seguridad de los participantes del ensayo y la confiabilidad de los datos.

2.3.2 El investigador debe asegurarse de que las personas o partes en quienes haya delegado actividades relacionadas con el ensayo, estén debidamente calificadas y debidamente informadas sobre los aspectos relevantes del protocolo, el/los producto(s) en investigación y las actividades del ensayo que les hayan sido asignadas (incluidas las actividades realizadas por personal proporcionado por otras partes, de conformidad con los requisitos regulatorios locales). La capacitación relacionada con el ensayo impartida a las personas que asistan en el mismo, debe ser la necesaria para que puedan llevar a cabo las actividades del ensayo delegadas que excedan su formación y experiencia habituales.

2.3.3 El investigador debe garantizar que se mantenga un registro de las personas o partes en quienes haya delegado actividades relacionadas con el ensayo. La documentación de la delegación debe ser proporcional a la importancia de las actividades relacionadas con el ensayo. En situaciones en las que las actividades se realicen como parte de la práctica clínica, es posible que no se requiera documentación de la delegación.

2.3.4 Los acuerdos celebrados por el investigador/institución con los

proveedores de servicios para actividades relacionadas con el ensayo deben documentarse.

- 2.3.5 El investigador/institución debe permitir la supervisión y auditoría por parte del patrocinador, la inspección por parte de la(s) autoridad(es) regulatoria(s) competente(s) y, de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables, la revisión por parte del CRI/CEI.

2.4 Comunicación con el CRI/CEI

- 2.4.1 La presentación de la información al CRI/CEI puede ser realizada por el investigador/institución o el patrocinador de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables (véase la sección 1.1).

- 2.4.2 Antes de iniciar un ensayo, el investigador/institución debe contar con una aprobación/opinión favorable documentada y fechada del CRI/CEI para el protocolo del ensayo, los materiales de consentimiento informado, los procedimientos de reclutamiento de participantes (p. ej., anuncios) y cualquier otra información relacionada con el ensayo que deba proporcionarse a los participantes.

- 2.4.3 Como parte de la presentación del investigador/institución o patrocinador (de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables) al CRI/CEI, se debe proporcionar una copia actualizada del Brochure del Investigador o del folleto de información básica del producto (véase el Apéndice A, sección A.1.1). Si el Brochure del Investigador, el folleto informativo básico del producto o la guía se actualiza durante el ensayo, el CRI/CEI debe recibir la versión vigente de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables.

- 2.4.4 A medida que avanza el ensayo, el investigador/institución o el patrocinador deben proporcionar cualquier actualización de la información del participante al CRI/CEI de acuerdo con los

requisitos regulatorios aplicables.

- 2.4.5 El investigador o el patrocinador deben presentar resúmenes documentados del estado del ensayo al CRI/CEI de acuerdo con los requisitos regulatorios locales o previa solicitud.
- 2.4.6 El investigador o el patrocinador deben comunicar de inmediato al CRI/CEI (véase la sección 1.4.8) y, cuando corresponda, a la institución, cualquier cambio que afecte significativamente la realización del ensayo o aumente el riesgo para los participantes.

2.5 Cumplimiento del protocolo

- 2.5.1 El investigador/institución debe firmar el protocolo o un contrato alternativo para confirmar el acuerdo con el patrocinador.
- 2.5.2 El investigador debe cumplir con el protocolo, las BPC y los requisitos regulatorios aplicables.
- 2.5.3 El investigador debe documentar todos los desvíos del protocolo. Además de las identificadas por el propio investigador, el patrocinador podrá comunicarle los desvíos del protocolo relevantes para los participantes del ensayo y su conducción (véase la sección 3.11.4.5.1(b)). En cualquier caso, el investigador debe revisar los desvíos y, en el caso de las que se consideren importantes, explicarlos e implementar las medidas adecuadas para prevenir una recurrencia, cuando corresponda (véase la sección 3.9.3).
- 2.5.4 El investigador debe seguir el protocolo y desviarse solo cuando sea necesario para eliminar un riesgo inmediato para los participantes del ensayo. En caso de desviaciones realizadas para eliminar un riesgo inmediato para los participantes del ensayo, el investigador debe informar al patrocinador de inmediato.
- 2.5.5 El investigador debe informar sobre el riesgo inmediato, el cambio implementado y la modificación posterior propuesta al protocolo,

si la hubiera, al CRI/CEI) y, cuando corresponda, a las autoridades regulatorias (véase la sección 1.1).

2.6 Finalización o suspensión prematura de un ensayo

2.6.1 Si el ensayo se finaliza o suspende prematuramente por cualquier motivo, el investigador o la institución deben informar de inmediato a los participantes y garantizar que reciban el tratamiento y el seguimiento adecuados

2.6.2 Cuando el investigador finalice o suspenda su participación en un ensayo sin el consentimiento previo del patrocinador, debe informar de inmediato a la institución, cuando corresponda, al patrocinador, al CRI/CEI y a las autoridades regulatorias, de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables, y debe proporcionar una explicación detallada de los motivos.

2.6.3 Si el patrocinador finaliza o suspende un ensayo, el investigador/institución o el patrocinador, de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables, deberá informar de inmediato al CRI/CEI y a las autoridades regulatorias, y proporcionar una explicación adecuada (véase la sección 3.17.1).

2.6.4 Si el CRI/CEI finaliza o suspende su aprobación/opinión favorable de un ensayo (véanse las secciones 1.2.3 y 1.4.9), el investigador deberá informar a la institución, cuando corresponda, y el investigador/institución deberá notificar de inmediato al patrocinador.

2.7 Atención médica y notificación de seguridad de los participantes

2.7.1 *Atención médica de los participantes del ensayo*

- (a) Un médico calificado o, cuando corresponda, un dentista calificado (u otro profesional de la salud calificado de acuerdo con los requisitos regulatorios locales) que sea investigador o subinvestigador del ensayo, deberá ser responsable de la atención médica y las decisiones relacionadas con el ensayo.
- (b) Otros profesionales de la salud debidamente calificados podrán participar en la atención médica de los participantes del ensayo, de acuerdo con sus actividades habituales y de conformidad con los requisitos regulatorios locales.
- (c) Durante y después de la participación en un ensayo, el investigador/la institución deberá garantizar que se proporcione atención médica adecuada al participante ante cualquier evento adverso, incluyendo valores de laboratorio clínicamente significativos, relacionados con el ensayo. El investigador/la institución deberá informar al participante cuando se necesite atención médica por enfermedades intercurrentes de las que tenga conocimiento.
- (d) El investigador debe informar al médico de cabecera del participante sobre su participación en el ensayo si este tiene un médico de cabecera y acepta que se le informe.

2.7.2 *Notificación de seguridad*

- (a) Los eventos adversos o los resultados anormales de los análisis requeridos para las evaluaciones de seguridad (como se describe en el protocolo) deberán notificarse al patrocinador de acuerdo con los requisitos de notificación y dentro de los plazos especificados en el protocolo. Los eventos médicos desfavorables que ocurran en los participantes antes de la administración del producto en investigación (p. ej., durante la selección) deben considerarse e informarse al patrocinador si así lo requiere el protocolo.
- (b) Todos los eventos adversos serios (EAS) deben notificarse

inmediatamente (después de que el investigador tenga conocimiento razonable del evento) al patrocinador. El investigador también debe incluir una evaluación de causalidad. De acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables, el protocolo puede identificar EAS que no requieren notificación inmediata; por ejemplo, muertes u otros eventos que sean criterios de valoración. La información posterior debe presentarse como informe de seguimiento, según sea necesario.

- (c) En el caso de las muertes notificadas, el investigador debe proporcionar al patrocinador, al CRI/CEI y, cuando corresponda, a la autoridad regulatoria, cualquier información adicional solicitada (por ejemplo, informes de autopsia e informes médicos terminales) cuando esté disponible.
- (d) El investigador puede delegar las actividades de notificación de seguridad al personal calificado del centro, pero conserva la responsabilidad general de la seguridad de los participantes bajo su responsabilidad y del cumplimiento de los requisitos de notificación

2.8 Consentimiento informado de los participantes del ensayo

2.8.1 Al obtener y documentar el consentimiento informado (en papel o en formato electrónico), el investigador debe cumplir con los requisitos regulatorios aplicables y adherirse a las BPC y a los principios éticos que se derivan de la Declaración de Helsinki. El proceso de consentimiento informado debe incluir lo siguiente:

- (a) Antes de otorgar el consentimiento e inscribir a los participantes, el investigador debe obtener la aprobación/opinión favorable documentada del CRI/CEI sobre los materiales y el proceso del consentimiento informado;

- (b) La información debe ser lo más clara y concisa posible, utilizar un lenguaje sencillo y evitar la extensión y la complejidad innecesarias. Esto garantiza que los participantes del ensayo o sus representantes legales tengan una comprensión adecuada de los objetivos del ensayo, los tratamientos alternativos, los posibles beneficios y riesgos, las cargas, sus derechos y lo que se espera de los participantes para poder tomar una decisión informada sobre su participación en el ensayo;
- (c) Se pueden utilizar diversos enfoques (p. ej., texto, imágenes, vídeos y otros métodos interactivos) en el proceso de consentimiento informado, incluyendo la información al participante. Al desarrollar los materiales y el proceso de consentimiento informado, se deben tener en cuenta las características de la población potencial del ensayo (p.ej, los participantes podrían no estar familiarizados con los sistemas informáticos) y la idoneidad del método para obtener el consentimiento. Cuando se utilicen sistemas informáticos para obtener el consentimiento informado, se podrá ofrecer a los participantes del ensayo la opción de utilizar un método en papel como alternativa.
- (d) Cuando sea apropiado, se podrá considerar la obtención del consentimiento a distancia.
- (e) Tanto si el proceso de consentimiento informado se realiza presencialmente como a distancia, el investigador debe asegurarse de la identidad del participante (o de su representante legalmente aceptable) de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables.

2.8.2 Se informará oportunamente al participante, o a su representante legalmente aceptable, si surge nueva información que pueda ser relevante para su disposición a continuar participando en el

ensayo. La comunicación de esta información y la confirmación de la disposición a continuar participando en el ensayo deben documentarse. Se evaluará la nueva información que pueda afectar la disposición del participante a continuar participando para determinar si se requiere un nuevo consentimiento (p. ej., dependiendo de la etapa del ensayo, se debe considerar si la nueva información es relevante sólo para los nuevos participantes o para los participantes existentes). Si se requiere un nuevo consentimiento (p. ej., información sobre problemas de seguridad emergentes), la nueva información debe identificarse claramente en los materiales revisados del consentimiento informado. Los materiales revisados del consentimiento informado deben recibir la aprobación/opinión favorable del CRI/CEI antes de su uso.

- 2.8.3 Ni el investigador ni el personal del centro de investigación deben coaccionar o influir indebidamente en un participante para que participe o continúe participando en el ensayo.
- 2.8.4 Ninguna información proporcionada al participante o a su representante legal durante el proceso de consentimiento informado debe contener lenguaje que provoque que el participante renuncie o parezca renunciar a cualquier derecho legal, o que exima o parezca eximir al investigador, la institución, el patrocinador o sus proveedores de servicios de responsabilidad por negligencia.
- 2.8.5 El proceso de consentimiento informado debe ser realizado por el investigador u otro personal del centro investigador delegado por el investigador, de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables. Si el participante no puede dar su consentimiento por sí mismo (por ejemplo, menores de edad, pacientes con capacidad de decisión gravemente reducida), su representante legal debe dar su consentimiento en nombre del participante.
- 2.8.6 Antes de obtener el consentimiento informado del participante, el

investigador o el personal del centro delegado por el investigador, de acuerdo con el protocolo y las condiciones de las opiniones/aprobaciones favorables del CRI/CEI debe proporcionar al participante o a su representante legalmente autorizado tiempo suficiente, salvo que esté justificado (p. ej., en una situación de emergencia), y la oportunidad de solicitar información sobre los detalles del ensayo y decidir si participa o no en él. Las preguntas sobre el ensayo deben responderse a satisfacción del participante o de su representante legalmente autorizado.

2.8.7 Antes de participar en el ensayo, el formulario de consentimiento informado debe ser firmado y fechado por el participante o su representante legalmente autorizado y, cuando corresponda, por un testigo imparcial y por el investigador o el personal del centro del investigador delegado que llevó a cabo la conversación sobre el consentimiento informado. Al firmar el formulario de consentimiento, el investigador o el personal del centro de investigación delegado certifica que el consentimiento informado fue otorgado libremente por el participante o su representante legalmente autorizado, y que la información del consentimiento fue explicada con precisión y aparentemente entendida por el participante o su representante legalmente autorizado. El proceso de consentimiento informado puede implicar una firma física o electrónica y la fecha (véase el término "firma" en el glosario).

2.8.8 En situaciones de emergencia, cuando no sea posible obtener el consentimiento previo del participante, se deberá solicitar el consentimiento de su representante legalmente autorizado, si está presente. Cuando no sea posible obtener el consentimiento previo del participante y su representante legalmente autorizado no esté disponible, la inscripción del participante deberá requerir las medidas descritas en el protocolo o en otras fuentes, con la aprobación/opinión favorable documentada del Comité de Ética de

Investigación (CEI) o del Comité de Ética de Investigación (CEI), para proteger los derechos, la seguridad y el bienestar del participante, y para garantizar el cumplimiento de los requisitos regulatorios aplicables. Se debe informar al participante o a su representante legalmente aceptable sobre el ensayo lo antes posible y solicitar su consentimiento, según corresponda.

2.8.9 Si un participante o su representante legalmente aceptable no sabe leer, un testigo imparcial debe estar presente (a distancia o en persona) durante toda la discusión sobre el consentimiento informado. Después de leer y explicar el formulario de consentimiento informado y cualquier otra información al participante o a su representante legalmente aceptable, y tras haber dado su consentimiento oral a la participación del participante en el ensayo y, si es capaz de hacerlo, haber firmado y fechado el formulario de consentimiento informado, el testigo debe firmarlo y fecharlo. Al firmar el formulario de consentimiento, el testigo certifica que la información del consentimiento fue explicada con precisión y aparentemente entendida por el participante o su representante legalmente aceptable, y que el participante o su representante legalmente aceptable dio libremente su consentimiento informado.

2.8.10 La discusión sobre el consentimiento informado y los materiales que se proporcionarán a los participantes deben explicar lo siguiente, según corresponda:

- (a) El propósito del ensayo;
- (b) Que el ensayo implica investigación y un resumen de los aspectos experimentales;
- (c) El/Los producto(s) en investigación del ensayo y la probabilidad de asignación aleatoria al producto en investigación, si corresponde;
- (d) Los procedimientos del ensayo que se seguirán, incluidos todos los procedimientos invasivos;
- (e) Qué se espera de los participantes;
- (f) Los riesgos o inconvenientes razonablemente previsibles para el participante y, cuando corresponda, para su pareja, para un embrión, feto o lactante;
- (g) Los beneficios razonablemente esperados. Cuando no se busque un beneficio clínico para el participante, se le debe

informar de ello;

- (h) Los procedimientos o tratamientos alternativos que puedan estar disponibles para el participante y sus posibles beneficios y riesgos importantes.
- (i) La compensación y/o el tratamiento disponible para el participante en caso de lesión relacionada con el ensayo;
- (j) Cualquier compensación prorrateada prevista para el participante por su participación en el ensayo
- (k) Cualquier gasto previsto para el participante por su participación en el ensayo
- (l) Que la participación del participante en el ensayo es voluntaria y que este puede decidir dejar de tomar el producto en investigación o retirarse del ensayo en cualquier momento, sin penalización ni pérdida de los beneficios a los que tiene derecho;
- (m) El procedimiento de seguimiento para los participantes que dejaron de tomar el producto en investigación, se retiraron del ensayo o fueron suspendidos del mismo;
- (n) El proceso mediante el cual se manejarán los datos del participante, incluso en caso de retiro o interrupción de la participación, de conformidad con los requisitos regulatorios aplicables;
- (o) Que, al aceptar participar en el ensayo, el participante o su representante legalmente autorizado permiten acceso directo a los registros originales, en el entendido de que se protegerá la confidencialidad de la historia médica del participante. Este acceso se limita a la revisión de las actividades del ensayo y/o la revisión o verificación de datos y registros por parte de la(s) autoridad(es) regulatoria(s) y los representantes del patrocinador, por ejemplo, monitor(es) o auditor(es), y, de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables, del CRI/CEI;

- (p) Que los registros que identifican al participante se mantendrán confidenciales y, en la medida en que lo permitan los requisitos regulatorios aplicables, no se harán públicos. Si se publican los resultados del ensayo, la identidad del participante se mantendrá confidencial. El ensayo podrá registrarse en bases de datos reconocidas y de acceso público, según los requisitos regulatorios aplicables;
- (q) Que el participante o su representante legalmente aceptable será informado oportunamente si se dispone de información que pueda ser relevante para la disposición del participante a continuar participando en el ensayo;
- (r) La(s) persona(s) a la(s) que se debe(n) contactar para obtener más información sobre el ensayo, así como los derechos del participante, y a quién contactar en caso de sospecha de lesión relacionada con el ensayo;
- (s) Las circunstancias previsibles o los motivos por los cuales la participación del participante en el ensayo podría ser cancelada;
- (t) La duración prevista de la participación del participante en el ensayo
- (u) El número aproximado de participantes que participarán en el ensayo;
- (v) Que los resultados del ensayo y la información sobre el tratamiento real del participante, si corresponde, se pondrán a su disposición si así lo desean, cuando el patrocinador disponga de dicha información.

2.8.11 Antes de participar, el participante o su representante legalmente autorizado deberá recibir una copia (impresa o electrónica) del formulario de consentimiento informado firmado y fechado, así como cualquier otro documento de consentimiento informado proporcionado, de conformidad con los requisitos regulatorios aplicables. Durante la participación en el ensayo, el participante o

su representante legalmente aceptable debe recibir una copia de las actualizaciones del formulario de consentimiento y de cualquier otro material actualizado del consentimiento informado proporcionado.

2.8.12 Cuando se incluya a un menor como participante, se debe proporcionar y discutir con el menor la información sobre su asentimiento, apropiada para su edad, como parte del proceso de consentimiento, y se debe obtener su consentimiento para participar en el ensayo, según corresponda. Se debe considerar un proceso de consentimiento si, durante el transcurso del ensayo, el menor alcanza la edad legal para el consentimiento, de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables.

2.8.13 Cuando un ensayo clínico incluya participantes que solo puedan seleccionarse con el consentimiento de su representante legalmente aceptable, se les debe informar sobre el ensayo de manera que facilite su comprensión y, si es posible, el participante debe firmar y fechar el formulario de consentimiento informado o el formulario de asentimiento, según corresponda.

2.9 Fin de la participación en un ensayo clínico

2.9.1 Cuando un participante decide interrumpir el tratamiento con el producto en investigación o retirarse de un ensayo, es suspendido del ensayo o llega al final habitual del ensayo, el investigador debe seguir el protocolo y/u otros documentos relacionados con el protocolo. Para los participantes que no llegaron al final habitual del ensayo, esto puede incluir instrucciones para evitar la pérdida de datos ya recopilados, de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables, a fin de garantizar la confiabilidad de los resultados del ensayo. En general, la pérdida de datos ya recopilados puede sesgar los resultados y dar lugar, por ejemplo, a conclusiones inexactas sobre el perfil de seguridad del producto en

investigación.

2.9.2 Aunque un participante no está obligado a proporcionar una razón para retirarse prematuramente de un ensayo, el investigador debe hacer un esfuerzo razonable para determinar la razón, respetando plenamente sus derechos. El investigador debe considerar si es apropiado conversar con el participante o su representante legal. Esta conversación debe centrarse en los motivos del retiro para determinar si existen maneras de abordar las inquietudes, de modo que el participante pueda reconsiderar su retiro sin influir indebidamente en su decisión. El investigador o el personal del centro de investigación delegado debe considerar explicar al participante la importancia de continuar su participación, para minimizar el retiro de los participantes del ensayo. En este proceso, el investigador debe asegurarse de que esto no interfiera con la decisión del participante de rechazar o retirarse de la participación en ningún momento.

2.9.3 Cuando corresponda, el investigador debe informar al participante sobre los resultados del ensayo y el tratamiento recibido cuando el patrocinador disponga de esta información después del desenmascaramiento, respetando debidamente la preferencia del participante de ser informado.

2.10 Manejo del producto en investigación

2.10.1 La responsabilidad del manejo del/de los producto(s) en investigación, incluyendo la rendición de cuentas, la manipulación, la dispensación, la administración y la devolución, recae en el investigador/la institución. El patrocinador puede facilitar aspectos de la gestión del/de los producto(s) en investigación (p. ej., proporcionando formularios y soluciones técnicas, como sistemas informáticos, y organizando la distribución del/de los producto(s) en investigación a los participantes del ensayo).

- 2.10.2 Cuando el investigador/la institución delegue parte o la totalidad de sus actividades de manejo del/de los producto(s) en investigación a un farmacéutico u otra persona, de acuerdo con los requisitos regulatorios locales, la persona delegada deberá estar bajo la supervisión del investigador/la institución.
- 2.10.3 Cuando el investigador haya delegado actividades relacionadas con el manejo del producto en investigación o el patrocinador haya facilitado aspectos de estas actividades, el nivel de supervisión del investigador dependerá de diversos factores, como las características del producto en investigación, la vía y complejidad de administración, el nivel de conocimiento existente sobre la seguridad y el estado de comercialización del producto en investigación
- 2.10.4 El investigador/institución y/o un farmacéutico u otra persona competente deberán mantener registros de la entrega del producto, el inventario, el uso por parte de cada participante (incluida la documentación de que se les proporcionaron las dosis especificadas en el protocolo) y la devolución al patrocinador, así como la destrucción o disposición alternativa del/de los producto(s) no utilizado(s). Estos registros deberán incluir fechas, cantidades, números de lote/serie, fechas de caducidad (si corresponde) y los códigos únicos asignados al/a los producto(s) en investigación y a los participantes del ensayo. En el caso de los medicamentos autorizados, se podrán considerar alternativas a lo mencionado anteriormente, de acuerdo con los requisitos regulatorios locales.
- 2.10.5 El/los producto(s) en investigación debe(n) almacenarse según lo especificado por el patrocinador y de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables.
- 2.10.6 El investigador debe garantizar que el/los producto(s) en investigación se utilice(n) únicamente de acuerdo con el protocolo aprobado.

- 2.10.7 Cuando corresponda, el investigador o una persona designada por el investigador/la institución debe explicar el uso correcto del/de los producto(s) en investigación a cada participante y debe verificar, a intervalos apropiados para el ensayo, que cada participante siga las instrucciones correctamente.
- 2.10.8 El producto en investigación puede enviarse a la ubicación del participante o suministrarse/dispensarse en un lugar más cercano (por ejemplo, en una farmacia local o en un centro de salud local). El producto en investigación puede ser administrado en la ubicación del participante por el personal del centro del investigador, el propio participante, un cuidador o un profesional de la salud.
- 2.10.9 El manejo del producto en investigación debe organizarse y llevarse a cabo de conformidad con los requisitos regulatorios aplicables, y deben implementarse medidas de seguridad para garantizar la integridad del producto, su uso según el protocolo y la seguridad del participante.

2.11 Procedimientos de aleatorización y desenmascaramiento

- 2.11.1 El investigador debe seguir los procedimientos de aleatorización del ensayo, si los hubiera, y, en el caso de un ensayo con enmascaramiento para el investigador, debe asegurarse de que el código de aleatorización del tratamiento se descifre únicamente de acuerdo con el protocolo. En caso de emergencia, para proteger la seguridad del participante, el investigador debe estar preparado y ser capaz desde el inicio del ensayo de realizar el desenmascaramiento sin demoras ni obstáculos indebidos. El investigador debe documentar y explicar con prontitud al patrocinador cualquier desenmascaramiento prematuro (p. ej., desenmascaramiento accidental, desenmascaramiento de emergencia para proteger al participante del ensayo,

desenmascaramiento debido a un evento adverso serio) del/de los producto(s) en investigación.

2.12 Registros

- 2.12.1 Al generar, registrar y reportar los datos del ensayo, el investigador debe garantizar la integridad de los datos bajo su responsabilidad, independientemente del medio utilizado.
- 2.12.2 El investigador/institución debe mantener registros fuente adecuados que incluyan observaciones pertinentes sobre cada uno de los participantes del ensayo bajo su responsabilidad. Los registros fuente deben ser atribuibles, legibles, contemporáneos, originales, precisos y completos. Los cambios en los registros fuente deben ser rastreables, no deben ocultar la entrada original y deben explicarse si es necesario (mediante un registro de auditoría). El investigador debe definir qué se considera un registro fuente, los métodos de captura de datos y su ubicación antes de comenzar el ensayo, y debe actualizar esta definición cuando sea necesario. Deben evitarse los pasos de transcripción innecesarios entre el registro fuente y la herramienta de adquisición de datos.
- 2.12.3 El patrocinador debe proporcionar al investigador acceso oportuno a los datos (véase la sección 3.16.1(k)) y ser responsable de la revisión oportuna de los datos, incluidos los datos relevantes de fuentes externas que puedan tener un impacto, por ejemplo, en la elegibilidad, el tratamiento o la seguridad del participante (p. ej., datos de laboratorio central, datos de imágenes de lectura centralizada, registros de otras instituciones y, si corresponde, datos electrónicos de resultados notificados por el paciente (ePRO)). El protocolo puede establecer excepciones de acceso, por ejemplo, para proteger el enmascaramiento.

- 2.12.4 El investigador debe garantizar que las herramientas de adquisición de datos y otros sistemas implementados por el patrocinador se utilicen según lo especificado en el protocolo o en las instrucciones del ensayo.
- 2.12.5 El investigador debe garantizar la exactitud, integridad, legibilidad y puntualidad de los datos notificados al patrocinador en las herramientas de adquisición de datos completadas por el centro del investigador (p. ej., formulario de informe de caso [CRF]) y en cualquier otro informe requerido (p. ej., informes de eventos adversos serios). El investigador debe revisar y aprobar los datos notificados en los hitos importantes acordados con el patrocinador (p. ej., análisis intermedio) (véase la sección 3.16.1(o)).
- 2.12.6 Los datos notificados al patrocinador deben ser coherentes con los registros originales o con las discrepancias explicadas. Los cambios o correcciones en los datos notificados deben ser rastreables, explicarse (si es necesario) y no deben ocultar la información original.
- 2.12.7 El investigador/la institución debe implementar las medidas adecuadas para proteger la privacidad y confidencialidad de la información personal de los participantes del ensayo, de conformidad con los requisitos regulatorios aplicables en materia de protección de datos personales.
- 2.12.8 Los datos notificados al patrocinador deben identificarse mediante un código de participante inequívoco que el investigador/la institución pueda rastrear hasta la identidad del participante.
- 2.12.9 En el caso de los sistemas implementados por el investigador/la institución que mantienen y conservan los datos/la información del ensayo, el investigador/la institución debe garantizar que dichos datos estén protegidos contra el acceso, la divulgación, la difusión o la alteración no autorizados, así como contra la destrucción indebida o la pérdida accidental.
- 2.12.10 Al utilizar sistemas informáticos en un ensayo clínico, el

investigador/institución deberá:

- (a) En el caso de los sistemas implementados por el investigador/institución, garantizar que las personas competentes tengan acceso seguro y atribuible;
- (b) En el caso de los sistemas implementados por el patrocinador, notificarle cuando sea necesario modificar o revocar los permisos de acceso de una persona;
- (c) En el caso de los sistemas implementados por el investigador/institución específicamente para ensayos clínicos, garantizar que los requisitos para los sistemas informáticos de la sección 4 se abordan de forma proporcional a los riesgos para los participantes y a la importancia de los datos;
- (d) Cuando el investigador proporcione equipos para la adquisición de datos a los participantes del ensayo, garantizar que se mantenga la trazabilidad y que los participantes reciban la capacitación adecuada;
- (e) Garantizar que los incidentes en el uso y funcionamiento de los sistemas informáticos que, a juicio del investigador/institución, puedan tener un impacto significativo o persistente en los datos del ensayo o en la seguridad del sistema, se notifiquen al patrocinador y, cuando corresponda, al CRI/CEI.

2.12.11 El investigador/institución deberá mantener los registros del ensayo según lo especificado en el Apéndice C y según lo exijan los requisitos regulatorios aplicables. El investigador/institución deberá controlar todos los registros esenciales generados por él/ella antes y durante la realización del ensayo.

2.12.12 El investigador/institución deberá conservar los registros esenciales durante el período de conservación requerido, de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables, o hasta que el patrocinador le informe de que ya no son necesarios, lo que sea

mayor. El investigador/la institución debe tomar medidas para garantizar la disponibilidad, accesibilidad y legibilidad de estos registros, así como para evitar el acceso no autorizado y la destrucción accidental o prematura de estos (véase el Apéndice C)

- 2.12.13 El investigador/la institución debe mantener informado al patrocinador del nombre de la persona responsable de mantener los registros esenciales durante el período de retención; por ejemplo, cuando el centro del investigador cierra o un investigador abandona el centro.
- 2.12.14 A petición del monitor, el auditor, el CRI/CEI o la autoridad regulatoria, el investigador/la institución debe poner a disposición para acceso directo todos los registros solicitados relacionados con el ensayo.

2.13 Informes

Una vez finalizado el ensayo, el investigador, si corresponde, debe informar a la institución. El investigador/la institución debe proporcionar al CRI/CEI un resumen de los resultados del ensayo y, si corresponde, a la(s) autoridad(es) regulatoria(s) los informes requeridos.

3. PATROCINADOR

La responsabilidad del patrocinador implica la implementación de enfoques proporcionales al riesgo para garantizar los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes del ensayo, así como la confiabilidad de los resultados del ensayo a lo largo de todo el ciclo de vida del ensayo clínico.

3.1 Diseño del ensayo

- 3.1.1 Al planificar los ensayos, el patrocinador debe garantizar que se disponga de suficientes datos de seguridad y eficacia (p. ej., de estudios

preclínicos, ensayos clínicos o experiencias reales). Se dispone de recursos para respaldar la exposición humana por vía, en las dosis, durante el tiempo y en la población del ensayo que se estudiará.

- 3.1.2 Los patrocinadores deben incorporar la calidad en el diseño del ensayo clínico mediante la identificación de los factores críticos para la calidad del ensayo y la gestión de los riesgos asociados a dichos factores.
- 3.1.3 Los patrocinadores deben considerar las aportaciones de diversas partes interesadas, por ejemplo, profesionales de la salud y pacientes, para respaldar el plan de desarrollo y los protocolos del ensayo clínico, tal como se describe en la ICH E8(R1), y al elaborar los materiales de consentimiento informado y cualquier otra información para los participantes.
- 3.1.4 El patrocinador debe garantizar que todos los aspectos del ensayo sean operativamente viables y evitar la complejidad, los procedimientos y la recopilación de datos innecesarios. Los protocolos, las herramientas de adquisición de datos y otros documentos operativos deben ser adecuados para su propósito, claros, concisos y coherentes. El patrocinador no debe imponer una carga innecesaria a los participantes e investigadores.

3.2 Recursos

El patrocinador debe garantizar la disponibilidad de recursos suficientes para llevar a cabo el ensayo de forma adecuada.

3.3 Asignación de actividades

Antes de iniciar las actividades del ensayo clínico, el patrocinador debe determinar las funciones y asignar las actividades relacionadas con el ensayo en consecuencia.

3.4 Calificación y formación

Durante todo el proceso del ensayo, el patrocinador debe contar con personal debidamente calificado para las actividades a las que se les asigne (p. ej., bioestadísticos, farmacólogos clínicos, médicos, científicos/gestores de datos, auditores y monitores)

3.4.1 Experiencia médica

El patrocinador debe contar con personal médico disponible que pueda asesorar sobre cuestiones o problemas médicos específicos relacionados con el ensayo.

3.5 Financiación

Los aspectos financieros del ensayo deben documentarse en un acuerdo entre el patrocinador y el investigador/institución.

3.6 Acuerdos

3.6.1 Antes de iniciar las actividades, deben documentarse los acuerdos celebrados por el patrocinador con el investigador/institución, los proveedores de servicios y cualquier otra parte (p. ej., el comité independiente de monitoreo de datos [CIMD], el comité de adjudicación) involucrada en el ensayo clínico.

3.6.2 Los acuerdos deben actualizarse cuando sea necesario para reflejar cambios significativos en las actividades transferidas.

3.6.3 El patrocinador debe obtener los acuerdos del investigador/institución y, cuando corresponda, del proveedor de servicios:

- (a) Para realizar el ensayo de acuerdo con el protocolo aprobado y en cumplimiento de las BPC y los requisitos regulatorios aplicables;
- (b) Para cumplir con los procedimientos de registro/informe de datos;
- (c) Para conservar los registros esenciales durante el período de

retención requerido de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables o hasta que el patrocinador informe al investigador/institución o, cuando corresponda, al proveedor de servicios que estos registros ya no son necesarios, lo que sea más largo.

- (d) Permitir la supervisión y auditoría por parte de los patrocinadores, las inspecciones por parte de las autoridades regulatorias (nacionales y extranjeras) y, de conformidad con los requisitos regulatorios aplicables, la revisión por parte del CRI/CEI, incluyendo el acceso directo a los registros e instalaciones originales, incluyendo los de los proveedores de servicios.

3.6.4 Cualquier actividad del patrocinador relacionada con el ensayo que se transfiera a un proveedor de servicios y sea asumida por éste deberá documentarse en un acuerdo. Las actividades del patrocinador relacionadas con el ensayo que no se transfieran específicamente a un proveedor de servicios ni sean asumidas por éste serán retenidas por el patrocinador.

3.6.5 El patrocinador deberá proporcionar información al investigador sobre cualquier proveedor de servicios identificado por él para realizar actividades bajo la responsabilidad del investigador. La responsabilidad de dichas actividades recae en el investigador (véase la sección 2.3.1).

3.6.6 Un patrocinador podrá transferir cualquiera o la totalidad de sus actividades relacionadas con el ensayo a un proveedor de servicios de conformidad con los requisitos regulatorios aplicables. Sin embargo, la responsabilidad última de las actividades del patrocinador relacionadas con el ensayo, incluyendo la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes, así como la confiabilidad de los datos del ensayo, recae en el patrocinador. Cualquier proveedor de servicios utilizado para realizar actividades del ensayo clínico debe implementar una gestión de calidad adecuada e informar al patrocinador de los incidentes que puedan afectar la seguridad de los participantes o los

resultados del ensayo.

- 3.6.7 El patrocinador es responsable de evaluar la idoneidad y seleccionar al proveedor de servicios para garantizar que pueda llevar a cabo adecuadamente las actividades que se le han asignado. El patrocinador debe proporcionar a los proveedores de servicios el protocolo cuando sea necesario, así como cualquier otro documento necesario para que realicen sus actividades.
- 3.6.8 El patrocinador debe tener acceso a la información pertinente (por ejemplo, procedimientos operativos estándar y métricas de rendimiento) para la selección y supervisión de los proveedores de servicios.
- 3.6.9 El patrocinador debe garantizar una supervisión adecuada de las actividades importantes relacionadas con el ensayo que se transfieren a los proveedores de servicios, incluidas las actividades subcontratadas posteriormente por el proveedor de servicios.
- 3.6.10 Las actividades relacionadas con el ensayo realizadas por los proveedores de servicios, deben llevarse a cabo de conformidad con los requisitos pertinentes de BPC, que pueden cumplirse mediante los procesos de gestión de calidad existentes del proveedor de servicios que no fueron diseñados específicamente para cumplir con las BPC, pero que son adecuados para el propósito en el contexto del ensayo.
- 3.6.11 Un ensayo clínico puede tener uno o varios patrocinadores cuando lo permitan los requisitos regulatorios aplicables. En ensayos con más de un patrocinador, estos deben tener un acuerdo documentado que establezca sus respectivas responsabilidades, de conformidad con los requisitos regulatorios y/o las prácticas locales. Cuando el acuerdo documentado no especifique a qué patrocinador se atribuye una responsabilidad determinada, dicha responsabilidad recae en todos los patrocinadores.

3.7 Selección del Investigador

- 3.7.1 El patrocinador es responsable de seleccionar al/los investigador(es)/institución(es). Cada investigador debe estar calificado por su formación, capacitación y experiencia, y debe demostrar que dispone de los recursos e instalaciones adecuados para llevar a cabo el ensayo correctamente. Si se va a utilizar un comité coordinador o un/una investigador(es) coordinador(es) en ensayos multicéntricos, su organización o selección es responsabilidad del patrocinador, y sus funciones y responsabilidades deben documentarse antes de su participación en el ensayo.
- 3.7.2 El patrocinador debe proporcionar al/los posible(s) investigador(es)/institución(es) el protocolo y un Brochure del investigador actualizado, así como tiempo suficiente para revisar el protocolo y la información proporcionada.

3.8 Comunicación con el CRI/CEI y la(s) Autoridad(es) Regulatoria(s)

- 3.8.1 Notificación/Presentación a la(s) Autoridad(es) Regulatoria(s)
- De conformidad con los requisitos regulatorios aplicables, antes de iniciar el/los ensayo(s) clínico(s), el patrocinador (o el patrocinador y el investigador) debe presentar las solicitudes requeridas a la(s) autoridad(es) regulatoria(s) correspondiente(s) para su revisión, aceptación o autorización para comenzar el/los ensayo(s). Toda notificación/presentación debe estar fechada y contener información suficiente para identificar el protocolo.
- 3.8.2 Confirmación de la Revisión por el CRI/CEI
- (a) Cuando se haga referencia a una presentación al CRI/CEI, esta podrá ser realizada por el investigador/institución o el patrocinador de conformidad con los requisitos regulatorios

aplicables (véase la sección 1.1).

- (b) El patrocinador debe asegurarse de obtener la siguiente información:
 - (i) El nombre y la dirección del CRI/CEI pertinente, junto con
 - (aa) Una declaración de que está organizado y opera de acuerdo con las BPC y los requisitos regulatorios aplicables;
 - (bb) Aprobación/opinión favorable inicial y posterior documentada del CRI/CEI así como cualquier terminación del ensayo o suspensión de la aprobación/opinión favorable.

3.9 Supervisión del patrocinador

- 3.9.1 El patrocinador debe garantizar que el diseño y la ejecución del ensayo, los procesos implementados y la información y los datos generados sean de la calidad suficiente para garantizar resultados confiables, la seguridad de los participantes y una toma de decisiones adecuada.
- 3.9.2 El patrocinador debe garantizar que los procesos del ensayo se lleven a cabo de conformidad con el protocolo del ensayo y los documentos relacionados, así como con los requisitos regulatorios y las normas éticas aplicables.
- 3.9.3 El patrocinador debe determinar los criterios específicos del ensayo necesarios para clasificar los desvíos del protocolo como importantes. Los desvíos importantes del protocolo son un subconjunto de desvíos del protocolo que pueden afectar significativamente la integridad, la precisión o la confiabilidad de los datos del ensayo o que pueden afectar significativamente los derechos, la seguridad o el bienestar de un participante.
- 3.9.4 Las decisiones relacionadas con el ensayo deben evaluarse adecuadamente para determinar su impacto en los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes, así como en la confiabilidad de los resultados. Los riesgos relacionados con dichas decisiones deben gestionarse adecuadamente durante la planificación,

la ejecución y la presentación de informes del ensayo.

- 3.9.5 El alcance y la variedad de medidas de supervisión deben ser adecuados a su finalidad y estar adaptados a la complejidad y los riesgos asociados al ensayo. La selección y supervisión de investigadores y prestadores de servicios son aspectos fundamentales del proceso de supervisión. La supervisión del patrocinador incluye procesos de garantía y control de calidad relacionados con las actividades de los investigadores y prestadores de servicios relacionadas con el ensayo.
- 3.9.6 El patrocinador debe garantizar los procedimientos de escalado y el seguimiento adecuados y oportunos de los problemas para permitir la implementación de las medidas adecuadas de manera apropiada.
- 3.9.7 El patrocinador podrá considerar la creación de un Comité de Monitoreo de Datos (CIMD) para evaluar periódicamente el progreso de un ensayo clínico, incluyendo los datos de seguridad y los criterios de valoración de eficacia, y para recomendar al patrocinador la continuación, modificación o interrupción del ensayo.
- 3.9.8 Cuando corresponda, los patrocinadores también podrán establecer un comité de evaluación/adjudicación de criterios de valoración en ciertos ensayos para revisar dichos criterios. Informados por los investigadores para determinar si los criterios de valoración cumplen con los criterios especificados en el protocolo. Para minimizar el sesgo, estos comités generalmente deben estar cegados a los tratamientos asignados al realizar sus evaluaciones, independientemente de si el ensayo se realiza de forma ciega.
- 3.9.9 Los comités establecidos con fines que puedan afectar la seguridad de los participantes o la confiabilidad de los resultados del ensayo deben incluir miembros con experiencia relevante y con gestión de conflictos de intereses, contar con procedimientos operativos escritos (por ejemplo, estatutos) y documentar sus decisiones.

3.10 Gestión de la calidad

El patrocinador debe implementar un sistema adecuado para gestionar la calidad en todas las etapas del proceso del ensayo. La gestión de la calidad incluye el diseño e implementación de protocolos eficientes para ensayos clínicos, incluyendo herramientas y procedimientos para la realización del ensayo (incluida la recopilación y gestión de datos), con el fin de garantizar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes, así como la confiabilidad de los resultados del ensayo. El patrocinador debe adoptar un enfoque proporcionado y basado en el riesgo para la gestión de la calidad, lo que implica incorporar la calidad en el diseño del ensayo clínico (es decir, calidad por diseño) e identificar los factores que probablemente tengan un impacto significativo en los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes, así como en la confiabilidad de los resultados (es decir, factores críticos para la calidad, como se describe en ICH E8(R1)). El patrocinador debe describir el enfoque de gestión de la calidad implementado en el ensayo en el informe del ensayo clínico (véase ICH E3 Estructura y contenido de los informes de estudios clínicos).

3.10.1 Gestión de riesgos

A continuación, se describe un enfoque proporcionado para la identificación y gestión de riesgos:

3.10.1.1 *Identificación de riesgos*

El patrocinador debe identificar los riesgos que puedan tener un impacto significativo en los factores críticos para la calidad antes del inicio del ensayo y durante su desarrollo. Los riesgos deben considerarse en todos los procesos y sistemas, incluidos los sistemas informáticos, utilizados en el ensayo clínico (p. ej., diseño del ensayo, enrolamiento de participantes, proceso de consentimiento informado, aleatorización, cegamiento, administración del producto en investigación, manejo de datos y actividades del proveedor de servicios).

3.10.1.2 *Evaluación de riesgos*

El patrocinador debe evaluar los riesgos identificados y los controles existentes para mitigarlos, considerando:

- (a) La probabilidad de que se produzca un daño o peligro;
- (b) La medida en que dicho daño o peligro sería detectable;
- (c) El impacto de dicho daño o peligro en la protección de los participantes y la confiabilidad de los resultados.

3.10.1.3 Control de riesgos

El control de riesgos debe ser proporcional a la importancia del riesgo para los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes, así como a la confiabilidad de los resultados. Las actividades de mitigación de riesgos pueden incorporarse, por ejemplo, en el diseño e implementación del protocolo, los planes de seguimiento, los acuerdos entre las partes que definen las funciones y responsabilidades, y la formación. Cuando corresponda, el patrocinador debe establecer rangos aceptables preestablecidos (p. ej., límites de tolerancia de calidad a nivel de ensayo) para respaldar el control de riesgos en factores críticos para la calidad. Estos rangos preestablecidos reflejan límites que, al superarse, pueden afectar la seguridad del participante o la confiabilidad de los resultados del ensayo. Si se detecta una desviación de estos rangos, se debe realizar una evaluación para determinar si existe un posible problema sistémico y si es necesario tomar medidas.

3.10.1.4 Comunicación de Riesgos

El patrocinador debe documentar y comunicar los riesgos identificados y las actividades de mitigación, si corresponde, a quienes participan en la adopción de medidas o se ven afectados por dichas actividades. La comunicación también

facilita la revisión de riesgos y la mejora continua durante la realización de ensayos clínicos.

3.10.1.5 Revisión de Riesgos

El patrocinador debe revisar periódicamente las medidas de control de riesgos para comprobar si las actividades de gestión de calidad implementadas siguen siendo eficaces y pertinentes, teniendo en cuenta los nuevos conocimientos y la experiencia. Se podrán implementar medidas adicionales de control de riesgos según sea necesario.

3.10.1.6 Informes de riesgos

El patrocinador debe resumir e informar los problemas de calidad importantes (incluidos los casos en que se excedan los rangos aceptables, como se detalla en la sección 3.10.1.3) y las medidas correctivas adoptadas, y documentarlas en el informe del ensayo clínico (véase ICH E3).

3.11 Garantía de calidad y control de calidad

El patrocinador es responsable de establecer, implementar y mantener procesos adecuados de garantía de calidad y control de calidad, así como procedimientos documentados, para garantizar que los ensayos se realicen y que los datos se generen, registren y notifiquen de conformidad con el protocolo, las BPC y los requisitos regulatorios aplicables.

3.11.1 Garantía de calidad

La garantía de calidad debe aplicarse durante todo el ensayo clínico, e incluye la implementación de estrategias basadas en el riesgo para identificar causas potenciales o reales de incumplimiento grave del protocolo, las BPC o los requisitos

regulatorios aplicables para permitir implementar sus acciones correctivas y preventivas.

3.11.2 Auditoría

Cuando se realicen, las auditorías deben ser proporcionales a los riesgos asociados con la realización del ensayo (véase la sección 3.10.1.1).

El propósito de la auditoría de un patrocinador, que es independiente y separada de las funciones rutinarias de monitoreo o control de calidad, es evaluar si los procesos implementados para gestionar y llevar a cabo el ensayo son adecuados para garantizar el cumplimiento del protocolo, las BPC y los requisitos regulatorios aplicables.

3.11.2.1 Selección y calificación de los auditores

- (a) El patrocinador debe designar a personas independientes del ensayo clínico o los procesos que se auditen.
- (b) El patrocinador debe asegurarse de que los auditores estén calificados por su formación y experiencia para realizar las auditorías correctamente.

3.11.2.2 Procedimientos de Auditoría

- (a) El patrocinador debe garantizar que la auditoría de los ensayos/procesos clínicos se realice de acuerdo con sus procedimientos documentados sobre qué auditar, cómo hacerlo (es decir, presencial o remota), la frecuencia de las auditorías y la forma y el contenido de los informes de auditoría.
- (b) El plan, el programa y los procedimientos de auditoría del patrocinador para la auditoría de un ensayo deben guiarse, por ejemplo, por la importancia del ensayo para la presentación de informes a las autoridades regulatorias, el número de

- participantes, el tipo y la complejidad del ensayo, el nivel de riesgo para los participantes y cualquier problema identificado.
- (c) Las observaciones y hallazgos del/de los auditores(es) deben documentarse.
 - (d) Para preservar la independencia y el valor de la función de auditoría, las autoridades regulatorias no deben solicitar los informes de auditoría de forma rutinaria. Las autoridades regulatorias podrán solicitar acceso a un informe de auditoría caso por caso (es decir, cuando exista evidencia o sospecha de incumplimiento grave de las BPC o en el curso de un procedimiento legal).
 - (e) Cuando lo exijan los requisitos regulatorios aplicables, el patrocinador deberá proporcionar un certificado de auditoría.

3.11.3 Control de Calidad

El control de calidad debe aplicarse mediante un enfoque basado en el riesgo en cada etapa del manejo de los datos para garantizar su confiabilidad y su correcto procesamiento. En los ensayos clínicos, los procesos de monitoreo y gestión de datos son las principales actividades de control de calidad. Cuando corresponda, las actividades de control de calidad también podrán aplicarse a instalaciones externas a las instalaciones de los investigadores (por ejemplo, centros de lectura de imágenes).

3.11.4 Monitoreo

El objetivo del monitoreo es garantizar los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes, así como la confiabilidad de los resultados del ensayo a medida que este avanza. El monitoreo es una de las principales actividades de control de calidad. El monitoreo implica una amplia gama de actividades, entre ellas, la comunicación con los centros de investigación, la verificación de las

calificaciones y los recursos del investigador y del personal del centro, la formación y la revisión de la documentación e información del ensayo mediante diversos enfoques, como la revisión y verificación de los datos fuente, el análisis de datos y las visitas a las instalaciones institucionales que realizan actividades relacionadas con el ensayo. Algunas de estas actividades de monitoreo (p. ej., monitoreo centralizado) pueden llevarse a cabo mediante diferentes métodos y personas con diferentes funciones (p. ej., un científico de datos).

Sin embargo, el monitoreo debe ser realizado por personas ajenas a la ejecución clínica del ensayo en el centro que se monitorea. El enfoque de monitoreo debe tener en cuenta las actividades y los servicios implicados, incluidos los entornos descentralizados, y estar incluido en el plan de monitoreo. Los monitores y demás personal del ensayo deben cumplir los requisitos de protección y confidencialidad de los datos, de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables, la política institucional y las normas de seguridad de datos establecidas.

El monitoreo puede incluir el monitoreo del centro (realizado in situ o a distancia) y el monitoreo centralizado, según la estrategia de monitoreo y el diseño del ensayo clínico.

El patrocinador debe determinar el alcance y la naturaleza adecuados del monitoreo en función de los riesgos identificados. Se deben considerar factores como el objetivo, la finalidad, el diseño, la complejidad, el cegamiento, el número de participantes en el ensayo, el producto en investigación y el conocimiento actual del perfil de seguridad y los criterios de valoración del ensayo.

3.11.4.1 Monitoreo del centro del investigador

- (a) El monitoreo puede realizarse en relación con las actividades del ensayo clínico en los centros del investigador (incluidas sus farmacias y laboratorios locales, según corresponda). La frecuencia de las actividades de monitoreo también debe determinarse en función de los riesgos identificados. Las

actividades de monitoreo y su frecuencia deben modificarse según corresponda, utilizando el conocimiento adquirido.

- (b) Esta actividad de monitoreo puede realizarse in situ o a distancia, según la naturaleza de la actividad y sus objetivos.
- (c) El monitoreo puede incluir acceso remoto, seguro y directo, de solo lectura, a los registros fuente, otras herramientas de adquisición de datos y sistemas esenciales de conservación de registros.

3.11.4.2 *Monitoreo centralizado*

- (a) El monitoreo centralizado es una evaluación de los datos acumulados, realizada oportunamente por personal calificado y capacitado del patrocinador (p. ej., monitor médico, científico/gestor de datos, bioestadístico).
- (b) Los procesos de monitoreo centralizado proporcionan capacidades de monitoreo adicionales que pueden complementar y reducir el alcance o la frecuencia del monitoreo del centro, o utilizarse de forma independiente. El uso de análisis de datos centralizados puede ayudar a identificar problemas sistémicos o específicos del centro, como el incumplimiento del protocolo y datos potencialmente poco fiables.
- (c) El monitoreo centralizado puede facilitar la selección de centros o procesos para el monitoreo específico del centro.

3.11.4.3 *Plan de monitoreo*

El patrocinador debe desarrollar un plan de monitoreo adaptado a los posibles riesgos de seguridad identificados, los riesgos para la calidad de los datos y otros riesgos para la confiabilidad de los resultados del ensayo. Se debe prestar especial

atención a los procedimientos relevantes para la seguridad de los participantes y a los criterios de valoración del ensayo. El plan debe describir la estrategia de monitoreo, las actividades de monitoreo de todas las partes involucradas, los diversos métodos y herramientas de monitoreo que se utilizarán y la justificación de su uso. La estrategia de monitoreo debe garantizar una supervisión adecuada de la ejecución del ensayo y considerar las capacidades del centro y la carga potencial. El plan debe centrarse en aspectos críticos para la calidad. El plan de monitoreo debe hacer referencia a las políticas y procedimientos aplicables del patrocinador.

En el plan de monitoreo debe abordarse el monitoreo de datos y procesos importantes (p. ej., aquellos relacionados con los criterios de valoración principales y los criterios de valoración secundarios clave, y los procesos destinados a garantizar la seguridad del participante) realizados fuera del centro del investigador (p. ej., centros de lectura de imágenes, laboratorios centrales)

3.11.4.4 Procedimientos de Monitoreo

Las personas que realizan el monitoreo deben seguir el plan de monitoreo del patrocinador y los procedimientos de monitoreo aplicables.

3.11.4.5 Actividades de Monitoreo

El monitoreo, de acuerdo con los requisitos del patrocinador y su plan de monitoreo, generalmente debe incluir las siguientes actividades a lo largo del ciclo de vida del ensayo clínico, según corresponda.

3.11.4.5.1 Comunicación con las Partes que llevan a cabo al realización del Ensayo

- (a) Establecer y mantener una línea de comunicación entre el patrocinador, el investigador y otras partes e individuos

involucrados en la realización del ensayo (p. ej., actividades realizadas centralmente). En general, cada centro debe tener un monitor asignado como punto de contacto.

- (b) Informar al investigador u otras partes e individuos involucrados en la realización del ensayo sobre los desvíos relevantes del protocolo, las BPC y los requisitos regulatorios aplicables y, de ser necesario, tomar las medidas apropiadas para prevenir la recurrencia de los desvíos detectadas. Los desvíos importantes deben ser señalados y deben ser el foco de las iniciativas de remediación, según corresponda.
- (c) Informar al investigador o a otras partes e individuos involucrados en la realización del ensayo sobre errores u omisiones en la entrada de datos en los registros fuente y/o en las herramientas de adquisición de datos, y garantizar que las correcciones, adiciones o eliminaciones se realicen según corresponda, se fechen y se justifiquen (si es necesario), y que la aprobación del cambio se documente adecuadamente.
- (d) Las medidas adoptadas en relación con los desvíos, errores u omisiones deben ser proporcionales a su importancia.

3.11.4.5.2 *Selección, inicio, gestión y cierre del centro del investigador*

- (a) Seleccionar el centro y confirmar que el investigador y las personas o partes involucradas en la realización del ensayo cuentan con las calificaciones, los recursos (véanse las secciones 2.1, 2.2 y 3.7) y las instalaciones adecuadas, incluidos los laboratorios, el equipo y el personal del centro del investigador, para llevar a cabo el ensayo de forma segura y adecuada.
- (b) Confirmar, considerando sus actividades delegadas y su experiencia, que el investigador, el personal del centro de

investigación y otras partes, así como las personas involucradas en la realización del ensayo, estén adecuadamente informados sobre el ensayo y sigan el protocolo aprobado vigente y otros documentos relacionados con el protocolo, como el Brochure del Investigador vigente, así como la información relevante relacionada con el producto en investigación.

- (c) Confirmar que el investigador mantiene los registros esenciales (véase el Apéndice C).
- (d) Confirmar que se obtuvo el consentimiento informado antes de la participación en el ensayo (véase la sección 2.8) de los participantes en el centro.
- (e) Determinar si los eventos adversos se notifican adecuadamente dentro de los plazos requeridos por el protocolo, las BPC y los requisitos regulatorios aplicables.
- (f) Confirmar los requisitos del protocolo para los registros fuente y la ubicación de dichos datos en el centro.
- (g) Verificar que se mantenga el enmascaramiento, cuando corresponda.
- (h) Revisar e informar sobre las tasas de reclutamiento y retención de participantes.
- (i) Confirmar que el investigador proporcione los informes, notificaciones u otra información requeridos de acuerdo con el protocolo y los procedimientos del ensayo.
- (j) Confirmar el acuerdo para la retención de los participantes. Registros esenciales y la rendición de cuentas final del producto en investigación (p. ej., devolución y destrucción o disposición alternativa, si corresponde) durante el cierre del centro.

3.11.4.5.3 *Supervisión del manejo del producto en investigación*

- (a) Confirmar, para el/los producto(s) en investigación:
- (i) Que las condiciones de almacenamiento sean aceptables y se ajusten a los requisitos de almacenamiento especificados en el protocolo u otros documentos pertinentes;
 - (ii) Que los suministros sean suficientes durante todo el ensayo y se utilicen dentro de su vida útil;
 - (iii) Que el/los productos(s) en investigación correcto(s) se suministre(n) únicamente a los participantes que cumplan los requisitos para recibirlo en las dosis especificadas en el protocolo y, cuando corresponda, de acuerdo con los procedimientos de aleatorización;
 - (iv) Que los participantes, el investigador, el personal del centro de investigación y otras partes e individuos relevantes involucrados en la realización del ensayo reciban la instrucción necesaria sobre el correcto almacenamiento, uso, manipulación, devolución y destrucción, o la disposición alternativa, del/de los producto(s) en investigación;
 - (v) Que la recepción, el almacenamiento, el uso, la manipulación, la devolución y la destrucción, o la disposición alternativa, del/de los productos(s) en investigación se controlen y documenten adecuadamente;
 - (vi) Que la disposición del/de los producto(s) en investigación no utilizado(s) cumpla con los requisitos regulatorios aplicables y sea conforme con los requisitos del patrocinador;
 - (vii) Cuando el producto disponible en el mercado se dispense y utilice de conformidad con los requisitos regulatorios aplicables, algunas de las consideraciones descritas anteriormente podrían no ser aplicables.

3.11.4.5.4 *Monitoreo de los datos del ensayo clínico*

- (a) Verificar que el investigador esté seleccionando únicamente a

- participantes elegibles en el ensayo.
- (b) Verificar la exactitud, integridad y coherencia de los datos del ensayo notificados con los registros fuente y otros registros relacionados con el ensayo, y verificar si se notificaron oportunamente. Esto puede realizarse mediante el uso de muestras y con el apoyo del análisis de datos, según corresponda. El tamaño de la muestra y los tipos de datos o registros pueden requerir ajustes en función de los resultados de monitoreos previos u otros indicios de una calidad insuficiente de los datos. El monitoreo debe:
 - (i) Verificar que los datos requeridos por el protocolo, e identificados como de mayor criticidad en el plan de monitoreo, sean coherentes con la fuente;
 - (ii) Identificar datos faltantes, datos inconsistentes, valores atípicos, falta de variabilidad inesperada y desviaciones del protocolo;
 - (iii) Examinar las tendencias de los datos, como el rango, la coherencia y la variabilidad de los datos dentro y entre centros;
 - (c) Identificar errores significativos en la recopilación y el informe de datos en un centro o entre centros, posibles manipulaciones de datos y problemas de integridad de los datos.

3.11.4.6 *Informe de Monitoreo*

- (a) Los informes de las actividades de monitoreo deben incluir un resumen de lo revisado, una descripción de los hallazgos significativos, las conclusiones y las acciones necesarias para resolverlos, así como el seguimiento de su resolución, incluyendo aquellos no resueltos en informes anteriores. Los requisitos de los informes de monitoreo (incluido su contenido y frecuencia) deben describirse en los procedimientos del patrocinador.
- (b) Los informes del centro de investigación y/o del monitoreo centralizado

deben proporcionarse al personal correspondiente del patrocinador, según lo descrito en los procedimientos del patrocinador, de manera oportuna para su revisión y seguimiento.

- (c) Cuando sea necesario, el informe debe describir los hallazgos que requieren escalamiento para su acción y resolución. El patrocinador debe decidir las medidas apropiadas a tomar, y estas decisiones y la resolución de las medidas involucradas, cuando sea necesario, deben registrarse.

3.12 Incumplimiento

- 3.12.1 El incumplimiento del protocolo, los POE, las BPC o los requisitos regulatorios aplicables por parte de un investigador/institución o de un miembro del personal del patrocinador debe dar lugar a medidas apropiadas y proporcionadas por parte del patrocinador para garantizar el cumplimiento.
- 3.12.2 Si se descubre un incumplimiento que afecte significativamente o pueda afectar significativamente los derechos, la seguridad o el bienestar de los participantes del ensayo o la confiabilidad de los resultados del ensayo, el patrocinador debe realizar un análisis de la causa raíz, implementar las medidas correctivas y preventivas pertinentes y confirmar su idoneidad, a menos que se justifique lo contrario. Si el patrocinador identifica problemas que puedan afectar significativamente los derechos, la seguridad o el bienestar de los participantes del ensayo o la confiabilidad de los resultados del ensayo (es decir, incumplimiento grave), debe notificarlo a la autoridad regulatoria, al CRI/CEI, de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables, o al investigador, según corresponda.
- 3.12.3 Si se identifica un incumplimiento significativo por parte de un investigador, institución o proveedor de servicios que persiste a pesar de los esfuerzos de remediación, el patrocinador deberá considerar la posibilidad de finalizar la participación del investigador,

institución o proveedor de servicios en el ensayo. En estas circunstancias, el patrocinador deberá notificar de inmediato a la(s) autoridad(es) regulatoria(s) y al CRI/CEI del incumplimiento grave, según corresponda, y confiabilidad de los resultados.

3.13 Evaluación de Seguridad e Informes

El patrocinador es responsable de la evaluación continua de la seguridad del/de los producto(s) en investigación. El Brochure del Investigador o, cuando corresponda, la información científica actual, como un folleto de información básica del producto, constituye la base de la evaluación de seguridad y los informes del ensayo clínico. Para más información, consulte el Apéndice A.

3.13.1 Revisión de la Información de Seguridad por parte del Patrocinador

El patrocinador debe recopilar, según corresponda, y revisar oportunamente la información de seguridad pertinente. Esto incluye la revisión de cualquier evento médico desfavorable notificado que se produzca en los participantes antes de la administración del producto en investigación (por ejemplo, durante la selección). Esto puede resultar en la actualización del protocolo, el Brochure del Investigador, los materiales de consentimiento informado y los documentos relacionados. El patrocinador debe revisar la información de seguridad emergente disponible para evaluar si existen nuevos datos que puedan afectar la disposición del participante a continuar en el ensayo, afectar su desarrollo o alterar la aprobación/opinión favorable del CRI/CEI, según corresponda. Cualquier información de esta naturaleza debe comunicarse oportunamente a los participantes, al investigador, al CIE o la CIE y a las autoridades regulatorias, según corresponda.

3.13.2 Informes de seguridad

- (a) El patrocinador debe presentar a la(s) autoridad(es) regulatoria(s) actualizaciones de seguridad e informes periódicos, incluyendo cambios en el Brochure del

Investigador, según lo exijan los requisitos regulatorios aplicables.

- (b) El patrocinador deberá, de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables y con la guía ICH E2A Manejo de Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Estándares para la Notificación Acelerada, agilizar la notificación a la(s) autoridad(es) regulatoria(s) de todas las reacciones adversas sospechosas, inesperadas y graves (es decir, reacciones adversas serias).
- (c) La notificación de seguridad a las autoridades regulatorias deberá realizarse evaluando la expectativa de la reacción en relación con la información aplicable del producto (por ejemplo, la información de seguridad de referencia (ISR) contenida en el Brochure del Investigador o documentos alternativos), de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables. Consulte el Informe de Actualización de Seguridad del Desarrollo de la guía ICH E2F para obtener más información sobre la ISR.
- (d) La notificación de SUSAR a los investigadores/instituciones y a los CRI/CEI debe realizarse de forma que refleje la urgencia de la acción requerida, teniendo en cuenta la evolución del conocimiento sobre el perfil de seguridad del producto y de conformidad con los requisitos regulatorios aplicables. En algunas regiones, puede ser adecuado informar periódicamente los listados tabulares de casos individuales ("line listings" por su terminología en inglés) con una evaluación general de seguridad.
- (e) Los problemas de seguridad urgentes que requieran atención o acción inmediata deben notificarse a los CRI/CEI y/o a las autoridades regulatorias, así como a los investigadores, sin demora indebida y de conformidad con los requisitos

regulatorios aplicables.

- (f) Las disposiciones alternativas para la notificación de seguridad a las autoridades regulatorias, los CRI/CEI y los investigadores, así como para la notificación por parte de los investigadores al patrocinador, deben acordarse prospectivamente con la(s) autoridad(es) regulatoria(s) y, si corresponde, con el CRI/CEI, y describirse en el protocolo del ensayo clínico (p. ej., los eventos adversos serios (EAS) considerados como criterios de valoración de eficacia o seguridad, que no estarían sujetos a desenmascaramiento ni a notificación acelerada; véase ICH E2A). Véase ICH E19, Enfoque selectivo para la recopilación de datos de seguridad en ensayos clínicos específicos de fase avanzada, previos o posteriores a la aprobación.

3.13.3 Gestión de un riesgo inmediato

El patrocinador debe actuar con prontitud para abordar los riesgos inmediatos para los participantes. El patrocinador debe determinar las causas del riesgo y, con base en ello, tomar las medidas correctivas adecuadas. El patrocinador debe considerar si el protocolo requiere modificaciones en respuesta a un riesgo inmediato. La información sobre el riesgo inmediato, si se requiere, y cualquier modificación posterior del protocolo debe ser presentada al CREI/CEI o a las autoridades regulatorias por el investigador/institución o el patrocinador (de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables).

3.14 Seguro/Indemnización/Compensación a Participantes e Investigadores

- 3.14.1 Si así lo exigen los requisitos regulatorios aplicables, el patrocinador debe proporcionar un seguro o indemnizar (cobertura legal y

financiera) al investigador/institución contra reclamaciones derivadas del ensayo, excepto las derivadas de mala praxis o negligencia.

3.14.2 Las políticas y procedimientos del patrocinador deben abordar los costos del tratamiento de los participantes del ensayo en caso de lesiones relacionadas con el ensayo, de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables.

3.14.3 El enfoque para compensar a los participantes del ensayo debe cumplir con los requisitos regulatorios aplicables.

3.15 Producto(s) en investigación

3.15.1 Información sobre el/los producto(s) en investigación

El patrocinador debe garantizar que se desarrolle y actualice un Brochure del investigador a medida que se disponga de nueva información significativa sobre el producto en investigación. Alternativamente, en el caso de medicamentos autorizados, el patrocinador debe identificar la información básica del producto que se utilizará en el ensayo (véase el Apéndice A, sección A.1.1).

3.15.2 Manufactura, envasado, etiquetado y codificación del/de los producto(s) en investigación.

- (a) El patrocinador debe garantizar que el/los producto(s) en investigación (incluidos los controles activos y el placebo, si corresponde) se caractericen como apropiados para la etapa de desarrollo del/de los producto(s), se fabriquen de acuerdo con las BPM aplicables y estén codificados y etiquetados de forma que se proteja el enmascaramiento, si corresponde. Además, el etiquetado debe cumplir con los requisitos regulatorios aplicables.

- (b) El patrocinador debe determinar las temperaturas y condiciones de almacenamiento aceptables (p. ej., protección de la luz) y la vida útil del/de los producto(s) en investigación, los líquidos y procedimientos de reconstitución adecuados, y los dispositivos para la administración del producto, si los hubiera. El patrocinador debe informar a todas las partes involucradas (p. ej., monitores, investigadores, farmacéuticos, responsables de almacenamiento) sobre estas determinaciones.

- (c) El/los producto(s) en investigación debe(n) envasarse para evitar la contaminación y el deterioro inaceptable durante el transporte y el almacenamiento.

- (d) En ensayos con enmascaramiento, el patrocinador debe implementar
 - (i) Un proceso para enmascarar a las personas, incluyendo al personal del patrocinador, al participante del ensayo, al investigador o al personal del centro de investigación, según corresponda, respecto a la identidad y asignación del producto en investigación, y un proceso para prevenir y detectar la revelación inapropiada del enmascaramiento.

 - (ii) Un procedimiento y mecanismo que permita al investigador identificar rápidamente el/los producto(s) en caso de una emergencia médica donde se considere necesario el desenmascaramiento, protegiendo al mismo tiempo la identidad de la asignación de tratamiento de los demás participantes del ensayo;

 - (iii) Un mecanismo que proteja el desenmascaramiento del ensayo cuando la asignación de tratamiento de un

participante se desenmascare con el fin de informar sobre la seguridad a las autoridades regulatorias y/o al CRI/CEI, cuando corresponda.

- (e) Si se realizan cambios significativos en la formulación del/de los producto(s) en investigación (incluidos los controles activos y el placebo, si corresponde) durante el desarrollo clínico, los resultados de cualquier estudio adicional del/de los producto(s) formulado(s) (p. ej., estabilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad) necesarios para evaluar si estos cambios alterarían significativamente el perfil farmacocinético del producto, deberán estar disponibles antes del uso de la nueva formulación en ensayos clínicos.

3.15.3 *Suministro y Manejo de Productos en Investigación*

- (a) El patrocinador es responsable de suministrar los productos en investigación a los investigadores/instituciones. Cuando corresponda, el patrocinador podrá suministrar los productos en investigación a los participantes del ensayo de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables. El producto en investigación deberá suministrarse tras obtener la aprobación/opinión favorable del CRI/CEI y de las autoridades regulatorias para el ensayo. Se pueden adoptar diversos enfoques para el envío y la dispensación, por ejemplo, considerando las características de los productos en investigación, la vía y complejidad de administración, y el nivel de conocimiento existente sobre su perfil de seguridad. El manejo de los productos en investigación deberá organizarse y llevarse a cabo de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables, y deberán implementarse medidas de seguridad para garantizar la integridad del producto, su uso

según el protocolo y la seguridad de los participantes.

- (b) El patrocinador debe garantizar que el investigador, la institución o los participantes del ensayo dispongan de instrucciones sobre la manipulación y el almacenamiento del/de los producto(s) en investigación. Los procedimientos deben considerar la recepción, la manipulación, el almacenamiento, la dispensación, la recuperación del producto(s) no utilizado(s) de los participantes y su devolución al patrocinador (o su disposición alternativa si este lo autoriza y cumple con los requisitos regulatorios aplicables).
- (c) El patrocinador debe:
 - (i) Garantizar el suministro oportuno del/de los producto(s) en investigación al/a los investigador(es) o, cuando corresponda, a los participantes del ensayo, de conformidad con los requisitos regulatorios aplicables para evitar cualquier interrupción del ensayo y para la continuación del tratamiento de los participantes;
 - (ii) Mantener registros que documenten la identidad, el envío, la recepción, la devolución y la destrucción o disposición alternativa del/de los producto(s) en investigación (véase el Apéndice C);
 - (iii) Mantener un proceso para la recuperación de productos en investigación y documentar dicha recuperación (por ejemplo, en caso de retirada deficiente de productos, devolución y destrucción o disposición alternativa tras la finalización del ensayo, o recuperación de productos caducados);
 - (iv) Implementar un proceso para la disposición de productos en investigación no utilizados y para la

documentación de dicha disposición;

(v) Tomar medidas para garantizar que los productos en investigación sean estables durante su período de uso y se utilicen únicamente dentro de su vida útil;

(vi) Mantener cantidades suficientes de los productos en investigación utilizados en los ensayos para reconfirmar las especificaciones en caso de ser necesario y mantener registros de los análisis y las características de las muestras de los lotes. Las muestras deben conservarse hasta que se completen los análisis de los datos del ensayo o según lo exijan los requisitos regulatorios aplicables, según el período de retención más largo. Es posible que el patrocinador no tenga que conservar las muestras en ensayos en los que un medicamento autorizado se utilice como producto en investigación sin modificar su estado autorizado, de acuerdo con los requisitos regulatorios locales. En este caso, las muestras suelen ser conservadas por el fabricante.

3.16 Datos y Registros

3.16.1 Manejo de Datos

- (a) El patrocinador debe garantizar la integridad y confidencialidad de los datos generados y gestionados.
- (b) El patrocinador debe aplicar control de calidad en las etapas pertinentes del manejo de datos para garantizar que estos tengan la calidad suficiente para generar resultados confiables. El patrocinador debe centrar sus actividades de garantía y control de calidad, incluida la revisión de datos, en los datos de

mayor criticidad y los metadatos pertinentes.

- (c) El patrocinador debe especificar previamente los datos que se recopilarán y el método de recopilación en el protocolo (véase el Apéndice B). Cuando sea necesario, se deben incluir detalles adicionales, incluido un diagrama de flujo de datos, en un documento relacionado con el protocolo (por ejemplo, un plan de manejo de datos).
- (d) El patrocinador debe garantizar que las herramientas de adquisición de datos sean adecuadas para su propósito y estén diseñadas para capturar la información requerida por el protocolo. Deben estar validadas y listas para su empleo antes de su uso obligatorio en el ensayo.
- (e) El patrocinador debe garantizar la implementación de procesos documentados para garantizar la integridad de los datos durante todo su ciclo de vida (véase la sección 4.2).
- (f) El patrocinador debe implementar medidas para garantizar la protección del cegamiento, si lo hubiera (p. ej., mantener el cegamiento durante la introducción y el procesamiento de los datos).
- (g) El patrocinador debe establecer procedimientos para describir el desenmascaramiento, cuando corresponda; estas descripciones deben incluir:
 - (i) A quién se desenmascaró, en qué momento y con qué propósito;
 - (ii) Quién debe permanecer enmascarado;

- (iii) Las medidas de seguridad establecidas para preservar el cegamiento.
- (h) El patrocinador debe orientar a los investigadores/instituciones, proveedores de servicios y participantes del ensayo, cuando corresponda, sobre las expectativas para la captura, modificación, conservación y eliminación de datos.
- (i) El patrocinador no debe realizar cambios en los datos introducidos por el investigador o los participantes del ensayo, a menos que estén justificados, acordados previamente por el investigador y documentados.
- (j) El patrocinador debe permitir la corrección de errores en los datos, incluidos los introducidos por los participantes, cuando así lo soliciten los investigadores/participantes. Dichas correcciones deben justificarse y respaldarse con los registros originales correspondientes al momento de la introducción original.
- (k) El patrocinador debe garantizar que el investigador tenga acceso oportuno a los datos recopilados de acuerdo con el protocolo durante el transcurso del ensayo, incluidos los datos relevantes de fuentes externas (p. ej., datos del laboratorio central, datos de imágenes de lectura centralizada y, si procede, datos ePRO). Esto permite a los investigadores tomar decisiones (p. ej., sobre la elegibilidad, el tratamiento, la continuación de la participación en el ensayo y la atención a la seguridad de cada participante) (véase la sección 2.12.3). El patrocinador no debe compartir datos que puedan revelar el enmascaramiento del investigador y debe incluir las disposiciones pertinentes en el protocolo.
- (l) El patrocinador no debe tener control exclusivo sobre los datos capturados en las herramientas de adquisición de datos para

evitar cambios indetectables.

- (m) El patrocinador debe garantizar que el investigador tenga acceso a los datos necesarios para su conservación.
- (n) El patrocinador debe garantizar que el investigador reciba instrucciones sobre cómo navegar por los sistemas, los datos y los metadatos relevantes de los participantes del ensayo bajo su responsabilidad.
- (o) El patrocinador debe solicitar la aprobación del investigador para los datos notificados en hitos importantes predeterminados.
- (p) El patrocinador debe determinar los pasos del manejo de datos que se deben llevar a cabo antes del análisis, para garantizar que los datos sean de calidad suficiente. Estos pasos pueden variar según el propósito del análisis que se realizará (p. ej., datos para el CIMD, para el análisis intermedio o para el análisis final) (véase la sección 4.2.6). La finalización de estos pasos debe documentarse.
- (q) Para el análisis intermedio planificado, la capacidad de acceder y modificar los datos debe manejarse en función de los pasos para obtener datos de calidad suficiente para el análisis.
- (r) Antes de proporcionar los datos para el análisis final y, cuando corresponda, antes de desenmascararlos durante el ensayo, se debe restringir el acceso a las herramientas de adquisición de datos.
- (s) El patrocinador debe utilizar un código de identificación inequívoco para los participantes del ensayo que permita identificar todos los datos reportados de cada participante.
- (t) El patrocinador debe implementar las medidas adecuadas para

proteger la privacidad y confidencialidad de la información personal de los participantes del ensayo, de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables en materia de protección de datos personales.

- (u) De acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables y en consonancia con el protocolo, el patrocinador debe describir el proceso mediante el cual se manejarán los datos del participante cuando este se retire o interrumpa el ensayo.
- (v) El patrocinador debe garantizar que los datos del ensayo estén protegidos contra el acceso, la divulgación, la difusión o la alteración no autorizados, así como contra la destrucción inapropiada o la pérdida accidental.
- (w) El patrocinador debe contar con procesos y procedimientos establecidos para informar a las partes relevantes, incluidas las autoridades regulatorias, sobre incidentes (incluidas las brechas de seguridad) que tengan un impacto significativo en los datos del ensayo.
- (x) Al utilizar sistemas informáticos en un ensayo clínico, el patrocinador deberá:

Para los sistemas implementados por el patrocinador:

- (i) Contar con un registro de los sistemas informáticos importantes utilizados en un ensayo clínico. Este registro deberá incluir el uso, la funcionalidad, las interfases y el estado de validación de cada sistema, así como la descripción del responsable de su manejo. El registro también deberá incluir una descripción de los controles de acceso implementados y las medidas de seguridad internas y externas
- (ii) Asegurarse de que se cumplan e implementen los requisitos de

los sistemas informáticos (p. ej., requisitos de validación, registros de auditoría, gestión de usuarios, copias de seguridad, recuperación ante desastres y seguridad informática), y de que se disponga de procedimientos documentados y de la capacitación adecuada para garantizar el correcto desarrollo, mantenimiento y uso de los sistemas informáticos en ensayos clínicos (véase la sección 4). Estos requisitos deberán ser proporcionales a la importancia del sistema informático y a los datos o actividades que se espera que procese;

- (iii) Mantener un registro de los usuarios individuales autorizados para acceder al sistema, sus roles y permisos de acceso;
- (iv) Asegurarse de que los permisos de acceso otorgados al personal del centro de investigación se ajusten a las delegaciones del investigador y sean visibles para este;
- (v) Asegurarse de que exista un proceso para que los proveedores de servicios y los investigadores informen al patrocinador sobre los defectos del sistema identificados.

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

- (vi) Evaluar si dichos sistemas, en caso de que se identifiquen como portadores de registros fuente en el ensayo (por ejemplo, historias clínicas electrónicas, otros sistemas de registro para la recopilación de datos fuente y archivos del centro de investigación), son adecuados para su propósito o si los riesgos derivados de problemas conocidos pueden mitigarse adecuadamente. Esta evaluación debe realizarse durante el proceso de selección de los centros de ensayos clínicos y debe documentarse
- (vii) En situaciones en las que se considere el uso de sistemas

informáticos de práctica clínica en ensayos clínicos (p. ej., historiales clínicos electrónicos o sistemas de imágenes utilizados o implementados por el investigador/institución), estos sistemas deben evaluarse para determinar su idoneidad para el propósito en el contexto del ensayo.

- (viii) La evaluación debe realizarse antes de su uso en el ensayo y debe ser proporcional a la importancia de los datos gestionados en el sistema. Factores como la seguridad de los datos (incluidas las medidas de copia de seguridad), la gestión de usuarios y los registros de auditoría, que ayudan a garantizar la protección de la confidencialidad e integridad de los datos del ensayo, deben considerarse apropiados.

Para todos los sistemas:

- (ix) Garantizar que exista un proceso para que los proveedores de servicios y los investigadores/instituciones informen al patrocinador sobre incidentes que puedan constituir un incumplimiento grave del protocolo del ensayo clínico, los procedimientos del ensayo, los requisitos regulatorios aplicables o las BPC, de acuerdo con la sección 3.12.

3.16.2 Programación estadística y análisis de datos

Esta sección, relativa a la documentación de los aspectos operativos de las actividades estadísticas de los ensayos clínicos, debe leerse en conjunción con los Principios estadísticos ICH E9 para ensayos clínicos y el Anexo ICH E9(R1) sobre estimaciones y análisis de sensibilidad en ensayos clínicos de la Guía sobre principios estadísticos para ensayos clínicos, que proporciona orientación detallada sobre los principios estadísticos para el desarrollo clínico, el diseño, la

realización, el análisis y la presentación de informes de ensayos.

- (a) El patrocinador debe desarrollar un plan de análisis estadístico coherente con el protocolo del ensayo y que detalle el enfoque del análisis de datos, a menos que este se describa adecuadamente en el protocolo.
- (b) El patrocinador debe garantizar que se implemente un control de calidad adecuado y documentado de la programación estadística y el análisis de datos (p. ej., para los cálculos del tamaño de la muestra, resultados del análisis para la revisión del CIMD, resultados para el informe del ensayo clínico, monitoreo estadístico o centralizado).
- (c) El patrocinador debe garantizar la trazabilidad de las transformaciones y derivaciones de datos durante el procesamiento y análisis de datos.
- (d) El patrocinador debe garantizar que estén predefinidos los criterios de inclusión o exclusión de los participantes del ensayo de cualquier conjunto de análisis (p. ej., en el protocolo o en el plan de análisis estadístico). Debe describirse y documentarse claramente la justificación de la exclusión de cualquier participante (o dato específico)
- (e) Los desvíos del análisis estadístico planificado o los cambios realizados en los datos después de que el ensayo haya sido desenmascarado (cuando corresponda) deben documentarse y justificarse claramente, y solo deben ocurrir en circunstancias excepcionales (p. ej., discrepancias en los datos que deban resolverse para la confiabilidad de los resultados del ensayo). Dichos cambios

en los datos deben ser autorizados por el investigador y reflejarse en un registro de auditoría. Los cambios en los datos posteriores al desenmascaramiento y los desvíos de los análisis estadísticos planificados deben notificarse en el informe del ensayo clínico.

- (f) El patrocinador debe conservar los registros de programación estadística relacionados con los resultados contenidos o utilizados en los informes de resultados del ensayo, incluidas las actividades de control de calidad y validación realizadas. Los resultados deben ser trazables a los programas informáticos estadísticos, estar fechados y sellados, protegidos contra cualquier cambio y contar con controles de acceso implementados para evitar la consulta inapropiada de información que pueda introducir sesgo.

3.16.3 *Conservación y mantenimiento de registros*

- (a) El patrocinador (o los propietarios posteriores de los datos) debe conservar los registros esenciales específicos del patrocinador correspondientes al ensayo, de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables (véase el Apéndice C).
- (b) El patrocinador debe informar por escrito a los investigadores/instituciones y proveedores de servicios, cuando corresponda, sobre los requisitos para la conservación de los registros esenciales y debe notificar por escrito a los investigadores/instituciones y proveedores de servicios, cuando corresponda, cuando los registros relacionados con el ensayo ya no sean necesarios de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables.
- (c) El patrocinador debe informar a la(s) autoridad(es)

competente(s) sobre cualquier transferencia de propiedad de los registros esenciales, según lo exijan los requisitos regulatorios aplicables. El patrocinador también debe informar al investigador si se produce algún cambio en el patrocinio del ensayo.

3.16.4 Acceso a los registros

- (a) El patrocinador debe asegurarse de que se especifique en el protocolo u otro acuerdo documentado que los investigadores/instituciones proporcionen acceso directo a los registros fuente para el monitoreo, las auditorías, la inspección reglamentaria y, de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables, la revisión del CRI/CEI.
- (b) El patrocinador debe garantizar que los participantes del ensayo hayan dado su consentimiento para el acceso directo a los registros originales para los fines descritos en 3.16.4(a) (véase la sección 2.8.10(n)).

3.17 Informes

3.17.1 Terminación o suspensión prematura de un ensayo

Si un ensayo se termina o suspende prematuramente, el patrocinador debe informar de inmediato a los investigadores/instituciones y a las autoridades regulatorias sobre la terminación o suspensión y el/los motivo(s) de la misma. El patrocinador o el investigador/institución también debe informar de inmediato al CRI/CEI y proporcionarle el/los motivo(s) de la terminación o suspensión, de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables. Cuando corresponda, el patrocinador debe proporcionar al investigador información sobre posibles tratamientos posteriores y el seguimiento de los participantes.

3.17.2 *Informes de Ensayos/Estudios Clínicos*

- (a) Independientemente de si el ensayo se completa o se interrumpe prematuramente, o de si se realiza un análisis provisorio para su presentación a la autoridad regulatoria, el patrocinador debe garantizar que los informes del ensayo clínico, incluidos los provisorios, se preparen y entreguen a la(s) autoridad(es) regulatoria(s) según lo exijan los requisitos regulatorios aplicables. El patrocinador también debe garantizar que los informes del ensayo clínico en las solicitudes de comercialización cumplan con los estándares de ICH E3 o, de lo contrario, con los requisitos regulatorios aplicables. (Nota: La ICH E3 especifica que los informes abreviados del ensayo pueden ser aceptables en ciertos casos).
- (b) Cuando un investigador coordinador participe en un ensayo, se debe considerar su firma en el informe del ensayo clínico (véase la ICH E3).
- (c) Una vez que se haya desenmascarado el ensayo y se hayan completado y finalizado los análisis/conclusiones pertinentes, el patrocinador, de conformidad con los requisitos regulatorios aplicables, deberá:
 - (i) Publicar los resultados del ensayo;
 - (ii) Proporcionar al investigador información sobre el tratamiento que siguen sus participantes en los ensayos con enmascaramiento;
 - (iii) Proporcionar a los investigadores los resultados del ensayo. Cuando se proporcione a los participantes un resumen de los resultados del ensayo, este deberá estar redactado en un lenguaje no técnico, comprensible para un profano y no promocional.

4. GOBERNANZA DE DATOS – INVESTIGADOR Y PATROCINADOR

Esta sección proporciona orientación a las partes responsables (es decir, investigadores y patrocinadores) sobre el manejo adecuado de la integridad, trazabilidad y seguridad de los datos, lo que permite la notificación, verificación e interpretación precisas de la información relacionada con el ensayo clínico. Esta sección debe interpretarse en conjunto con las responsabilidades correspondientes del investigador y el patrocinador, tal como se definen en las secciones 2 y 3, junto con ICH E8(R1), ICH E9 e ICH E9(R1).

La calidad y la cantidad de información generada en un ensayo clínico deben ser suficientes para abordar los objetivos del ensayo, generar confianza en los resultados del mismo y facilitar la toma de decisiones acertadas.

Los sistemas y procesos que ayudan a garantizar esta calidad deben diseñarse e implementarse de forma proporcional a los riesgos para los participantes y a la confiabilidad de los resultados del ensayo.

Los siguientes procesos clave deben abordar el ciclo de vida completo de los datos, centrándose en su criticidad, y deben implementarse de forma proporcional y documentarse adecuadamente:

- (a) Procesos para garantizar la protección de la confidencialidad de los datos de los participantes en el ensayo;
- (b) Procesos para gestionar los sistemas informáticos, garantizando su idoneidad para el fin previsto y su uso adecuado;
- (c) Procesos para salvaguardar los elementos esenciales del ensayo clínico, como la aleatorización, los ajustes de dosis y el cegamiento;
- (d) Procesos para respaldar la toma de decisiones clave, como la finalización de los datos antes del análisis, el desenmascaramiento, la asignación a conjuntos de datos de análisis, los cambios en el diseño del ensayo clínico y, cuando corresponda, las actividades de, por

ejemplo, un CIMD.

4.1 Protección del cegamiento en la gobernanza de datos

- 4.1.1 Mantener la integridad del cegamiento es importante, en particular, en el diseño de sistemas, la gestión de cuentas de usuarios, la delegación de responsabilidades para el manejo de datos y la provisión de acceso a los mismos en los centros, las transferencias de datos y la revisión de bases de datos antes del desenmascaramiento planificado y el análisis estadístico en todas las etapas pertinentes del ensayo.
- 4.1.2 Las funciones, responsabilidades y procedimientos para el acceso a la información desenmascarada deben ser definidos y documentados por todas las partes pertinentes, de acuerdo con el protocolo. Esta información también puede incluirse en los planes de gestión de datos y de análisis estadístico, u otros planes/instrucciones específicos del ensayo, así como en los registros de delegación de responsabilidades del personal del centro. Por ejemplo, en ensayos con enmascaramiento, el personal del patrocinador o los proveedores de servicios que participan en la operación del ensayo e interactúan directa o indirectamente con el personal del centro investigador, no deben tener acceso a la información sobre el desenmascaramiento, excepto cuando lo justifique el diseño del ensayo (p. ej., el uso de monitores sin enmascaramiento).
- 4.1.3 En tales casos, se deben implementar estrategias de mitigación adecuadas para reducir el riesgo de desenmascaramiento involuntario del personal del centro investigador con enmascaramiento.
- 4.1.4 La posibilidad de desenmascaramiento debe formar parte de la evaluación de riesgos de un ensayo con enmascaramiento. Cualquier desenmascaramiento planificado o no planificado, incluyendo desenmascaramiento involuntario o de emergencia, debe documentarse. Cualquier desenmascaramiento no planificado debe

evaluarse por su impacto en los resultados del ensayo y se deben tomar las medidas pertinentes.

4.2 Elementos del ciclo de vida de los datos

Deben existir procedimientos que cubran todo el ciclo de vida de los datos.

4.2.1 Captura de Datos

- (a) Cuando los datos capturados en papel o en una historia clínica electrónica se transcriben manualmente a un sistema informático (p. ej., una herramienta de adquisición de datos), la necesidad y el alcance de la verificación de los datos deben tener en cuenta su criticidad.
- (b) Los datos adquiridos de cualquier fuente, incluidos los capturados directamente en un sistema informático (p. ej., una herramienta de adquisición de datos), deben ir acompañados de los metadatos pertinentes.
- (c) En el momento de la captura de datos, se deben considerar las comprobaciones automatizadas de validación de datos para generar consultas, según sea necesario en función del riesgo, y su implementación debe controlarse y documentarse.

4.2.2 Metadatos relevantes, incluyendo registros de auditoría

El enfoque adoptado por la parte responsable para implementar, evaluar, acceder, gestionar y revisar los metadatos relevantes asociados con datos de mayor criticidad deberá implicar:

- (a) Evaluar el sistema en cuanto a los tipos y el contenido de los

metadatos disponibles para garantizar que:

- (i) Los sistemas informáticos mantengan registros de la creación de cuentas de usuario, los cambios en los roles y permisos de usuario y el acceso de los usuarios;
 - (ii) Los sistemas estén diseñados para permitir cambios en los datos de tal manera que la entrada inicial de datos y cualquier cambio o eliminación posterior queden documentados, incluyendo, cuando corresponda, el motivo del cambio;
 - (iii) Los sistemas registren y mantengan las acciones del flujo de trabajo, además de la entrada/cambio directo de datos en el sistema.
- (b) Asegurarse de que los registros de auditoría, los informes y los registros no estén desactivados. Los registros de auditoría no deben modificarse excepto en circunstancias excepcionales (por ejemplo, cuando la información personal de un participante se incluye inadvertidamente en los datos) y solo si se mantiene un registro de dicha acción y justificación;
 - (c) Garantizar que los registros y registros de auditoría sean interpretables y permitan su revisión;
 - (d) Garantizar que la captura automática de la fecha y hora de las entradas o transferencias de datos sea inequívoca (p. ej., hora universal coordinada [UTC]);
 - (e) Determinar cuáles de los metadatos identificados requieren revisión y conservación.

4.2.3 Revisión de datos y metadatos

Deben existir procedimientos para la revisión de datos específicos del ensayo, registros de auditoría y otros metadatos relevantes. Debe ser una actividad

planificada, y su alcance y naturaleza deben basarse en el riesgo, adaptarse al ensayo individual y ajustarse en función de la experiencia adquirida durante el mismo.

4.2.4 Correcciones de datos

Deben existir procesos para corregir errores en los datos que puedan afectar la confiabilidad de los resultados del ensayo. Las correcciones deben atribuirse a la persona o al sistema informático que las realizó, justificarse y respaldarse con los registros originales correspondientes al momento de la entrada original, y realizarse de manera oportuna.

4.2.5 Transferencia, Intercambio y Migración de Datos

Deben implementarse procesos validados u otros procesos apropiados, como la conciliación, para garantizar que los datos electrónicos, incluidos los metadatos relevantes, transferidos entre sistemas informáticos conserven su integridad y preserven su confidencialidad. El proceso de intercambio/transferencia de datos o la migración del sistema debe documentarse para garantizar la trazabilidad, y la conciliación de datos debe implementarse según corresponda para evitar la pérdida de datos y modificaciones no deseadas.

4.2.6 Finalización de los Conjuntos de Datos Antes del Análisis

- (a) Se deben definir datos de calidad suficiente para el análisis provisorio y final, y esto se logra mediante la implementación de procesos oportunos y confiables para la captura de datos, la verificación, la validación, la revisión y la rectificación de errores y, cuando sea posible, de omisiones que tengan un impacto significativo en la seguridad de los participantes del ensayo o en la confiabilidad de los resultados del ensayo.
- (b) Las actividades realizadas para finalizar los conjuntos de datos

antes del análisis deben confirmarse y documentarse de acuerdo con los procedimientos preestablecidos. Estas actividades pueden incluir la conciliación de los datos introducidos y los conjuntos de datos, o la conciliación de las bases de datos pertinentes, la rectificación de errores y, cuando sea posible, de omisiones en los datos, la codificación médica y la recopilación, así como la resolución del impacto de los incumplimientos, incluidas los desvíos del protocolo.

- (c) La extracción de datos y la determinación de los conjuntos de análisis de datos deben realizarse de acuerdo con el análisis estadístico planificado y deben documentarse.

4.2.7 Retención y acceso

Los datos del ensayo y los metadatos pertinentes deben archivar de forma que permitan su recuperación y legibilidad, y deben protegerse del acceso no autorizado y de las alteraciones durante el período de retención.

4.2.8 Destrucción

Los datos y metadatos del ensayo pueden destruirse permanentemente cuando ya no sean necesarios, según lo determinen los requisitos regulatorios aplicables.

4.3 Sistemas informáticos

Como se describe en las secciones 2 y 3, las responsabilidades del patrocinador, el investigador y las actividades de terceros con respecto a un sistema informático utilizado en ensayos clínicos deben ser claras y estar documentadas. La parte responsable debe garantizar que quienes desarrollan sistemas informáticos para ensayos clínicos en su nombre conozcan la finalidad prevista y los requisitos regulatorios que les son aplicables.

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

4.3.1 Procedimientos para el uso de sistemas informáticos

Deben existir procedimientos documentados para garantizar el uso adecuado de los sistemas informáticos en ensayos clínicos para las actividades esenciales relacionadas con la recopilación, el manejo y la gestión de datos.

4.3.2 Capacitación

La parte responsable debe garantizar que quienes utilizan sistemas informáticos reciban la formación adecuada en su uso.

4.3.3 Seguridad

- (a) La seguridad de los datos y registros del ensayo debe gestionarse durante todo el ciclo de vida de los datos.
- (b) La parte responsable debe garantizar que se implementen y mantengan controles de seguridad para los sistemas informáticos. Estos controles deben incluir la gestión de usuarios y medidas continuas para prevenir, detectar o mitigar las brechas de seguridad. Se deben considerar aspectos como los requisitos de autenticación de usuarios y la gestión de contraseñas, la configuración del cortafuegos, el software antivirus, la aplicación de parches de seguridad, la supervisión del sistema y las pruebas de penetración.
- (c) La parte responsable debe mantener copias de seguridad

adecuadas de los datos.

- (d) Los procedimientos deben abarcar lo siguiente: medidas de seguridad del sistema, copias de seguridad de datos y recuperación ante desastres para garantizar que se evite el acceso no autorizado y la pérdida de datos. Dichas medidas deben probarse periódicamente, según corresponda.

4.3.4 Validación

(a) La parte responsable es responsable del estado de validación del sistema a lo largo de su ciclo de vida. El enfoque para la validación de los sistemas informáticos debe basarse en una evaluación de riesgos que considere el uso previsto del sistema; la finalidad y la importancia de los datos/registros que se recopilan/generan, mantienen y conservan en el sistema; y la posibilidad de que el sistema afecte al bienestar, los derechos y la seguridad de los participantes en el ensayo, así como a la confiabilidad de los resultados del mismo.

(b) La validación debe demostrar que el sistema cumple con los requisitos establecidos de integridad, precisión y confiabilidad, y que su rendimiento es coherente con su finalidad.

(c) Los sistemas deben validarse adecuadamente antes de su uso. Los cambios posteriores al sistema deben validarse en función del riesgo y deben considerar tanto los datos recopilados previamente como los nuevos, de acuerdo con los procedimientos de control de cambios.

(d) Puede ser conveniente realizar una revisión periódica para garantizar que los sistemas informáticos permanezcan validados durante todo su ciclo de vida.

(e) Deben validarse tanto la funcionalidad estándar del sistema como las configuraciones y personalizaciones específicas del protocolo, incluidas las comprobaciones y los cálculos automatizados de la entrada de datos.

También deben definirse y validarse las interfaces entre sistemas. Pueden requerirse diferentes grados de validación para sistemas a medida, sistemas diseñados para ser configurados o sistemas que no requieren modificaciones.

(f) Cuando corresponda, los procedimientos de validación (hasta el desmantelamiento) deben abarcar lo siguiente: diseño del sistema, requisitos del sistema, pruebas de funcionalidad, configuración, lanzamiento, instalación y control de cambios.

(g) La parte responsable debe garantizar que los sistemas informáticos estén validados como aptos para su uso en el ensayo, incluidos los desarrollados por terceros. Debe garantizar que la documentación de validación se mantenga y conserve.

(h) La validación generalmente debe incluir la definición de los requisitos y especificaciones del sistema y sus pruebas, junto con la documentación asociada, para garantizar que el sistema sea apto para su uso en el ensayo, especialmente para funciones críticas, como la aleatorización, la dosificación, las titulaciones y reducciones de dosis, y la recopilación de datos de los criterios de valoración.

(i) Los problemas no resueltos, si los hubiera, deben justificarse y, cuando corresponda, los riesgos identificados a raíz de dichos problemas deben abordarse mediante estrategias de mitigación antes y/o durante el uso continuo del sistema.

4.3.5 Liberación del sistema

Los sistemas específicos del ensayo (incluidas las actualizaciones derivadas de las modificaciones del protocolo) solo deben implementarse, liberarse o activarse para cada centro de investigación una vez recibidas todas las aprobaciones necesarias para el ensayo clínico pertinente a dicho centro.

4.3.6 Falla del sistema

Deben implementarse procedimientos de contingencia para evitar la pérdida o la falta de acceso a datos esenciales para la seguridad de los participantes, las decisiones o los resultados del ensayo.

4.3.7 Soporte técnico

- (a) Cuando corresponda, deben existir mecanismos (p. ej., soporte técnico) para documentar, evaluar y gestionar los problemas con los sistemas informáticos (p. ej., planteados por los usuarios), y debe realizarse una revisión periódica de estos problemas acumulativos para identificar aquellos que sean recurrentes y/o sistémicos.
- (b) Los defectos y problemas deben resolverse según su criticidad. Los problemas de alta criticidad deben resolverse de manera oportuna.

4.3.8 Manejo de Usuarios

- (a) Los controles de acceso son parte integral de los sistemas informáticos utilizados en ensayos clínicos para limitar el acceso al sistema a usuarios autorizados y garantizar la atribución a una persona. Las medidas de seguridad deben seleccionarse de tal manera que logren la seguridad prevista.
- (b) Deben existir procedimientos para garantizar que los permisos de acceso de los usuarios se asignen adecuadamente de acuerdo con sus funciones, los acuerdos de cegamiento y la organización a la que pertenecen. Los permisos de acceso deben revocarse cuando ya no sean necesarios. Debe existir un proceso para garantizar que el acceso de los usuarios, así como los roles y permisos asignados, se revisen periódicamente, cuando corresponda.

- (c) Los usuarios autorizados y los permisos de acceso deben documentarse, mantenerse y conservarse claramente. Estos registros deben incluir cualquier actualización de los roles de un usuario, los permisos de acceso y la hora en que se otorgó el permiso de acceso (p. ej., marca de tiempo).

APÉNDICES

Apéndice A. BROCHURE DEL INVESTIGADOR (MONOGRAFÍA DEL PRODUCTO DE INVESTIGACIÓN)

A.1 Introducción

El Brochure del Investigador (BI) es una recopilación de datos clínicos y no clínicos sobre el/los producto(s) en investigación ¹ que son relevantes para el estudio del/de los producto(s) en participantes humanos. Su propósito es proporcionar a los investigadores y a otras personas involucradas en el ensayo la información necesaria para facilitar su comprensión de la justificación y el cumplimiento de muchas características clave del protocolo, como la dosis, la frecuencia/intervalo de dosis, los métodos de administración y los procedimientos de monitoreo de la seguridad.

¹ A efectos de esta guía, el término "productos en investigación" debe considerarse sinónimo de fármacos, medicamentos, vacunas y productos biológicos.

A.1.1 Desarrollo del Brochure del Investigador

Generalmente, el patrocinador es responsable de garantizar que se desarrolle un BI actualizado. En el caso de una investigación en un ensayo clínico iniciado por el investigador, el patrocinador-investigador debe determinar si el titular de la licencia/autorización de comercialización del producto dispone de un folleto. Si el producto en investigación lo proporciona el patrocinador-investigador, este debe proporcionar la información necesaria al personal del centro del investigador. Cuando lo permitan las autoridades regulatorias, la información científica actual, como un folleto de información básica del producto (por ejemplo, un resumen de las características del producto, un prospecto o el etiquetado), puede ser una alternativa adecuada, siempre que incluya información actual, completa y detallada sobre todos los aspectos del producto en investigación que puedan ser importantes para el investigador. Si un medicamento autorizado se está

estudiando para un nuevo uso (es decir, una nueva indicación), se debe preparar un BI específico para ese nuevo uso, a menos que exista una justificación para solo un BI. El BI debe revisarse al menos una vez al año según sea necesario, de conformidad con los procedimientos documentados del patrocinador. Una revisión más frecuente puede ser apropiada dependiendo de la etapa de desarrollo y de la generación de nueva información relevante. La nueva información relevante puede ser tan importante que deba comunicarse a los investigadores y, posiblemente, CRI/CEI o a las autoridades regulatorias antes de incluirla en un BI revisado.

A.1.2 Información de Seguridad de Referencia y Evaluación de Riesgos y Beneficios

La información de seguridad de referencia (ISR) contenida en el BI proporciona un punto de referencia importante para la notificación acelerada de sospechas de reacciones adversas serias inesperadas (SUSAR) en el ensayo clínico. Esta ISR debe incluir una lista de reacciones adversas, incluyendo información sobre su frecuencia y naturaleza. Esta lista debe utilizarse para determinar la previsibilidad de una sospecha de reacción adversa seria y, posteriormente, si es necesario agilizar la notificación de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables (véase la sección 3.13.2(c)). El BI también proporciona información para respaldar la gestión clínica de los participantes durante el transcurso del ensayo clínico. La información debe presentarse de forma concisa, sencilla, objetiva, equilibrada y no promocional, de modo que permita al clínico o al posible investigador comprenderla y realizar su propia evaluación imparcial de riesgos y beneficios sobre la idoneidad del ensayo propuesto. Por esta razón, una persona con calificación médica debe participar en la elaboración de un BI (IB), pero su contenido debe ser aprobado por las disciplinas que generaron los datos descritos.

A.2 Consideraciones generales

Estas consideraciones describen la información mínima que debe incluirse en un

BI. Se espera que el tipo y la extensión de la información disponible varíen según la etapa de desarrollo del producto en investigación. El BI debe incluir:

A.2.1 Portada

Esta debe incluir el nombre del patrocinador, la identidad de cada producto en investigación (es decir, número de investigación, nombre químico o genérico aprobado y nombre(s) comercial(es) cuando esté legalmente permitido y así lo desee el patrocinador) y la fecha de publicación. También se sugiere incluir el número de edición y una referencia al número y la fecha de la edición a la que reemplaza, junto con la fecha límite para la inclusión de datos en la versión. Cuando corresponda, se puede incluir una página de firmas.

A.2.2 Declaración de Confidencialidad

El patrocinador podría incluir una declaración que indique al investigador y a otros destinatarios que traten el BI como un documento confidencial para información y uso exclusivo del investigador/institución, el personal del centro de investigación, las autoridades regulatorias y el CRI/CEI.

A.3 Contenido del Brochure del Investigador

El Manual del Investigador debe contener las siguientes secciones, cada una con referencias bibliográficas (publicaciones o informes) incluidas al final de cada capítulo, cuando corresponda:

A.3.1 Índice

A.3.2 Resumen

Se debe incluir un breve resumen (preferiblemente de no más de dos páginas) que destaque la información física, química, farmacéutica, farmacológica, toxicológica, farmacocinética, metabólica y clínica significativa disponible que sea relevante para la etapa de desarrollo clínico del producto en investigación.

A.3.3 Introducción

Se debe incluir una breve introducción que contenga el nombre químico (y el nombre genérico y comercial, una vez aprobado) del producto o productos en investigación; todos los principios activos; la clase farmacológica del producto o productos en investigación y su posición prevista dentro de esta clase (p. ej., ventajas); la justificación para realizar la investigación con el producto o productos en investigación; y la(s) indicación(es) profiláctica(s) prevista(s), terapéutica(s) o diagnóstica(s). Finalmente, la declaración introductoria debe proporcionar el enfoque general a seguir en la evaluación del producto en investigación.

A.3.4 Propiedades físicas, químicas y farmacéuticas y formulación

Se debe proporcionar una descripción de la(s) sustancia(s) del producto en investigación (incluida la(s) fórmula(s) química(s) y/o estructural(es)) y un breve resumen de las propiedades físicas, químicas y farmacéuticas relevantes.

Para permitir la adopción de las medidas de seguridad adecuadas durante el ensayo, se debe proporcionar una descripción de la(s) formulación(es) que se utilizarán, incluidos los excipientes, y justificarla si es clínicamente relevante. También se deben proporcionar instrucciones para el almacenamiento y la manipulación de la(s) forma(s) farmacéutica(s).

Se debe mencionar cualquier similitud estructural con otros compuestos conocidos.

A.3.5 Estudios no clínicos

Introducción

Deben presentarse en forma resumida los resultados de todos los estudios no clínicos relevantes de farmacología, toxicología, farmacocinética y metabolismo del producto en investigación. Este resumen debe abordar la metodología utilizada, los resultados y una discusión sobre la relevancia de los hallazgos para el producto investigado y los posibles efectos adversos e imprevistos en humanos.

La información proporcionada puede incluir lo siguiente, según corresponda, si se conoce o está disponible:

- Especie analizada
- Número y sexo de los animales en cada grupo
- Dosis unitaria (p. ej., miligramo/kilogramo [mg/kg])
- Intervalo entre dosis
- Vía de administración
- Duración de la dosificación
- Información sobre la distribución sistémica
- Duración del seguimiento posterior a la exposición
- Resultados, incluyendo los siguientes aspectos:
 - Naturaleza y frecuencia de los efectos farmacológicos o tóxicos
 - Gravedad o intensidad de los efectos farmacológicos o tóxicos
 - Tiempo hasta la aparición de los efectos
 - Reversibilidad de los efectos
 - Duración de los efectos
 - Dosis-respuesta

Se debe utilizar una lista/formato tabular siempre que sea posible para mejorar la claridad de la presentación.

Las siguientes secciones deben analizar los hallazgos más importantes de los estudios, incluyendo la relación dosis-respuesta de los efectos observados, la relevancia para los humanos y cualquier aspecto que deba estudiarse en humanos. Si corresponde, se deben comparar los hallazgos de dosis efectiva y no tóxica en la misma especie animal (es decir, se debe analizar el índice terapéutico). Se debe abordar la relevancia de esta información para la dosificación humana propuesta. Siempre que sea posible, las comparaciones deben realizarse en términos de niveles en sangre/tejido o dosis equivalente humana, en lugar de mg/kg.

(a) Farmacología no clínica

Se debe incluir un resumen de los aspectos farmacológicos del producto en investigación y, cuando corresponda, de sus metabolitos significativos estudiados en animales. Dicho resumen debe incorporar estudios que evalúen la posible actividad terapéutica (p. ej., modelos de eficacia, unión a receptores y especificidad), así como aquellos que evalúen la seguridad (p. ej., estudios especiales para evaluar acciones farmacológicas distintas a los efectos terapéuticos previstos).

(b) Farmacocinética y metabolismo del producto en animales

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

(c) Toxicología

Se debe describir un resumen de los efectos toxicológicos observados en estudios relevantes realizados en diferentes especies animales, bajo los siguientes encabezados, cuando corresponda:

- Toxicidad única
- Toxicidad por dosis repetidas
- Genotoxicidad

- Carcinogenicidad
- Toxicidad para la reproducción y el desarrollo
- Tolerancia local
- Otros estudios de toxicidad

A.3.6 Efectos en humanos

Introducción

Se debe presentar un análisis exhaustivo de los efectos conocidos del/de los producto(s) en investigación en humanos, incluyendo información sobre farmacocinética, metabolismo, farmacodinamia, respuesta a la dosis, seguridad, eficacia y otras actividades farmacológicas. Siempre que sea posible, se debe proporcionar un resumen de cada ensayo clínico completado y de los ensayos en curso con resultados provisionales disponibles que puedan fundamentar la evaluación de seguridad. También se debe proporcionar información sobre los resultados de cualquier uso del/de los producto(s) en investigación que no provenga de ensayos clínicos, como la experiencia durante la comercialización.

(a) Farmacocinética y metabolismo del producto en humanos

Se debe presentar un resumen de la información sobre la farmacocinética del/de los producto(s) en investigación, incluyendo lo siguiente, si está disponible:

- Farmacocinética (incluyendo metabolismo, según corresponda, y absorción, unión a proteínas plasmáticas, distribución y eliminación)
- Biodisponibilidad del producto en investigación (absoluta, cuando sea posible, y/o relativa) utilizando una forma farmacéutica de referencia
- Subgrupos de población (p. ej., sexo, edad y función orgánica alterada)
- Interacciones (p. ej., interacciones entre productos y efectos de los alimentos)

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

(b) Seguridad y eficacia

Se debe proporcionar un resumen de la información sobre la seguridad, farmacodinamia, eficacia y respuesta a la dosis del/de los producto(s) en investigación (incluidos los metabolitos, cuando corresponda), obtenida de ensayos previos en humanos (voluntarios sanos o pacientes). Se deben discutir las implicaciones de esta información. En los casos en que se hayan completado varios ensayos clínicos, el uso de resúmenes de seguridad y eficacia de múltiples ensayos en subgrupos por indicaciones puede proporcionar una presentación clara de los datos. Sería útil presentar resúmenes tabulares de reacciones adversas a medicamentos, incluyendo información sobre su frecuencia y naturaleza para todos los ensayos clínicos (incluidos los de todas las indicaciones estudiadas). Se deben discutir las diferencias importantes en los patrones/incidencias de reacciones adversas a medicamentos entre indicaciones o subgrupos.

El BI debe proporcionar una descripción de los posibles riesgos y reacciones adversas a medicamentos que se puedan prever basándose en experiencias previas con el producto en investigación y con productos relacionados. También se debe proporcionar una descripción de las precauciones o el monitoreo especial que se realizará como parte del uso en investigación del/de los producto(s).

(c) Experiencia de comercialización

El (BI) debe identificar los países donde el producto en investigación se ha comercializado o aprobado. Se debe resumir cualquier información significativa derivada de la comercialización (p. ej., formulaciones, dosis, vías de administración, reacciones adversas a medicamentos). El BI también debe identificar todos los países donde el producto en investigación no recibió la aprobación/registro para su comercialización o fue retirado de la comercialización/registro.

A.3.7 Resumen de datos y orientación

Esta sección debe proporcionar un análisis general de los datos clínicos y no clínicos y resumir la información de diversas fuentes sobre diferentes aspectos

del/de los producto(s) en investigación, siempre que sea posible. De esta manera, se puede proporcionar al investigador la interpretación más informativa de los datos disponibles y una evaluación de las implicaciones de la información para futuros ensayos clínicos. Cuando corresponda, se deben analizar los informes publicados sobre productos relacionados. Esto podría ayudar al investigador a anticipar reacciones adversas a medicamentos u otros problemas en los ensayos clínicos. El objetivo general de esta sección es proporcionar al investigador una comprensión clara de los posibles riesgos y reacciones adversas, así como de los estudios, observaciones y precauciones específicas que puedan ser necesarios para un ensayo clínico. Esta comprensión debe basarse en la información física, química, farmacéutica, farmacológica, toxicológica y clínica disponible sobre el/los producto(s) en investigación. También se debe proporcionar orientación al investigador clínico sobre el reconocimiento y el tratamiento de posibles sobredosis y reacciones adversas a medicamentos, basándose en la experiencia clínica y no clínica previa y en la farmacología del producto en investigación.

Apéndice B. PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO Y MODIFICACIÓN(ES) DEL PROTOCOLO

Los ensayos clínicos deben describirse en un protocolo claro, conciso y operativamente viable. El protocolo debe diseñarse de forma que minimice la complejidad innecesaria y mitigue o elimine riesgos importantes para los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes del ensayo, así como para la confiabilidad de los datos. Los procesos de desarrollo del protocolo deben incorporar los aportes de las partes interesadas pertinentes, cuando corresponda. Incorporar la adaptabilidad del protocolo, por ejemplo, mediante la inclusión de rangos aceptables para disposiciones específicas del protocolo, puede reducir el número de desvíos o, en algunos casos, la necesidad de modificarlo. Dicha adaptabilidad no debe afectar negativamente a la seguridad de los participantes ni a la validez científica del ensayo.

Para obtener más información, consulte las Consideraciones generales para estudios clínicos del ICHE8(R1), los Principios estadísticos para ensayos clínicos de la ICHE9 y el Anexo sobre estimaciones y análisis de sensibilidad en ensayos clínicos de la Guía ICHE9(R1) sobre principios estadísticos para ensayos clínicos.

El contenido de un protocolo de ensayo clínico generalmente debe incluir los siguientes temas, que pueden variar según el diseño del ensayo. La información específica del centro del investigador puede proporcionarse en páginas separadas del protocolo o incluirse en un acuerdo aparte. Parte de la información que se enumera a continuación puede estar contenida en otros documentos referenciados al protocolo, como un Brochure del investigador.

B.1 Información general

- B.1.1 Título del protocolo, número único de identificación del protocolo y fecha. Cualquier enmienda debe incluir también el número y la fecha de la enmienda.
- B.1.2 Nombre y dirección del patrocinador.
- B.1.3 Nombre y cargo de la(s) persona(s) autorizada(s) para firmar el

protocolo y la(s) enmienda(s) del protocolo en nombre del patrocinador.

B.2 Antecedentes

- B.2.1 Nombre y descripción del/de los producto(s) en investigación.
- B.2.2 Resumen de los hallazgos de estudios preclínicos con potencial relevancia clínica y de ensayos clínicos relevantes para el ensayo.
- B.2.3 Resumen de los riesgos y beneficios conocidos y potenciales, si los hubiera, para los participantes humanos.
- B.2.4 Descripción y justificación de la vía de administración, dosis, régimen de dosificación y periodo(s) de tratamiento.
- B.2.5 Declaración de que el ensayo se realizará de conformidad con el protocolo, las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los requisitos regulatorios aplicables.
- B.2.6 Descripción de la población a estudiar.
- B.2.7 Referencias a la literatura y datos relevantes para el ensayo y que proporcionen antecedentes para el mismo.

B.3 Objetivos y propósito del ensayo

Una descripción clara de los objetivos científicos y el propósito del ensayo. Información sobre las estimaciones, cuando estén definidas (véase ICH E9(R1)).

B.4 Diseño del ensayo

La integridad científica del ensayo y la confiabilidad de sus resultados dependen sustancialmente de su diseño. Una descripción del diseño del ensayo debe incluir:

- B.4.1 Una declaración específica de los criterios de valoración principales y secundarios, si los hubiera, que se medirán durante el ensayo.

- B.4.2 Una descripción del tipo y diseño del ensayo que se realizará (p. ej., doble ciego, controlado con placebo, diseño paralelo, diseño adaptativo, ensayos de plataforma/paraguas/cesta, con elementos descentralizados) y un diagrama esquemático del diseño, los procedimientos y las etapas del ensayo.
- B.4.3 Una descripción de las medidas adoptadas para minimizar/evitar el sesgo, incluyendo:
- (a) Aleatorización
 - (b) Cegamiento
- B.4.4 Descripción del/de los producto(s) en investigación y la dosis y pauta posológica del/de los producto(s) en investigación, incluyendo una descripción de la forma farmacéutica, el envasado y el etiquetado.
- B.4.5 Instrucciones de preparación (p. ej., reconstitución) y administración, cuando corresponda, a menos que se describa en otra parte.
- B.4.6 Descripción del programa de eventos (p. ej., visitas del ensayo, intervenciones y evaluaciones).
- B.4.7 Duración prevista de la participación del participante en el ensayo y una descripción de la secuencia y duración de todos los períodos del ensayo, incluido el seguimiento, si lo hubiera.
- B.4.8 Descripción de las "reglas de interrupción" o "criterios de interrupción" y del "ajuste de dosis" o "interrupción de dosis" para participantes individuales, para partes del ensayo o para todo el ensayo.
- B.4.9 Procedimientos de rendición de cuentas para el/los producto(s) en investigación, incluido el/los placebo(s) y otros comparadores, si los hubiera.
- B.4.10 Mantenimiento de los códigos de aleatorización del tratamiento y procedimientos para descifrar los códigos.

B.5 Selección de participantes

B.5.1 Criterios de inclusión de los participantes.

B.5.2 Criterios de exclusión de los participantes.

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

B.6 Interrupción de la intervención del ensayo y retiro del participante del ensayo

El investigador podrá optar por retirar al participante del ensayo. Por otro lado, el participante podrá decidir retirarse del ensayo o interrumpir el tratamiento con el producto en investigación (véanse las secciones 2.8.10(l), 2.8.10(m) y 2.9.1). El protocolo deberá especificar:

- (a) Cuándo y cómo retirar a los participantes del ensayo/tratamiento con el producto en investigación;
- (b) El tipo y el momento de la recopilación de datos de los participantes retirados/interrumpidos, incluido el proceso de manejo de los datos, de conformidad con los requisitos regulatorios aplicables;
- (c) Si se reemplazará a los participantes y cómo se hará;
- (d) El seguimiento de los participantes que hayan interrumpido el uso del producto en investigación.

B.7 Tratamiento e intervenciones para los participantes

B.7.1 El tratamiento o tratamientos que se administrarán, incluyendo el

nombre de todos los productos, la dosis, la pauta posológica, los criterios de ajuste de la dosis, la vía/modo de administración y el/los período(s) de tratamiento, incluyendo el/los período(s) de seguimiento para los participantes de cada tratamiento con producto en investigación/grupo/brazo de tratamiento del ensayo.

B.7.2 Medicamentos/tratamientos permitidos (incluyendo medicación concomitante y de rescate) y no permitidos antes y/o durante el ensayo.

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

B.8 Evaluación de la eficacia

B.8.1 Especificación de los parámetros de eficacia, cuando corresponda.

B.8.2 Métodos y plazos para la evaluación, el registro y el análisis de los parámetros de eficacia. Cuando se recurra a comités relacionados con ensayos clínicos (p. ej CIMD o los comités de adjudicación) para evaluar la eficacia de los datos, los procedimientos, los plazos y las actividades de los comités deberán describirse en el protocolo o en un documento separado.

B.9 Evaluación de la seguridad

B.9.1 Especificación de los parámetros de seguridad.

B.9.2 Métodos, alcance y plazos para el registro y la evaluación de los parámetros de seguridad. Cuando se recurra a comités relacionados con ensayos clínicos (p. ej., el CIMD) para evaluar los datos de seguridad, los procedimientos, los plazos y las actividades deberán describirse en el protocolo o en un documento separado.

B.9.3 Procedimientos para la obtención de informes de eventos adversos, así

como para su registro y notificación.

- B.9.4 Tipo y duración del seguimiento de los participantes tras eventos adversos y otros eventos, como embarazos.

B.10 Consideraciones estadísticas

- B.10.1 Descripción de los métodos estadísticos que se emplearán, incluyendo el momento y el propósito de cualquier análisis intermedio planificado, así como los criterios estadísticos para la interrupción del ensayo.
- B.10.2 Número de participantes previstos y el motivo de la elección del tamaño de la muestra, incluyendo reflexiones o cálculos sobre la potencia del ensayo y la justificación clínica.
- B.10.3 Nivel de significancia que se utilizará o umbral de éxito en la probabilidad posterior en un diseño bayesiano.
- B.10.4 Selección de los participantes que se incluirán en los análisis planificados, descripción de los métodos estadísticos que se emplearán y procedimientos para el manejo de eventos intercurrentes y la contabilización de datos faltantes, no utilizados y espurios. Estos deben estar alineados con los estimados objetivo, cuando estén definidos (véase ICH E9(R1)).
- B.10.5 Declaración de que cualquier desvío del plan de análisis estadístico se describirá y justificará en el informe del ensayo clínico.

B.11 Acceso directo a los registros fuente

El patrocinador debe asegurarse de que se especifique en el protocolo u otro acuerdo documentado que el/los investigador(es), la(s) institución(es) o el/los

proveedor(es) de servicios permitirán el monitoreo, las auditorías, las inspecciones regulatorias y, de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables, la revisión por parte del CRI/CEI del ensayo, proporcionando acceso directo a los registros fuente.

B.12 Control y garantía de calidad

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

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

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

B.13 Ética

Descripción de las consideraciones éticas relacionadas con el ensayo.

B.14 Manejo de datos y conservación de registros

B.14.1 Especificación de los datos que se recopilarán y el método de recopilación. Cuando sea necesario, se incluirán detalles adicionales en un documento relacionado con el ensayo clínico.

B.14.2 Identificación de los datos que se registrarán directamente en las herramientas de adquisición de datos (es decir, sin registro previo escrito o electrónico de los datos) y que se considerarán el registro fuente.

B.14.3 Declaración de que los registros deben conservarse de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables.

B.15 Financiación y seguros

Financiación y seguros, si no se abordan en un acuerdo independiente.

B.16 Política de Publicación

Política de publicación, si no se contempla en un acuerdo aparte.

Apéndice C. REGISTROS ESENCIALES PARA LA REALIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO

C.1 Introducción

C.1.1 Muchos registros se generan antes y durante la realización de un ensayo clínico. La naturaleza y el alcance de dichos registros generados y mantenidos dependen del diseño del ensayo, su realización, la aplicación de enfoques proporcionales al riesgo y la importancia y relevancia de dicho registro para el ensayo.

C.1.2 La determinación de qué registros son esenciales se basará en la consideración de la guía de este apéndice.

C.1.3 Los registros esenciales permiten y contribuyen a la evaluación de la realización de un ensayo en relación con el cumplimiento por parte del investigador y el patrocinador de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los requisitos regulatorios aplicables, así como la confiabilidad de los resultados obtenidos. Los registros esenciales se utilizan como parte de la supervisión del ensayo por parte del investigador y del patrocinador (incluido el monitoreo). Estos registros son utilizados por la función de la auditoría independiente del patrocinador y durante las inspecciones de las autoridades regulatorias para evaluar la ejecución del ensayo y la confiabilidad de sus resultados. Ciertos registros esenciales también pueden ser revisados por el CRI/CEI de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables. El investigador/la institución debe tener acceso y la capacidad de mantener los registros esenciales generados por él/ella antes y durante la ejecución del ensayo, y conservarlos de acuerdo con los requisitos regulatorios aplicables.

C.2 Manejo de registros esenciales

C.2.1 Los registros deben ser identificables y estar sujetos a control de

versiones (cuando corresponda) e incluir a los autores, revisores y aprobadores, según corresponda, junto con la fecha y la firma (electrónica o física), cuando sea necesario.

- C.2.2 En el caso de las actividades transferidas o delegadas a proveedores de servicios por el patrocinador o el investigador/institución, respectivamente, se deben establecer mecanismos para el acceso y el manejo de los registros esenciales durante el ensayo y para su conservación una vez finalizado.
- C.2.3 Estos registros esenciales deben conservarse en un archivo o remitirse a él desde los repositorios que mantienen el patrocinador y el investigador/institución para sus respectivos registros. Estos repositorios pueden denominarse archivo maestro del ensayo (AME). El repositorio que mantienen el investigador/institución también puede denominarse archivo del centro del investigador (ACI).
- C.2.4 El patrocinador y el investigador/institución deben mantener un registro de la ubicación de los registros esenciales, incluidos los registros fuente. El sistema o sistemas de almacenamiento utilizados durante el ensayo y para el archivo (independientemente del tipo de medio utilizado) deben permitir la identificación, el historial de versiones, la búsqueda y la recuperación adecuados de los registros del ensayo.
- C.2.5 El patrocinador y el investigador/institución deben garantizar que los registros esenciales se recopilen y archiven de manera oportuna, lo que puede contribuir en gran medida a la gestión exitosa de un ensayo. Algunos registros esenciales generalmente deben estar disponibles antes del inicio del ensayo y pueden actualizarse posteriormente durante el mismo.
- C.2.6 El patrocinador y el investigador/institución deben conservar los registros esenciales de forma que se garantice que permanezcan completos, legibles y fácilmente disponibles, y que sean directamente accesibles a solicitud de las autoridades regulatorias, los supervisores y los auditores. Las modificaciones de los registros esenciales deben ser

rastreables.

- C.2.7 El patrocinador y el investigador/institución deben garantizar la conservación de los registros esenciales necesarios para cumplir con su responsabilidad. Los registros originales deben ser conservados, por lo general, por la parte responsable que los generó.
- C.2.8 Para cumplir con sus responsabilidades en la realización del ensayo, el patrocinador y el investigador/institución pueden necesitar acceso a los registros esenciales relevantes de la otra parte, o copias de estos, antes y durante la realización del ensayo. Al finalizar el ensayo, cada parte debe conservar sus registros esenciales (véanse las secciones 2.12.11 y 3.16.3(a)). La ubicación de los registros puede variar durante el ensayo, dependiendo de su naturaleza. Por ejemplo, el investigador puede acceder a los registros esenciales pertinentes del patrocinador (p. ej., informes de sospechas de reacciones adversas serias inesperadas [SUSAR]) a través de un portal proporcionado por el patrocinador, y estos registros esenciales deberán ser conservados por el investigador o la institución al final del ensayo.
- C.2.9 Cuando se utilice una copia para reemplazar permanentemente el registro esencial original, la copia debe cumplir con los requisitos de las copias certificadas.
- C.2.10 Algunos registros suelen ser mantenidos y conservados únicamente por el patrocinador (p. ej., aquellos relacionados exclusivamente con actividades del patrocinador, como el análisis de datos) o únicamente por el investigador o la institución (p. ej., aquellos que contienen información confidencial de los participantes). Algunos registros pueden ser conservados por el patrocinador o el investigador o la institución.
- C.2.11 Se debe prestar especial atención a compartir registros cuando existan consideraciones de cegamiento y cuando los registros estén sujetos a la legislación aplicable en materia de protección de datos. Para el intercambio de registros esenciales con los proveedores de servicios, véase la sección C.2.2.

C.2.12 Es posible que ciertos registros esenciales no sean específicos de un ensayo, sino que estén relacionados con el producto en investigación, las instalaciones o los procesos y sistemas, incluidos los sistemas informáticos, que participan en la ejecución de múltiples ensayos y se conservan fuera de los repositorios específicos del ensayo (p. ej., Brochure del investigador, acuerdos-marco de servicios, procedimientos operativos estándar, registros de validación).

C.3 Esencialidad de los registros del ensayo

C.3.1 La evaluación para determinar si un registro es esencial y debe conservarse debe tener en cuenta los criterios que se indican a continuación. Esta evaluación, si bien es importante, no es necesario documentarla. Se puede utilizar una lista de contenido estructurada para los repositorios de almacenamiento, para identificar prospectivamente los registros esenciales. Un registro esencial:

- (a) Es un documento presentado o emitido por la autoridad regulatoria o el CRI/CEI, incluyendo la correspondencia relacionada y la que documenta decisiones, aprobaciones o dictámenes favorables de las autoridades regulatorias;
- (b) Es un procedimiento o plan específico del ensayo;
- (c) Es correspondencia o documentación relevante de reuniones relacionadas con debates importantes o decisiones relacionadas con el ensayo, que se hayan tomado en relación con la realización del ensayo y los procesos utilizados;
- (d) Documenta la realización de los procedimientos pertinentes del ensayo (por ejemplo, la lista de verificación de bloqueo de la base de datos elaborada a partir de los procedimientos operativos estándar (POE) de manejo de datos);
- (e) Documenta los acuerdos entre las partes y los acuerdos de

seguro/indemnización;

- (f) Documenta el cumplimiento de los requisitos y cualquier condición de la aprobación de la autoridad regulatoria o del dictamen favorable del CRI/CEI;
- (g) Documenta la composición y, cuando corresponda, las funciones, la correspondencia y las decisiones de cualquier comité involucrado en la aprobación del ensayo o su ejecución.
- (h) Demuestra que un sistema informático específico para el ensayo está validado y que los sistemas no específicos del ensayo (por ejemplo, los sistemas informáticos de práctica clínica) han sido evaluados como adecuados para su propósito de ser utilizados en el ensayo;
- (i) Es un documento autorizado/firmado por el patrocinador y/o el investigador para confirmar la revisión o aprobación;
- (j) Es, cuando sea necesario, documentación que demuestra las firmas/iniciales del personal que realiza actividades significativas relacionadas con el ensayo; por ejemplo, el uso de herramientas de adquisición de datos;
- (k) Documenta la información proporcionada a los posibles participantes del ensayo y que el consentimiento informado de los participantes se obtuvo y mantuvo adecuadamente;
- (l) Documenta que el personal del patrocinador involucrado en la realización del ensayo y las personas que realizan actividades significativas relacionadas con el ensayo en su nombre están calificados por su formación, capacitación y experiencia para llevar a cabo sus actividades;
- (m) Documenta que el investigador y las personas a quienes este delega actividades significativas relacionadas con el ensayo, están calificados por su formación, capacitación y experiencia para llevar

a cabo sus actividades, especialmente cuando estas no forman parte de su función habitual;

- (n) Contiene los datos, así como los metadatos relevantes, necesarios para permitir la evaluación adecuada de la realización del ensayo;
- (o) Es un documento relacionado con la supervisión por parte del patrocinador o investigador de la seguridad de los participantes del ensayo durante el mismo, incluyendo el cumplimiento de los requisitos de informes de seguridad entre patrocinadores e investigadores, autoridades regulatorias y CRI/CEI, e informando a los participantes del ensayo sobre la información de seguridad, según sea necesario;
- (p) Documenta que los proveedores de servicios están debidamente calificados para llevar a cabo sus actividades delegadas o transferidas;
- (q) Documenta que las actividades de laboratorio y otros estudios utilizados en el ensayo son adecuados para su propósito;
- (r) Documenta la supervisión por parte del patrocinador de la selección del centro de investigación, así como la supervisión y auditoría del ensayo, cuando corresponda, y proporciona información sobre los problemas/incumplimientos y desvíos detectados, así como sobre la implementación de medidas correctivas y preventivas;
- (s) Documenta el cumplimiento del protocolo o los procedimientos para el manejo y el análisis estadístico de los datos, así como la elaboración de cualquier informe provisorio y el informe final;
- (t) Documenta la recolección, la cadena de custodia, el procesamiento, el análisis y la conservación o destrucción de muestras biológicas;
- (u) Proporciona información relevante sobre el producto en investigación y su etiquetado;

- (v) Proporciona información sobre el envío, almacenamiento, envasado, dispensación, aleatorización y cegamiento del producto en investigación;
- (w) Proporciona, cuando corresponda, información sobre la trazabilidad y la rendición de cuentas del producto en investigación desde su liberación por el fabricante hasta su dispensación, administración a los participantes del ensayo, devolución y destrucción o disposición alternativa;
- (x) Proporciona información sobre la identidad y calidad del producto en investigación utilizado en el ensayo;
- (y) Documenta los procesos y actividades relacionados con el desenmascaramiento;
- (z) Documenta el reclutamiento, la selección previa al ensayo y el proceso de consentimiento de los participantes del ensayo, así como su identidad y su enrolamiento cronológico, según corresponda;
- (aa) Documenta la existencia de los participantes del ensayo y corrobora la integridad de los datos recopilados. Incluye los registros originales relacionados con el ensayo, los tratamientos médicos y la historia clínica de los participantes.
 - (bb) Define los procesos/prácticas implementados en caso de una violación de seguridad para proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes, así como la integridad de los datos.

c.3.2 Aplicando los criterios de la sección C.3.1, los registros del ensayo que se consideran esenciales se enumeran en la Tabla de Registros Esenciales y deben conservarse una vez elaborados. Esta tabla no es una lista exhaustiva; el patrocinador o el investigador también pueden considerar esenciales otros registros del ensayo.

C.3.3 En el caso de algunos registros del ensayo que figuran en la Tabla de Registros Esenciales, su presencia y naturaleza dependen del diseño, la ejecución y la gestión proporcional al riesgo del ensayo, por lo que podrían no elaborarse.

Tabla de Registros Esenciales
<p>Si se generan estos registros en el ensayo, se consideran esenciales y deben conservarse (véanse las secciones C3.1 y C3.2).</p> <p><i>Nota: Un asterisco (*) identifica los registros esenciales que generalmente deben estar disponibles antes del inicio del ensayo (véase la sección C2.5).</i></p>
Brochure del investigador / MPI o folleto de información básica del producto (p. ej., resumen de las características del producto, prospecto o etiquetado)*
Protocolo firmado* y modificaciones posteriores durante el ensayo
Aprobación/dictamen favorable, fechado y documentado, del CRI/CEI sobre la información proporcionada al CRI/CEI*
Composición del CRI/CEI*
Autorización, aprobación y/o notificación del protocolo* por parte de la(s) autoridad(es) regulatoria(s) y de las modificaciones posteriores durante el ensayo (cuando sea necesario)
Formularios de consentimiento informado completos, firmados y fechados
Lista de códigos de identificación de participantes y registro de enrolamiento completos
Notificación originada por el investigador al patrocinador sobre eventos adversos serios (EAS) e informes relacionados, cuando sea necesario.

<p>Notificación del patrocinador y/o investigador, cuando sea necesario, a la(s) autoridad(es) regulatoria(s) y al CRI/CEI sobre sospechas de reacciones adversas serias inesperadas (SUSAR) y otra información de seguridad.</p>
<p>Notificación del patrocinador a los investigadores sobre la información de seguridad, cuando sea necesario.</p>
<p>Informes provisorios o anuales al CRI/CEI y a la(s) autoridad(es) regulatoria(s) (cuando sea necesario).</p>
<p>Registros fuente.</p>
<p>Datos y metadatos relevantes (incluida la documentación de las correcciones de datos) en las herramientas de adquisición de datos.</p>
<p>Informe final al CRI/CEI y a la(s) autoridad(es) regulatoria(s), cuando sea necesario.</p>
<p>Informes provisorios (cuando corresponda) y finales de ensayos clínicos</p>
<p>Muestra de las herramientas de adquisición de datos (p. ej., formularios de informe de caso (CRF), diarios, evaluaciones de resultados clínicos, incluidos los resultados notificados por el paciente) que se proporcionan al investigador y/o al CRI/CEI *.</p>
<p>Muestra de información proporcionada a los participantes del ensayo*.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Materiales de consentimiento informado (incluidas todas las traducciones aplicables). - Cualquier otra información documentada (por ejemplo, instrucciones de uso de un producto o dispositivo en investigación). - Anuncio para el reclutamiento de participantes.
<p>Acuerdo entre las partes sobre los aspectos financieros del ensayo*.</p>
<p>Certificado del seguro*.</p>

<p>Acuerdo firmado entre las partes involucradas*, por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Investigador/institución y patrocinador • Investigador/institución y proveedores de servicios • Patrocinador y proveedores de servicios • Patrocinador y miembros del IDMC y/o del comité de adjudicación
<p>Documentación de la selección, evaluación* y supervisión de los proveedores de servicios que realizan actividades importantes relacionadas con el ensayo.</p>
<p>Documentos relevantes que acrediten las calificaciones de los investigadores y subinvestigadores (p. ej., <i>currículum vitae</i>) que participan en la realización del ensayo*.</p>
<p>Registros de capacitación específica del ensayo*.</p>
<p>Documentación de la delegación de actividades relacionadas con el ensayo por parte del investigador*.</p>
<p>Hoja de firmas que documente las firmas e iniciales, a menos que solo se utilicen firmas electrónicas (del investigador y de las personas delegadas por él)* (puede combinarse con la documentación de la delegación indicada arriba).</p>
<p>Valores/rango(s) normales para procedimientos y/o estudios médicos/de laboratorio/técnicas incluidos en el protocolo*.</p>
<p>Certificación, acreditación u otra documentación, incluyendo la validación (cuando sea necesaria) para confirmar la idoneidad de los procedimientos y estudios médicos/de laboratorio/técnicas utilizados durante el ensayo*.</p>
<p>Documentación de la recolección, procesamiento y envío de muestras de humores/tejidos corporales.</p>
<p>Documentación de las condiciones de almacenamiento de las muestras</p>

de humores/tejidos corporales.
Registro de las muestras de fluidos/tejidos corporales retenidas al final del ensayo.
Ejemplo de etiqueta(s) adherida(s) al/a los envase(s) del producto en investigación.
Instrucciones para el manejo del/de los producto(s) en investigación y materiales relacionados con el ensayo (si no están incluidos en el protocolo o en el Brochure del investigador), por ejemplo, el manual de farmacia*.
Registros de envío del/de los producto(s) en investigación y materiales relacionados con el ensayo*.
Certificado(s) de análisis del/de los producto(s) en investigación enviado(s)*.
Contabilidad del/de los producto(s) en investigación en el centro de investigación.
Documentación de las condiciones de almacenamiento del producto en investigación, incluyendo el envío
Registros del re-etiquetado del producto en investigación en el centro del investigador.
Documentación de la destrucción o disposición alternativa del producto en investigación.
Procedimientos de decodificación/desenmascaramiento de emergencia para ensayos ciegos*.
Lista maestra de aleatorización*.

Instrucciones de uso de sistemas importantes específicos del ensayo (p. ej., manual de usuario de tecnologías de respuesta interactiva (IRT), manual del CRF electrónico (eCRF))*.
Registros que demuestren la idoneidad para el propósito establecido (p. ej., mantenimiento y calibración) de los equipos utilizados para actividades importantes del ensayo*.
Documentación de asignación y decodificación del tratamiento.
Registro de selección de participantes completo.
Informes de monitorización del centro (inclusive la selección del centro, * inicio, * seguimiento y cierre)
Informes de monitorización centralizada
Registros e informes de no cumplimiento, incluidas las desviaciones del protocolo y las acciones correctivas y preventivas
Documentación de las comunicaciones y reuniones relevantes
Certificado de auditoría
Documentación relativa a la finalización de los datos para su análisis (por ejemplo, resolución de consultas, conciliación de acontecimientos adversos graves, informes de control de calidad, finalización del enmascaramiento, conjuntos de datos)
Documentación de la validación informatizada del sistema específica del ensayo (por ejemplo, especificaciones, ensayos, informe de validación,

control de cambios)*
Documentación de la evaluación de la idoneidad de los sistemas informatizados no específicos del ensayo utilizados en el ensayo (por ejemplo, sistemas informatizados de práctica clínica)*
Documentación relativa a las consideraciones y análisis estadísticos (por ejemplo, cálculos del tamaño de la muestra,* decisiones de conjuntos de análisis, conjuntos de datos de análisis, programas de análisis, registros de control de calidad y resultados)
Planes y procedimientos específicos del ensayo (por ejemplo, gestión de riesgos,* monitorización, * seguridad, * gestión de datos,* validación de datos* y análisis estadístico)
Procedimientos, * actas de reuniones y presentaciones al CIMD/comité(s) de adjudicación



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA RECONSTRUCCIÓN DE LA NACIÓN ARGENTINA

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: Anexo I - GUIA ICH E6 R3 DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 126 pagina/s.