CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE

MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

CECMED

LINEAMIENTO ARMONIZADO ICH E6(R2), BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

Esta propuesta de Disposición Reguladora (DR), responde a lo establecido en el CECMED mediante el procedimiento normalizado de operación (PNO), del Proceso de Reglamentación 07.001 Metodología para el Proceso de Reglamentación, en su versión vigente, para las consultas de las disposiciones reguladoras (DDRR), en las etapas de elaboración correspondientes a la Circulación Interna (CI) y **Circulación Externa (CE) actual**. En cuanto a su forma, sigue lo establecido en el PNO vigente del mencionado proceso, 07.003 Forma y contenido de las DDRR.

Las circulaciones o consultas se realizan en dos momentos de la elaboración, con el objetivo de familiarizar a los involucrados dentro y fuera del CECMED, según corresponda, con la futura implementación de la DR, así como para brindar la oportunidad de participar en el proceso de construcción de la misma, aportando criterios, opiniones, sugerencias, observaciones, preguntas y recomendaciones a favor o en contra de la propuesta.

Las observaciones pueden reflejarse como comentarios en la línea correspondiente del documento. Para los criterios referidos al contenido, el cambio propuesto debe expresarse con claridad y acompañarse de la correspondiente fundamentación.

Al final de esta propuesta, encontrará un **DOCUMENTO DE OPINIÓN** para expresar, marcando con una X, la opción correspondiente a su grado de **CONFORMIDAD** con el Proyecto circulado, así como su criterio sobre el cumplimiento de dos aspectos esenciales de las Buenas Prácticas Reguladoras.

Las contribuciones deben enviarse a Yamile Feijoó Padrón al siguiente correo electrónico; yamilefp@cecmed.cu

El documento se encuentra disponible en Disposiciones Reguladoras en Consulta Pública en la WEB del CECMED, siguiendo la ruta:

https://www.cecmed.cu/reglamentacion/en-circulacion

Fecha de inicio de la circulación del Proyecto de DR: **23-05-2025**

Fecha tope de envío de las observaciones: **23-06-2025**

SECCIÓN DE POLÍTICAS Y ASUNTOS REGULATORIOS (SPAR)

CECMED

PROYECTO

REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE
MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
CECMED

OLGA LIDIA JACOBO CASANUEVA
DIRECTORA

RESOLUCIÓN No. _____ /2025

POR CUANTO: Por Resolución No. 153 de fecha 27 de junio del año 2011, emitida por el Ministerio de Salud Pública, en lo adelante MINSAP, se creó el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en lo adelante CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución No. 165 de fecha 14 de abril del año 2014, emitida por el MINSAP, se aprobaron y pusieron en vigor la misión y las funciones que rigen el funcionamiento del CECMED, disponiendo en su RESUELVO SEGUNDO, apartado 1, Establecer las disposiciones legales, técnicas y administrativas para el ejercicio de las funciones de regulación, fiscalización y vigilancia de productos y servicios para la salud humana así como su implementación, revisión y actualización sistemática en correspondencia con la política nacional y la práctica internacional.

POR CUANTO: Por Resolución No. 40 de fecha 4 de octubre del año 2000, dispuesta por el MINSAP, se aprobó y puso en vigor la tercera edición de las *Directrices sobre las Buenas Prácticas Clínicas*, en lo adelante BPC, con el objetivo de actualizar las pautas generales a seguir en el diseño y conducción de los ensayos clínicos para proteger los derechos y la integridad de los sujetos, asegurar la confiabilidad de los datos obtenidos, así como de establecer las responsabilidades de las diferentes partes implicadas en cada una de las fases de planificación y ejecución de un ensayo clínico para garantizar la organización, dirección, recogida de datos y documentación implicadas, así como la verificación de los ensayos clínicos que se realicen en el país.

POR CUANTO: El 9 de noviembre de 2016 se adoptó por el Consejo de Armonización para los Requerimientos Técnicos de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano, en lo adelante ICH, el paso 4 del lineamiento ICH E6(R2) titulada *Buena Práctica Clínica,* como estándar internacional en aspectos éticos, científicos y de calidad para la conducción de ensayos que involucran a seres humanos.

PROYECTO

POR CUANTO: Teniendo en cuenta lo dispuesto en los dos POR CUANTO presidentes, la experiencia y el desarrollo alcanzados por el CECMED y la industria biofarmacéutica nacional en materia de buenas prácticas clínicas, resulta necesario adoptar la directriz armonizada de ICH E6(R2), titulado *Buena Práctica Clínica*; así como modificar la Regulación G 94-20, referente al grupo de lineamientos de Eficacia identificado con la E.

POR TANTO: En el ejercicio de las funciones y atribuciones inherentes que me están conferidas como Directora del CECMED, por Resolución No. 2 de fecha 6 de enero del año 2021, emitida por el MINSAP,

RESUELVO

PRIMERO: Aprobar y poner en vigor la implementación del Lineamiento Armonizado ICH E6(R2), titulado *Buena Práctica Clínica* que se adjunta como Anexo I de la presente Resolución.

SEGUNDO: Modificar en parte la Resolución No. 112 de fecha 28 de diciembre del año 2020, que aprobó y puso en vigor la Regulación G 94-20 *Lineamientos del Consejo Internacional para la Armonización de los Requerimientos Técnicos de Productos Farmacéuticos de Uso Humano Adoptados por el CECMED*, en lo que se refiere al grupo de lineamientos de Eficacia, el cual quedará redactado como se muestra en el Anexo II de la presente Resolución.

TERCERO: El CECMED queda encargado de ejecutar y controlar el cumplimiento de lo dispuesto en la presente Regulación y al propio tiempo facultado para disponer de cuantas disposiciones complementarias sean menester.

CUARTO: La presente Resolución será aprobada a partir de la fecha de su firma y entrará en vigor a los 120 días posteriores a la fecha de su publicación en el Boletín Ámbito Regulador.

NOTIFÍQUESE a la Sección de Clínica y Preclínica del CECMED.

COMUNÍQUESE a la Presidenta del Grupo de las Industrias Biotecnológica y Farmacéutica, BioCubaFarma; directores de los centros y empresas fabricantes de medicamentos y productos biológicos nacionales; Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos, CIDEM; Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos CENCEC; Dirección de Ciencia y Técnica del MINSAP, a todos los sitios clínicos que ejecutan los ensayos clínicos, Centro de Isótopos, CENTIS; titulares y fabricantes de medicamentos y productos biológicos extranjeros; a los departamentos de las estructuras técnicas correspondientes del CECMED; así como a cuantas personas naturales o jurídicas proceda conocer de lo aquí establecido.
DESE CUENTA a la Dirección de Ciencia, Tecnología e Innovación del MINSAP.

PUBLÍQUESE en el Ámbito Regulador, órgano oficial del CECMED, para su general conocimiento.

ARCHÍVESE el original de la presente disposición en el registro de resoluciones del Grupo de Asesoría Jurídica del Centro.

DADA en la sede del CECMED, en La Habana a los ___días del mes de_____ del año 2025.
"Año 67 de la Revolución".

M. Sc. Olga Lidia Jacobo Casanueva
Directora

PROYECTO

ANEXO I. ICH E6(R2) BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

NOTA INTRODUCTORIA

El CECMED se integró en noviembre de 2016 como Observador al Consejo Internacional para la Armonización de los Requerimientos Técnicos de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, ICH por sus siglas en inglés. A partir de entonces viene desarrollando conjuntamente con la industria cubana, un proceso para alinear los estándares técnicos vigentes en la reglamentación del país con los de ICH, siguiendo el proceso de consulta establecido para las disposiciones reguladoras nacionales.

Tradicionalmente las regulaciones emitidas por el CECMED han incluido elementos de los avances, tendencias y requerimientos de ICH, incluso desde antes de 2015, cuando funcionaba como Conferencia Internacional de Armonización de los Requerimientos Técnicos para el Registro de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano. Sin embargo, la adopción íntegra de los lineamientos de ICH no siempre es posible y por ello no ha sido la modalidad más empleada.

En el caso de la implementación de la directriz armonizada de ICH E6(R2), titulada *Buena Práctica Clínica,* cuya versión definitiva se adoptó por la Asamblea de ICH el 9 de noviembre de 2016, sometemos a consulta su total implementación con las observaciones que se declaran al pie de página. Este documento es una traducción no oficial, con el objetivo de facilitar la revisión y emisión de comentarios. En caso de dudas, prevalecerá el contenido del documento en su versión original en idioma inglés.

La regulación debe revisarse conjuntamente con la presente nota introductoria.

PROYECTO

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

DIRECTRIZ ARMONIZADA DE ICH

BUENA PRÁCTICA CLÍNICA E6(R2)

Versión vigente Paso 4

Adoptada por la Asamblea de ICH el 9 de noviembre de 2016

Este lineamiento ha sido desarrollado por el Grupo de Trabajo de Expertos de la ICH correspondiente y ha estado sujeta a consultas por las partes interesadas de conformidad con el Proceso de la ICH.

NOTA: Este documento es una traducción no oficial, para facilitar la consulta. En caso de dudas, prevalecerá el contenido del documento en su versión original en idioma inglés.

PROYECTO

Tabla de contenido

ANEXO I. ICH E6(R2) BUENA PRÁCTICA CLÍNICA 4

GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE ICH E6(R2) 10

INTRODUCCIÓN 10

1. GLOSARIO 11

2. PRINCIPIOS DE LA BPC DE ICH 17

3. COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (CEI) 18

3.1. Responsabilidades 18

3.2. Composición, Funciones y Actividades 19

3.3. Procedimientos 20

3.4. Documentos 21

4. INVESTIGADOR 21

4.1. Calificaciones del Investigador y Acuerdos 21

4.2. Recursos Adecuados 21

4.3. Asistencia Médica a los Sujetos del Ensayo 22

4.4. Comunicación con el CEI 22

4.5. Cumplimiento del Protocolo 22

4.6. Productos en Investigación 23

4.7. Procedimientos de Aleatorización y Desenmascaramiento 23

4.8. Consentimiento Informado de los Sujetos del Ensayo 23

4.9. Registros e Informes 27

4.10. Informes de Seguimiento 27

4.11. Informes de Seguridad 28

4.12. Finalización Prematura o Suspensión de un Ensayo 28

4.13. Informe Final del Investigador 28

5. PROMOTOR 28

5.0 Gestión de Calidad 28

5.1. Garantía y Control de Calidad 30

5.2. Organización de Investigación por Contrato (OIC) 30

5.3. Experticia Médica 30

5.4. Diseño del Ensayo 31

5.5. Dirección del Ensayo, Manejo de Datos y Preparación de Documentos 31

5.6. Selección del Investigador 32

5.7. Asignación de las Responsabilidades y Funciones 33

5.8. Compensación a los Sujetos e Investigadores 33

5.9. Financiación 33

5.10. Notificación/Solicitud a la(s) Autoridad(es) Reguladora(s) 33

5.11. Confirmación de la Evaluación por el CEI 33

5.12. Información sobre los productos en investigación 34

5.13. Fabricación, Envasado, Etiquetado y Codificación de los Productos en Investigación 34

5.14. Suministro y Manejo del Producto en Investigación 34

5.15. Acceso a los Documentos 35

5.16. Información de Seguridad 35

5.17. Notificación de Reacciones Adversas 35

5.18. Monitoreo 36

PROYECTO

5.18.1. Objetivos. 36
5.18.2. Selección y calificación de los monitores. 36
5.18.3. Alcance y naturaleza del monitoreo. 36
5.18.4. Responsabilidades del monitor. 37
5.18.5. Procedimientos de Monitoreo. 38
5.18.6. Informe de Monitoreo. 38
5.19. Auditoría 39
5.19.1. Objetivo. 39
5.19.2. Selección y calificación de los auditores. 39
5.19.3. Procedimiento de las auditorías. 39
5.20. Incumplimientos 40
5.21. Finalización Prematura o Suspensión de un Ensayo 40
5.22. Informes del Ensayo/ Estudio Clínico 40
5.23. Ensayos Multicéntricos 40
6. PROTOCOLO DEL ENSAYO CLÍNICO Y SUS MODIFICACIONES 41
6.1 Información General 41
6.2 Justificación 41
6.3. Objetivo y Finalidad del Ensayo 42
6.4. Diseño del Ensayo 42
6.5. Selección y Retirada de Sujetos 42
6.6. Tratamiento de los Sujetos 43
6.7. Evaluación de la eficacia 43
6.8. Evaluación de la seguridad 43
6.9. Estadísticas 43
6.10. Acceso Directo a los Datos/ Datos primarios 43
6.11. Control y Garantía de Calidad 43
6.12. Ética 44
6.13. Manejo de los Datos y Archivo de los Registros 44
6.14. Financiamiento y Seguros 44
6.15. Política de Publicación 44
6.16. Nota Complementaria 44
7. MANUAL DEL INVESTIGADOR 44
7.1 Introducción 44
7.2 Consideraciones Generales 45
7.2.1. Página de Título. 45
7.2.2. Declaración de Confidencialidad. 45
7.3 Contenido del Manual del Investigador 45
7.3.1. Índice. 45
7.3.2. Resumen. 45
7.3.3. Introducción. 45
7.3.4. Propiedades Físicas, Químicas y Farmacéuticas, y Formulación. 45
7.3.5. Estudios No Clínicos. 46
a) Farmacología No Clínica. 46
7.3.6. Efectos en Humanos. 47
7.3.7. Resumen de los Datos y Guía para el Investigador. 48
7.4. Apéndice 1 48

PROYECTO

7.5. Apéndice 2 49
8. DOCUMENTOS ESENCIALES PARA LA REALIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO 49
8.1. Introducción 49
8.2. Antes de comenzar la Fase Clínica del Ensayo 50
8.2.1. Manual del investigador 50
8.2.2. Protocolo firmado y modificaciones si las hay, y un modelo del cuaderno de recogida de datos (CRD) 51
8.2.3. Información proporcionada al sujeto del ensayo 51
8.2.4. Aspectos financieros del estudio 51
8.2.5. Certificado del seguro (en caso necesario) 51
8.2.6. Contrato firmado entre las partes implicadas, (ej. Investigador/institución y promotor) 51
8.2.7. Dictamen favorable documentado y fechado del CEI, referido a: 52
8.2.8. Composición del CEI 52
8.2.9. Autorización del protocolo por la Autoridad Regulatoria 52
8.2.10. Currículum vitae y otros documentos relevantes que evidencien la calificación de los investigadores y los investigadores colaboradores 52
8.2.11. Valores normales/de los procedimientos médicos /de los laboratorios/técnicos y pruebas incluidas en el protocolo 52
8.2.12. Procedimientos médicos/ de laboratorios /técnicos/pruebas 53
8.2.13. Modelo de las etiquetas e los envases de los productos en investigación 53
8.2.14. Instrucciones para el manejo de los productos en investigación y materiales relacionados con el ensayo (cuando no estén incluidos en el protocolo o el Manual del Investigador) 53
8.2.15. Registros del envío de los productos en investigación enviados 53
8.2.16. Certificados del análisis de los productos en investigación enviados 53
8.2.17. Procedimiento de decodificación de los estudios enmascarados 53
8.2.18. Lista maestra de aleatorización 53
8.2.19. Informe de monitoreo previo al ensayo 54
8.2.20. Informe de monitoreo del inicio del ensayo 54
8.3. Durante la Realización Clínica del Ensayo 54
8.3.1. Actualización del manual del investigador 54
8.3.2. Cualquier revisión a: 54
8.3.3. Opinión favorable del CEI documentado y fechado referente a: 55
8.3.4. Autorización de la Agencia Reguladora de las: 55
8.3.5. Currículum vitae de nuevos investigadores e investigadores colaboradores 55
8.3.6. Actualización de los valores/rangos normales para los procedimientos /pruebas clínicas/analíticas/técnicas incluidas en el protocolo 55
8.3.7. Actualización de los procedimientos/pruebas clínicas/analíticas/técnicas 55
8.3.8. Documentación de envío de los productos en investigación y materiales relacionados con el ensayo 56
8.3.9. Documentación de envío de los productos en investigación y materiales relacionados con el ensayo 56
8.3.10. Informes de las visitas de monitoreo 56
8.3.11. Comunicaciones relevantes diferentes a las visitas a los centros 56

PROYECTO

8.3.12. Consentimientos informados firmados 56
8.3.13. Documentos originales 56
8.3.14. Cuadernos de recogida de datos completos, firmados y fechados (CRD) 56
8.3.15. Documentación de las correcciones en los CRD 57
8.3.16. Notificación del investigador al promotor de los eventos adversos graves y los informes relacionados 57
8.3.17. Notificación del promotor o investigador a la Autoridad Reguladora y los CEI de las reacciones adversas graves e inesperadas y de otra información de seguridad 57
8.3.18. Notificación del promotor a los investigadores de información de seguridad 57
8.3.19. Informes intermedios o anuales al CEI y Autoridad Reguladora 57
8.3.20. Registro de selección de sujetos 57
8.3.21. Lista de códigos de identificación de sujetos 57
8.3.22. Registro de inclusión de sujetos 57
8.3.23. Contabilización de investigación en el centro del ensayo 58
8.4. Después de completar o finalizar el Ensayo 58
ANEXO II. GRUPO DE LINEAMIENTOS ICH DE EFICACIA (E) MODIFICADO 60

PROYECTO

INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE ICH E6(R2)

GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE ICH E6(R2)

INTRODUCCIÓN

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

El objetivo de este lineamiento de BPC del actual Consejo Internacional de Armonización de los Requerimientos Técnicos para los Productos Farmacéuticos de Uso Humano y anteriormente Conferencia Internacional de Armonización *(International Conference on Harmonisation, ICH)* es proporcionar un estándar unificado para la Unión Europea, Japón y Estados Unidos, para facilitar la aceptación mutua de los datos clínicos por las autoridades reguladoras de estas jurisdicciones.

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

Este lineamiento debe seguirse cuando se generen datos de ensayos clínicos que se pretendan presentar a las autoridades reguladoras.

Los principios que se establecen en este lineamiento son aplicables a otras investigaciones clínicas que puedan tener impacto en la seguridad y el bienestar de los seres humanos.

ADENDUM

Desde el desarrollo del lineamiento de BPC de la ICH, la escala, complejidad y el costo de los ensayos clínicos se ha incrementado. Las evoluciones en tecnología y en los procesos de gestión de riesgos ofrecen nuevas oportunidades para aumentar la eficacia y concentrarse en actividades relevantes. Cuando se aprobó E6(R2) de ICH, los ensayos clínicos se realizaban en un proceso basado principalmente en papel. Los avances en el uso de los registros de datos electrónicos y de reporte facilitan la implementación de otros enfoques. Por ejemplo, el monitoreo centralizado ahora puede ofrecer una mayor ventaja, a un abanico más amplio de ensayos de los sugeridos en el texto original. Por tanto, este lineamiento se ha modificado para animar a la implementación de enfoques mejorados y más eficaces para el diseño, realización, supervisión, registro y reporte de ensayos clínicos mientras se continúa garantizando la protección de los sujetos humanos y la fiabilidad de los resultados de ensayos. También se han actualizados las normas respecto a los registros electrónicos y documentos esenciales dirigidos a aumentar la calidad de los ensayos clínicos y su eficacia.

Este lineamiento debe leerse acompañado de otros lineamientos de ICH relevantes para la realización de ensayos clínicos [por ejemplo, E2A (manejo de datos clínicos de seguridad), E3 (reporte de los resultados de estudio clínico), E7 (poblaciones geriátricas), E8 (consideraciones generales para ensayos clínicos), E9 (principios estadísticos) y E11 (poblaciones pediátricas)].

Este Adendum integrado del lineamiento de BPC de la ICH ofrece un estándar unificado para la Unión Europea, Japón, Estados Unidos, Canadá y Suiza para facilitar la aceptación mutua de los datos clínicos por las autoridades reguladoras de estas jurisdicciones. En caso de discrepancia entre el texto de E6(R1) y el adendum del texto E6(R2), el adendum del texto de E6(R2) prevalece.

*El lineamiento E11no está reconocido en Cuba, está en proceso de adopción.

PROYECTO

1. GLOSARIO

1.1 **Acceso Directo**

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

1.2 **Aleatorización**

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

1.3 **Autoridades Reguladoras**

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

1.4 **Aprobación (Respecto a Comité de Ética de Investigación Clínica)**

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

1.5 **Auditoría**

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

1.6 **Bienestar (de los Sujetos en un Ensayo)**

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

1.7 **Buena Práctica Clínica (BPC)**

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

1.8 **Control de Calidad (CC)**

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

1.9 **Certificado de Auditoría**

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

1.10 **Ciego/Enmascaramiento**

Procedimiento por el cual uno o varios de los implicados en el ensayo desconocen la asignación del tratamiento. Habitualmente, simple ciego significa que los sujetos desconocen el tratamiento asignado y

PROYECTO

doble ciego hace referencia a que los sujetos, el investigador, el monitor y el triple ciego los especialistas que analizan los datos, desconocen la asignación del tratamiento.

1.11 **Comparador (Medicamento)**

Un producto en investigación o medicamento registrado, placebo o tratamiento estándar que se utiliza en el grupo control del ensayo clínico Cumplimiento (en Relación a los Ensayos)

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

1.12 **Confidencialidad**

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

1.13 **Contrato**

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

1.14 **Comité Coordinador**

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

1.15 **Comité Independiente de Monitoreo de Datos (CIMD)**

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

1.16 **Comité de Ética de Investigación (CEI)**

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

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

1.17 **Consentimiento Informado (CI)**

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

1.18 **Código de Identificación del Sujeto**

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

PROYECTO

1.19 **Cuaderno de Recogida de Datos (CRD)**

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

1.20 **Datos Primarios**

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

1.21 **Dictamen (en Relación con el Comité de Ética de la Investigación Clínica)**

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

1.22 **Documentación**

Todos los registros, en cualquier formato incluyendo, entre otros y no limitado a los registros escritos, electrónicos, magnéticos y ópticos, los escáneres, radiografías y los electrocardiogramas), que describan o registren los métodos, la realización y los resultados de un ensayo, así como los factores que pueden afectarlo y las acciones realizadas.

1.23 **Documentos Esenciales**

Los registros esenciales son los documentos y datos (y metadatos relevantes), en cualquier formato, asociados con un ensayo clínico que facilitan la gestión continua del ensayo y colectivamente permiten la evaluación de los métodos utilizados, los factores que afectan un ensayo y las acciones tomadas durante la realización del ensayo para determinar la confiabilidad de los resultados del ensayo y la verificación de que el ensayo se llevó a cabo de acuerdo con las buenas prácticas clínicas y los requisitos reglamentarios aplicables.

1.24 **Documentos Primarios**

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

1.25 **Enmienda (a un Protocolo)**

Véase Modificación de protocolo.

1.26 **Estudio o Ensayo Clínico**

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

1.27 **Evento Adverso (EA)**

Cualquier incidencia perjudicial para la salud que se presente en un paciente o sujeto de una investigación clínica al que se ha administrado un producto, aunque no tenga necesariamente una relación causal con dicho tratamiento. Un evento adverso (EA) puede ser, por tanto, cualquier signo

PROYECTO

desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un producto (en investigación), esté o no relacionado con el producto (en investigación), relacionado o no con el medicamento (en investigación) (véase el lineamiento de la ICH para el para manejo de datos clínicos de seguridad: definiciones y normas para informes expeditos).

1.28 **Ensayo Multicéntrico**

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

1.29 **Estudio No Clínico**

Estudios biomédicos no realizados en seres humanos.

1.30 **Evento Adverso Grave o Reacción Adversa Grave al producto en investigación**

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

- produzca la muerte del paciente,
- amenace la vida del sujeto,
- haga necesaria la hospitalización del sujeto o la prolongación de ésta,
- produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o
- dé lugar a una anomalía o malformación congénita.

(Véase el lineamiento de la ICH E2A para la Gestión de Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Normas para Informes Expeditos), 1994.

1.31 **Garantía de Calidad (GC)**

Todas aquellas actividades planificadas y sistematizadas que se establecen para asegurar que el ensayo se realiza y que los datos se generan, documentan (registran) y comunican conforme al lineamiento de la Buena Práctica Clínica (BPC) y los requisitos legales pertinentes.

1.32 **Historia Clínica**

Véase documentos originales

1.33 **Informe de la Auditoría**

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

1.34 **Informe del Estudio o Ensayo Clínico**

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

1.35 **Investigador Coordinador**

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

1.36 **Inspección**

Es la revisión oficial que realiza una autoridad reguladora competente de los documentos, las instalaciones, los archivos y de cualquier otro elemento que considere relacionado con el ensayo clínico

PROYECTO

y que puede encontrarse en el centro de investigación, en las instalaciones del promotor o en la organización de investigación por contrato (CRO), o en cualquier otro establecimiento que considere oportuno inspeccionar.

1.37 **Institución médica**

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

1.38 **Informe Intermedio del Estudio/Ensayo Clínico**

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

1.39 **Investigador**

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

1.40 **Investigador/Institución**

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

1.41 **Informe de Monitoreo**

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

1.42 **Manual del Investigador (MI)**

Recopilación de datos clínicos y no clínicos sobre el producto en investigación, pertinente para el estudio de dicho producto en seres humanos.

1.43 **Monitoreo**

Acto de vigilar el desarrollo de un ensayo clínico, y de garantizar que es realizado, archivado y publicado de acuerdo con el protocolo, los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO), los lineamientos de BPC, así como a los requisitos legales pertinentes.

1.44 **Organización de Investigación por Contrato (OIC)**

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

1.45 **Producto en Investigación**

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

1.46 **Reacción Adversa al Medicamento**

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

PROYECTO

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

1.47 **Registro de auditoría (Audit trail)**

Documentación que permite la trazabilidad y todo el flujo del curso del ensayo clínico

1.48 **Requisitos Legales Pertinentes**

Cualquier regulación dirigida a la realización de ensayos clínicos con productos en investigación.

1.49 **Representante Legalmente aceptado**

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

1.50 **Reacción Adversa Inesperada**

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

1.51 **Protocolo**

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

1.52 **Protocolo Modificación**

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

1.53 **Promotor**

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

1.54 **Promotor-Investigador**

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

1.55 **Procedimientos Normalizados de Operación (PNO)**

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

1.56 **Subinvestigador**

Cualquier miembro del equipo del ensayo clínico que esté designado y supervisado por el investigador en un centro de investigación para realizar procedimientos relevantes y tomar decisiones importantes

PROYECTO

relacionados con el ensayo (ej. asociados, residentes, becarios de investigación). Véase también Investigador.

1.57 **Sujeto del Ensayo**

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

1.58 **Sitio clínico del ensayo**

Lugar donde se realizan las actividades relacionadas con el ensayo.

1.59 **Sujetos Vulnerables**

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

1.60 **Testigo Imparcial**

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

ADENDUM

1.61 **Copia Certificada**

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

1.62 **Plan de Monitoreo**

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

1.63 **Validación de Sistemas Informatizados**

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

2. PRINCIPIOS DE LA BPC DE ICH

2.1 Los ensayos clínicos deben realizarse de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y que sean coherentes con el lineamiento de la BPC y los requisitos legales pertinentes.

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

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

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

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

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

2.7 El cuidado médico que reciben los sujetos y las decisiones médicas tomadas en su nombre serán siempre responsabilidad de un médico calificado o, en su caso, un dentista calificado.

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

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

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

ADENDUM

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

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

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

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

ADENDUM

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

3. COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (CEI)

3.1. Responsabilidades

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

3.1.2. El CEI deberá estar en posesión de los siguientes documentos:

El protocolo del ensayo y sus modificaciones; el documento del consentimiento informado así como las actualizaciones del mismo propuestas por el investigador, los procedimientos de reclutamiento de sujetos (ej. anuncios publicitarios); la hoja de información para el sujeto; el

PROYECTO

Manual del Investigador, la información disponible sobre seguridad, la información referente a la remuneración e indemnizaciones previstas para los sujetos, el currículum vitae actualizado del investigador y/u otra documentación que demuestre la calificación del investigador así como cualquier otro documento que el CEI pueda necesitar para cumplir con sus responsabilidades.

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

• Dictamen favorable,

• Modificaciones solicitadas antes del dictamen favorable,

• Dictamen desfavorable

• Retirada o suspensión de cualquier dictamen favorable previo.

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

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

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

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

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

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

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

3.2. Composición, Funciones y Actividades

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

a) Al menos cinco miembros.

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

c) Al menos un miembro que sea independiente del sitio clínico del ensayo.

PROYECTO

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

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

3.2.2. El CEI deberá realizar sus funciones con arreglo a sus PNO, mantener registros por escrito de sus actividades y de las actas de sus reuniones, así como seguir la guía de la BPC y la normativa vigente.

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

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

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

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

3.3. Procedimientos

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

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

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

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

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

3.3.5. Los casos en que se contemple, conforme a los requisitos legales pertinentes, la revisión urgente y el dictamen favorable de cualquier modificación menor en los ensayos iniciados que tengan un dictamen favorable del CEI.

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

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

3.3.8. Se especificará que el investigador deberá informar sin demora al CEI de:

a) Las desviaciones o modificaciones del protocolo realizadas para proteger a los sujetos de riesgos inmediatos (véase 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4).

b) Las modificaciones que supongan un incremento del riesgo para los sujetos y afecten de forma significativa la realización del ensayo (véase 4.10.2).

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

d) Cualquier información nueva que pueda afectar negativamente la seguridad de los sujetos o la realización del ensayo.

3.3.9. La garantía de que el Comité notificará rápidamente y por escrito al investigador y a la institución:

a) Cualquier opinión/decisión relacionada con el ensayo,

PROYECTO

b) la justificación de la opinión/decisión formulada

c) los procedimientos para apelar a la decisión.

3.4. Documentos

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

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

***Ver Anexo 1**

4. INVESTIGADOR

4.1. Calificaciones del Investigador y Acuerdos

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

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

4.1.3. El investigador deberá conocer y ajustarse a la guía de BPC y a los requisitos legales pertinentes.

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

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

4.2. Recursos Adecuados

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

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

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

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

ADENDUM

4.2.5. El investigador es responsable de supervisar a cualquier individuo o grupo al que el investigador delegue obligaciones relacionadas con el ensayo y funciones realizadas en el centro de ensayo.

PROYECTO

4.2.6. Si el investigador/institución requiere los servicios de cualquier persona o grupo para realizar obligaciones y funciones relacionadas con el ensayo, el investigador/institución debe garantizar que esta persona o grupo está calificado para realizar esas obligaciones y funciones relacionadas con el ensayo y debe implementar procedimientos para garantizar la integridad de las obligaciones y funciones relacionadas con el ensayo y los datos generados. El investigador debe asegurarse de poseer un registro de delegación de funciones, además debe documentar los acuerdos o convenios con otros proveedores de servicios para el ensayo.

4.3. Asistencia Médica a los Sujetos del Ensayo

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

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

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

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

4.4. Comunicación con el CEI

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

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

4.4.3. Durante el ensayo el investigador/institución deberá proporcionar al CEI todos los documentos que hayan sido modificados.

4.5. Cumplimiento del Protocolo

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

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

PROYECTO

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

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

a) al CEI para su revisión y dictamen favorable,

b) al promotor para su conformidad y, en caso necesario, al promotor del ensayo para su acuerdo y si es requerido,

c) a las autoridades competentes.

4.6. Productos en Investigación

4.6.1. La responsabilidad del (los) producto (s) en investigación en el sitio del ensayo clínico recae en el investigador/institución.

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

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

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

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

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

4.7. Procedimientos de Aleatorización y Desenmascaramiento

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

4.8. Consentimiento Informado de los Sujetos del Ensayo

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

PROYECTO

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

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

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

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

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

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

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

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

Al firmar el consentimiento el testigo ratifica que la información contenida en el mismo y toda la información escrita fueron fielmente explicadas y aparentemente entendidas por el sujeto o su representante legal y que el consentimiento fue libremente dado por el sujeto o su representante legal.

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

a) Que el ensayo representa una investigación.

b) El propósito del ensayo.

c) Los tratamientos del ensayo y la probabilidad de asignación aleatoria para cada tratamiento.

PROYECTO

d) Los procedimientos a seguir en el ensayo, incluyendo todos los procedimientos invasivos.

e) Las responsabilidades del sujeto.

f) Aquellos aspectos del ensayo que son experimentales.

g) Los riesgos o inconveniencias razonablemente previsibles para el sujeto y, en su caso, para el embrión, feto o lactante.

h) Los beneficios razonablemente esperados. Se deberá informar claramente al sujeto en aquellos casos en que no se pretende ningún beneficio clínico específico para él.

i) Los procedimientos o tratamientos alternativos disponibles para el sujeto y sus posibles beneficios y riesgos más importantes.

j) La indemnización y tratamiento disponible para el sujeto en caso de cualquier perjuicio relacionado con el ensayo se realizará acorde con el marco jurídico vigente.

k) El pago previsto al sujeto, si lo hay, por su participación en el ensayo.

l) Los gastos previsibles, si los hay, al sujeto por su participación en el ensayo.

m) Que la participación del sujeto en el ensayo es voluntaria y que el sujeto puede negarse a participar o retirarse del ensayo en cualquier momento, sin ninguna penalización ni pérdida de los beneficios a los que hubieses tenido derecho de otro modo.

n) Que los monitores, auditores, CEI, y las autoridades competentes tendrán acceso directo a la historia clínica original del sujeto para la verificación de los procedimientos y datos del ensayo clínico, sin violar la confidencialidad del sujeto, dentro de lo permitido por la normativa pertinente y que, al firmar el consentimiento informado, el sujeto o su representante legal están autorizando el acceso a estos datos.

o) Que los registros que identifican al sujeto serán confidenciales y, según lo permitido por las leyes y regulaciones pertinentes, no estarán a disposición pública. Si se publican los resultados del ensayo, la identidad del sujeto será confidencial.

p) Que se informará al sujeto o al representante legal del sujeto en todo momento si se dispone de nueva información que pueda modificar su decisión de continuar en el ensayo.

q) Las personas de contacto para obtener información adicional del ensayo y de los derechos de los sujetos participantes, y con quien contactar en caso de lesiones relacionadas con el mismo.

r) Las circunstancias y razones previsibles bajo las cuales puede finalizar la participación del sujeto en el ensayo.

s) La duración esperada de la participación del sujeto en el ensayo.

t) El número aproximado de sujetos implicados en el ensayo.

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

4.8.12. Cuando un ensayo clínico (terapéutico o no terapéutico) incluya sujetos que sólo puedan ser reclutados en el ensayo con el consentimiento de su representante legal (ej. los menores, o los pacientes con una demencia grave), el sujeto deberá ser informado del ensayo, teniendo en cuenta

PROYECTO

su nivel de comprensión y, si es capaz, deberá firmar y fechar personalmente el consentimiento informado.

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

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

a) que no se puedan obtener los objetivos del ensayo mediante un ensayo con sujetos que pueden dar su consentimiento informado personalmente,

b) que el riesgo previsible para el sujeto sea mínimo,

c) que el impacto negativo sobre el bienestar del sujeto sea bajo y además que sea el menor posible,

d) que el ensayo no esté prohibido por la ley,

e) que se solicite expresamente el dictamen favorable del CEI para la inclusión de tales sujetos y que por tanto el dictamen favorable cubra este aspecto.

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

4.8.15. En situaciones de urgencia, cuando no sea posible obtener el consentimiento previo del sujeto, se solicitará el consentimiento del representante legal del sujeto, si está presente. En los casos en que el consentimiento previo del sujeto no sea posible y el representante legal del sujeto no esté presente, la inclusión del sujeto deberá cumplir los requisitos descritos en el protocolo o en otra documentación aparte, con el dictamen favorable del CEI para proteger los derechos, la seguridad y el bienestar del sujeto y asegurar el cumplimiento de los requisitos legislativos pertinentes. El sujeto o su representante legal será informado del ensayo en cuanto sea posible y deberá otorgar su consentimiento para continuar su participación en el mismo, si procede. (Véase 4.8.10).

4.8.16 Cuando el participante de la investigación sea un menor de edad, los procesos de consentimiento y asentimiento informados deben cumplir con lo siguiente

a) Si el menor tiene menos de 8 años, se debe obtener el consentimiento informado del padre o el tutor.

b) Si el menor de edad tiene entre 8 y 17 años, se debe buscar involucrarlo en la decisión sobre su participación en el estudio por medio de un proceso de asentimiento informado que debe ser acompañado del permiso del padre o el tutor para participar en el estudio. Los procesos de asentimiento informado deben realizarse en atención a la edad, madurez y capacidad de entendimiento del menor.

c) Se debe optar por la exclusión del menor de edad ante su negativa a participar o continuar participando en el estudio, salvo que, en circunstancias excepcionales, su participación se considere la mejor opción médica posible.

d) Los menores de edad que de acuerdo a la normativa vigente se encuentran en capacidad de tomar sus propias decisiones deben consentir por sí mismos sobre su participación en el estudio.

Si el menor alcanzara la mayoría de edad (18 años) durante la ejecución del ensayo clínico, se debe realizar un proceso de consentimiento informado para obtener su autorización para continuar en el estudio.

PROYECTO

4.9. Registros e Informes

ADENDUM

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

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

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

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

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

4.9.5. Se deberán conservar los documentos esenciales hasta al menos 15 años después de la última aprobación de una solicitud de comercialización y hasta que no quede ninguna solicitud de comercialización pendiente, o en proyecto, o hasta que hayan pasado al menos 15 años desde la suspensión formal del desarrollo clínico del producto en investigación. Sin embargo, se deberán conservar estos documentos durante un periodo de tiempo más prolongado si así lo establecen las normas reguladoras aplicables o un acuerdo con el promotor. Es responsabilidad del promotor informar al investigador/institución a partir de qué fecha no es necesario conservar estos documentos (véase 5.5.12).

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

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

4.10. Informes de Seguimiento

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

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

PROYECTO

4.11. Informes de Seguridad

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

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

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

4.12. Finalización Prematura o Suspensión de un Ensayo

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

4.12.1. Si el investigador decide finalizar su participación en el ensayo, deberá informar puntualmente a la institución, y el investigador/institución informará de este hecho rápidamente al promotor y al CEI y les facilitará una justificación, por escrito, de la causa de dicha finalización.

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

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

4.13. Informe Final del Investigador

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

5. PROMOTOR

ADENDUM

5.0 Gestión de Calidad

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

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

PROYECTO

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

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

5.0.1 Proceso crítico e identificación de datos

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

5.0.2 Identificación de riesgos

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

5.0.3 Evaluación de riesgos

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

a) La probabilidad de que ocurran los errores.

b) El grado en que los errores serán detectables.

c) El impacto de dichos errores en la protección de sujetos humanos y la fiabilidad de los resultados del ensayo.

5.0.4 Control de riesgos

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

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

5.0.5 Comunicación de riesgos

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

5.0.6 Revisión de riesgos

PROYECTO

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

5.0.7 Informes de riesgos

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

5.1. Garantía y Control de Calidad

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

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

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

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

5.2. Organización de Investigación por Contrato (OIC)

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

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

ADENDUM

El promotor debe garantizar la supervisión de obligaciones y funciones relacionadas con los ensayos realizados en su nombre, incluyendo obligaciones y funciones relacionadas con el ensayo subcontratado a otro grupo a través de una OIC contratado del promotor.

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

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

5.3. Experticia Médica

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

PROYECTO

5.4. Diseño del Ensayo

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

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

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

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

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

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

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

ADENDUM

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

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

ADENDUM

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

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

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

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

f) Crear copias de seguridad de los datos.

PROYECTO

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

ADENDUM

h) Garantizar la integridad de los datos incluyendo cualquier dato que describa el contexto, contenido y estructura, cuando se realicen cambios en los sistemas informáticos, como actualizaciones de programa o migraciones de datos.

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

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

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

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

5.5.8. Si el promotor interrumpe el desarrollo clínico de un producto en investigación (es decir, para alguna o todas las indicaciones, vías de administración o forma farmacéutica), deberá mantener todos los documentos esenciales específicos, por lo menos 15 años después de la interrupción formal o de acuerdo con la normativa vigente de cada país, además deberá notificarlo a todos los investigadores e instituciones del ensayo, así como a las autoridades reguladoras.

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

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

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

5.6. Selección del Investigador

5.6.1. El promotor es responsable de la selección de los investigadores y las instituciones. Cada investigador deberá estar calificado por su formación y experiencia y deberá tener los recursos adecuados (véase 4.1, 4.2) para realizar correctamente el ensayo para el que ha sido seleccionado. Si se va a utilizar un comité coordinador o investigadores coordinadores en un ensayo multicéntrico, el promotor es responsable de la organización y selección de cada uno de ellos.

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

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

PROYECTO

a) realice el ensayo de acuerdo con la guía de BPC, los requisitos legales pertinentes (véase 4.1.3), el protocolo acordado con el promotor y contando con el dictamen favorable del CEI (véase 4.5.1);

b) cumpla con los procedimientos de registro y notificación de datos;

c) facilite el monitoreo, auditoría e inspección del estudio (véase 4.1.4) y

d) archive los documentos esenciales del ensayo hasta que el promotor le informe de que ya no es necesario archivarlos por más tiempo (véase 4.9.4 y 5.5.12). El promotor y el investigador/ institución deberán firmar el protocolo, u otro documento, para confirmar este acuerdo.

5.7. Asignación de las Responsabilidades y Funciones

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

5.8. Compensación a los Sujetos e Investigadores

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

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

5.8.3. Cuando los sujetos del ensayo reciban una indemnización, el método y la forma de indemnización deberá cumplir los requisitos legales pertinentes, esto se realizará acorde con el marco jurídico vigente en Cuba.

5.9. Financiación

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

5.10. Notificación/Solicitud a la(s) Autoridad(es) Reguladora(s)

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

5.11. Confirmación de la Evaluación por el CEI

5.11.1. El promotor deberá obtener del investigador/institución:

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

b) Declaración del CEI de que está organizado y funciona de acuerdo con la BPC y las normas vigentes.

c) La aprobación documentada del Comité y, si lo requiere el promotor, una copia actualizada del protocolo, el consentimiento informado escrito y cualquier otra información escrita que sea facilitada a los sujetos, los procedimientos de reclutamiento de sujetos y los documentos relacionados con los pagos e indemnización disponible para los sujetos y todos los documentos que pueda haber solicitado el CEI.

PROYECTO

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

5.11.3. El promotor deberá obtener del investigador/institución la documentación y las fechas de las aprobaciones documentadas del Comité relacionadas con una nueva evaluación o aprobación, así como si se produjera la retirada o suspensión de la aprobación documentada.

5.12. Información sobre los productos en investigación

5.12.1. Cuando se planifican los ensayos, el promotor garantizará que existen datos de seguridad y eficacia, procedentes de estudios no clínicos y ensayos clínicos, suficientes para avalar su utilización en seres humanos por la vía, a la dosis, para la duración y en la población que se indica en el estudio.

5.12.2. El promotor deberá actualizar el Manual del Investigador a medida que disponga de nueva información relevante (véase 7. Manual del Investigador).

5.13. Fabricación, Envasado, Etiquetado y Codificación de los Productos en Investigación

5.13.1. El promotor deberá asegurar que el producto en investigación (incluyendo el comparador y placebo, si procede) tiene las características apropiadas para la fase de desarrollo del producto, es fabricado de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación y está codificado y etiquetado de manera que no se rompe el enmascaramiento, si lo hubiera. Además, el etiquetado deberá cumplir la legislación pertinente.

5.13.2. El promotor deberá determinar, para el producto en investigación, la temperatura adecuada de almacenamiento, las condiciones de almacenamiento (ej. protección de la luz), el tiempo de almacenamiento, las soluciones necesarias para la reconstitución y procedimiento de la misma y los productos sanitarios necesarios para la infusión del medicamento si los hubiera. El promotor deberá informar a todas las partes implicadas (ej. monitores, investigadores, farmacéuticos, jefes de almacén) de estas particularidades.

5.13.3. El producto en investigación se empaquetará adecuadamente para prevenir su contaminación y deterioro durante el transporte y almacenamiento.

5.13.4. En los ensayos ciegos, el sistema de codificación del producto en investigación incluirá un sistema de identificación rápida en caso de urgencia médica, pero que no permita la apertura indetectable del ciego.

5.13.5. Si se hacen cambios relevantes en la formulación del producto en investigación o en el medicamento comparador durante el desarrollo clínico, antes de la utilización de la nueva formulación en ensayos clínicos, se deberá disponer de los resultados de cualquier estudio adicional con la nueva formulación del producto en investigación (ej. estabilidad, tasa de disolución, biodisponibilidad) que sean necesarios para evaluar si estos cambios podrían alterar de forma significativa el perfil farmacocinético del producto en investigación.

5.14. Suministro y Manejo del Producto en Investigación

5.14.1. El promotor es responsable de suministrar al investigador/institución el producto en investigación.

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

PROYECTO

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

5.14.4. El promotor debe:

a) Asegurar la entrega puntual del producto en investigación al investigador.

b) Mantener registros de los documentos de envío, recepción, distribución, devolución y destrucción del producto en investigación (véase punto 8. Documentos Esenciales para la Realización de un Ensayo Clínico).

c) Mantener un sistema documentado de la retirada de producto en investigación (por e. retirada de productos deficientes, reclamación del producto después de la finalización del ensayo, reclamación del producto caducado).

d) Mantener un sistema documentado para la disponibilidad del producto en investigación no utilizados.

5.14.5. El promotor debe:

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

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

5.15. Acceso a los Documentos

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

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

5.16. Información de Seguridad

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

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

5.17. Notificación de Reacciones Adversas

5.17.1. El promotor deberá notificar de forma expedita todos los investigadores/ instituciones implicadas, a los CEI cuando sea necesario y a las autoridades sanitarias los informes de todas las reacciones adversas que sean a la vez graves e inesperadas.

PROYECTO

5.17.2. Tales informes deberán cumplir los requisitos legislativos pertinentes y con la guía de la ICH para la Gestión de Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Normas para Informes Expeditos.

5.17.3. El promotor deberá presentar a las autoridades competentes todas las actualizaciones de seguridad y los informes periódicos, tal y como marquen los requisitos pertinentes.

5.18. Monitoreo

5.18.1. Objetivos.

Los objetivos del monitoreo de un ensayo son verificar que:

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

b) Los datos obtenidos en el ensayo son exactos, completos y verificables con los datos primarios.

c) La realización del ensayo está de acuerdo con el protocolo y las enmiendas aprobadas, con la BPC y con los requisitos legales pertinentes.

5.18.2. Selección y calificación de los monitores.

a) Los monitores deberán ser nombrados por el promotor

b) Los monitores deberán estar debidamente formados y tener el conocimiento científico y clínico necesario para monitorizar el ensayo adecuadamente. La calificación del monitor estará documentada.

c) Los monitores deberán estar familiarizados con el producto en investigación, el protocolo, la hoja de información escrita del consentimiento informado y cualquier otra información escrita que sea facilitada a los sujetos, los PNT del promotor, la BPC y los requisitos legales pertinentes.

5.18.3. Alcance y naturaleza del monitoreo.

El promotor se asegurará que el monitoreo de los ensayos sea adecuado. El promotor deberá determinar el alcance y naturaleza apropiados del monitoreo. La determinación del alcance y la naturaleza del monitoreo deberán basarse en consideraciones tales como el objetivo, propósito, diseño, complejidad, enmascaramiento, tamaño y variables principales del ensayo. En general, es necesario el monitoreo en el lugar del ensayo antes, durante y tras la finalización del mismo. Sin embargo, en circunstancias excepcionales, el promotor puede determinar que el monitoreo centralizado junto con otros procedimientos tales como la formación de los investigadores y reuniones con ellos y una guía detallada por escrito, puedan garantizar la realización adecuada del ensayo de acuerdo con la BPC. La selección aleatoria puede ser un método aceptable para seleccionar los datos que van a ser verificados.39

ADENDUM

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

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

PROYECTO

Los procesos de monitoreo centralizados ofrecen capacidades adicionales de monitoreo que pueden complementar y reducir el grado y frecuencia del monitoreo in situ y ayudar a distinguir entre datos fiables y datos potencialmente no fiables.

La revisión, que puede incluir análisis estadísticos, de datos acumulados de monitoreo centralizado puede usarse para:

a) Identificar los datos que faltan, incoherentes, atípicos, con falta de variabilidad inesperada y desviaciones del protocolo.

b) Examinar las tendencias de datos como el rango, coherencia y variabilidad de los mismos dentro y entre centros.

c) Evaluar errores sistemáticos o notables en la recogida de datos y comunicarlo a un centro o varios centros; o manipulación de datos potenciales o problemas de integridad de datos.

d) Analizar características de centros y realizar métricas.

e) Seleccionar centros y procesos para monitoreo dirigido *in situ*.

5.18.4. Responsabilidades del monitor.

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

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

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

c) Verificar el producto en investigación:

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

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

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

iv. Que la recepción, utilización y devolución del producto en investigación en los centros de investigación esté adecuadamente controlada y documentada.

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

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

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

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

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

PROYECTO

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

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

j) Notificar la velocidad de reclutamiento de los sujetos.

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

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

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

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

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

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

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

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

n) Informar al investigador de cualquier error, omisión o ilegibilidad en los registros del CRD. El monitor deberá asegurarse de que se han hecho las correcciones, adiciones o supresiones apropiadas y que constan la fecha, justificación (en caso necesario) e iniciales del investigador o de un miembro del personal del ensayo debidamente autorizado para realizar cambios en el CRD en nombre del investigador. Esta autorización deberá estar documentada.

o) Determinar si se han comunicado todos los eventos adversos de forma adecuada y dentro de los plazos contemplados en la BPC, el protocolo, el CEI, el promotor y los requisitos legales pertinentes.

p) Determinar si el investigador mantiene los documentos esenciales (véase epígrafe 8. Documentos esenciales para la Realización de un Ensayo Clínico).

q) Comunicar al investigador cualquier desviación del protocolo, PNO, BPC y de los requisitos legales pertinentes y tomar las medidas necesarias para prevenir que se repitan las desviaciones detectadas.

5.18.5. Procedimientos de Monitoreo.

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

5.18.6. Informe de Monitoreo.

a) El monitor deberá presentar un informe escrito al promotor después de cada visita al centro de investigación o después de cada comunicación relacionada con el ensayo.

PROYECTO

b) Los informes deberán incluir la fecha, el centro, el nombre del monitor y el nombre del investigador u otra persona con la que se contacte.

c) Los informes deberán incluir un resumen de los aspectos revisados por el monitor y sus comentarios referentes a todos los hallazgos o hechos, desviaciones o deficiencias relevantes, así como las conclusiones y acciones realizadas o llevar a cabo acciones recomendadas con el fin de garantizar el cumplimiento.

d) La revisión y seguimiento del informe de monitoreo con el promotor deberá estar documentada por el representante designado por el promotor.

ADENDUM

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

5.18.7. Plan de monitoreo.

El promotor debe desarrollar un plan de monitoreo que esté diseñado para la protección específica de los sujetos y los riesgos de integridad de datos del ensayo.

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

5.19. Auditoría

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

5.19.1. Objetivo.

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

5.19.2. Selección y calificación de los auditores.

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

b) El promotor deberá asegurarse de que los auditores estén debidamente calificados por su formación y experiencia para realizar auditorías de forma adecuada. La calificación de un auditor deberá estar documentada.

5.19.3. Procedimiento de las auditorías.

a) El promotor deberá asegurarse de que las auditorías de los sistemas/ensayos clínicos se realizan de acuerdo con los procedimientos escritos del promotor sobre qué y cómo auditar, la frecuencia de las auditorías; así como la forma y contenido de los informes de las mismas.

b) El plan de auditoría del promotor y los procedimientos para la auditoría de un ensayo se establecerán en función de la importancia del ensayo en cuanto a los datos a presentar a las

PROYECTO

autoridades reguladoras, el número de sujetos en el ensayo, el tipo y la complejidad del ensayo, el nivel de riesgos para los sujetos del ensayo y cualquier problema que se identifique.

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

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

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

5.20. Incumplimientos

5.20.1. El incumplimiento del protocolo, los PNO, la BPC y los requisitos legales pertinentes por un investigador/institución o por los miembros del equipo del investigador conllevará una intervención rápida por parte del promotor para asegurar el cumplimiento.

ADENDUM

Si se detecta un incumplimiento que afecta acentuadamente la protección de los sujetos o la fiabilidad de los resultados del ensayo, el promotor debe realizar un análisis de las causas que dieron origen al incumplimiento e implementar las acciones correctivas y preventivas adecuadas.

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

5.21. Finalización Prematura o Suspensión de un Ensayo

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

5.22. Informes del Ensayo/ Estudio Clínico

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

5.23. Ensayos Multicéntricos

Para los ensayos multicéntricos, el promotor deberá garantizar que:

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

PROYECTO

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

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

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

5.23.5. La comunicación entre investigadores sea fluida.

6. PROTOCOLO DEL ENSAYO CLÍNICO Y SUS MODIFICACIONES

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

6.1 **Información General**

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

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

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

6.1.4 Nombre, cargo, dirección y números de teléfono de los expertos médicos (u odontólogos cuando proceda) del promotor del ensayo.

6.1.5 Nombre y cargo de todos los investigadores responsables de la realización del ensayo y la dirección y números de teléfono de los centros del ensayo.

6.1.6 Nombre, cargo, dirección y número de teléfono del médico calificado (u odontólogo cuando proceda) que es responsable de todas las decisiones médicas (u odontológicas) en cada centro del ensayo (si es diferente del investigador).

6.1.7 Nombre y direcciones de los laboratorios clínicos y los departamentos médicos o técnicos o instituciones implicadas en el ensayo.

6.2 **Justificación**

6.2.1. Nombre y descripción del producto en investigación.

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

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

6.2.4. Descripción y justificación de la vía de administración, dosis, pauta de dosificación y periodo de tratamiento.

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

6.2.6. Descripción de la población a estudiar.

PROYECTO

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

6.3. Objetivo y Finalidad del Ensayo

Descripción detallada de los objetivos y finalidad del ensayo.

6.4. Diseño del Ensayo

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

6.4.1. Descripción específica de las variables principales y secundarias, si las hubiera, que se evaluarán en el ensayo.

6.4.2. Una caracterización del tipo/diseño del ensayo que se realizará (ej. doble ciego, controlado con placebo, diseño paralelo) y un diagrama esquemático del mismo, procedimientos y etapas.

6.4.3. Una descripción de las medidas tomadas para minimizar o evitar sesgos, tales como:

a) aleatorización

b) enmascaramiento

6.4.4. Tratamientos del ensayo y de la dosis y pauta de tratamiento del producto (s) en investigación. Además, deberá incluir una descripción de la forma farmacéutica, envasado y etiquetado del producto(s) en investigación.

6.4.5. La duración esperada de la participación de los sujetos y una descripción de la secuencia y duración de todas las etapas del ensayo, incluyendo el seguimiento, cuando proceda.

6.4.6. Una descripción de los "criterios de finalización" ó "criterios de interrupción", en parte o durante todo el estudio o de los sujetos.

6.4.7. Los procedimientos de responsabilidad para el(los) producto(s) en investigación, incluyendo placebo(s) y el comparador, si los hubiera.

6.4.8. El mantenimiento de los códigos de aleatorización del tratamiento del ensayo y los procedimientos para la apertura de los mismos.

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

6.5. Selección y Retirada de Sujetos

6.5.1 Criterios de inclusión de los sujetos.

6.5.2 Criterios de exclusión de los sujetos.

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

- Cuándo y cómo retirar a los sujetos del ensayo o del tratamiento con el producto en investigación.
- El tipo de datos y el calendario en que se recogerán los datos de los sujetos retirados.
- Si van a ser reemplazados los sujetos y cómo se realizará.
- El seguimiento de los sujetos retirados del ensayo o del tratamiento con el producto en investigación.

PROYECTO

6.6. Tratamiento de los Sujetos

6.6.1 Los tratamientos que se administrarán, incluyendo el nombre de todos los productos, la dosis, esquema de dosificación, la vía o modo de administración y los periodos de tratamiento incluyendo los periodos de seguimiento para los sujetos de cada grupo o brazo de tratamiento del ensayo.

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

6.6.3 Los procedimientos para monitorizar el cumplimiento terapéutico del sujeto.

6.7. Evaluación de la eficacia

6.7.1 La especificación de los parámetros de eficacia.

6.7.2 Los métodos y el calendario para la evaluación, registro y análisis de los parámetros de eficacia.

6.8. Evaluación de la seguridad

6.8.1 La especificación de los parámetros de seguridad.

6.8.2 Los métodos y el calendario para la evaluación, registro y análisis de los parámetros de seguridad.

6.8.3 Los procedimientos para obtener información y notificar eventos adversos y enfermedades intercurrentes.

6.8.4 El tipo y la duración del seguimiento de los sujetos después de los eventos adversos.

6.9. Estadísticas

6.9.1 Descripción de los métodos estadísticos a ser empleados, incluyendo el calendario de cualquier análisis intermedio planificado.

6.9.2 El número previsto de sujetos que se incluirán. En los ensayos multicéntricos se deberá especificar el número previsto de sujetos que se incluirán en cada centro donde se realizará el ensayo. Justificación del cálculo del tamaño de la muestra, incluyendo la explicación (o cálculo) del impacto del ensayo y la argumentación clínica de dicho tamaño.

6.9.3 El nivel de significación que será utilizado.

6.9.4 Los criterios para la finalización del ensayo.

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

6.9.6 Procedimiento de comunicación de todas las desviaciones del plan estadístico original (toda desviación del plan estadístico original deberá ser descrito y justificado en el protocolo y en el informe final, si fuera necesario).

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

6.10. Acceso Directo a los Datos/ Datos primarios

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

6.11. Control y Garantía de Calidad

Se deben describir:

Los factores de calidad identificados y asociados al riesgo en el ensayo.

PROYECTO

Los enfoques de seguimiento que forman parte del proceso de control de calidad del ensayo clínico.

El proceso para el manejo del incumplimiento con el protocolo.

6.12. Ética

Descripción de las consideraciones éticas relacionadas con el ensayo.

6.13. Manejo de los Datos y Archivo de los Registros

Especificación de los datos a recolectar y el método utilizado. Si fuese necesario los detalles adicionales deben incluirse en un documento relacionado con el ensayo clínico.

Identificación de los registros que se registrarán directamente en las herramientas de adquisición de datos (ningún registro previo escrito o electrónico de datos) y se consideran datos originales.

Una declaración de que los registros deben conservarse de acuerdo con los requisitos reglamentarios aplicables.

6.14. Financiamiento y Seguros

El financiamiento y el seguro se establecerán acorde con el marco jurídico vigente en Cuba.

6.15. Política de Publicación

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

6.16. Nota Complementaria

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

7. MANUAL DEL INVESTIGADOR

7.1 Introducción

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

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

PROYECTO

se deberá preparar un MI específico para esa nueva utilización. El MI debe revisarse al menos anualmente y actualizarse cuando sea necesario de acuerdo con los PNO del promotor. Una revisión más frecuente pude ser necesaria dependiendo del estadio del desarrollo y la relevancia de la nueva información. Sin embargo, de acuerdo con la BPC, toda nueva información relevante deberá ser comunicada a los investigadores y a los CEI implicados y a las autoridades reguladoras antes de incluirse en el MI actualizado.

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

7.2 **Consideraciones Generales**

El Manual del Investigador deberá incluir:

7.2.1. Página de Título.

7.2.2. Declaración de Confidencialidad.

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

7.3 **Contenido del Manual del Investigador**

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

7.3.1. Índice.

Se da un ejemplo del Índice en el Apéndice 2.

7.3.2. Resumen.

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

7.3.3. Introducción.

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

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

PROYECTO

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

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

Se deberá mencionar cualquier similitud estructural con otros compuestos conocidos.

7.3.5. Estudios No Clínicos.

Introducción:

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

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

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

• Especies estudiadas

• Número y sexo de los animales en cada grupo

• Unidad de dosis (ej. miligramo/kilogramo (mg/kg))

• Intervalo de dosis

• Vía de administración

• Intervalo de dosificación

• Información sobre la distribución sistémica

• Duración del seguimiento posterior a la exposición

• Resultados, incluyendo los siguientes aspectos:

- Naturaleza y frecuencia de los efectos farmacológicos o tóxicos
- Severidad o intensidad de los efectos farmacológicos o tóxicos
- Tiempo transcurrido hasta la aparición de los efectos
- Reversibilidad de los efectos
- Duración de los efectos
- Relación dosis respuesta

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

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

a) Farmacología No Clínica.

PROYECTO

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

b) Farmacocinética y Metabolismo del Producto en Animales

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

c)Toxicología

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

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

7.3.6. Efectos en Humanos.

Introducción:

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

a) Farmacocinética y Metabolismo del Producto en Humanos

- Deberá presentarse un resumen de información sobre la farmacocinética del producto en investigación incluyendo lo siguiente, si está disponible:
- Farmacocinética (incluyendo metabolismo, cuando proceda, y absorción, unión a proteínas plasmáticas, distribución y eliminación).
- Biodisponibilidad del producto en investigación (absoluta, cuando sea posible o relativa) utilizando una forma farmacéutica de referencia.
- Grupos de población (ej., por sexo, edad y alteración de la función de un órgano).
- Interacciones (ej., interacciones de producto-producto y efecto de la administración conjunta con alimentos).
- Otros datos farmacocinéticos (ej. resultados de estudios de poblaciones realizados dentro de ensayos clínicos).

b) Seguridad y Eficacia

Se deberá facilitar un resumen de los datos referentes a la seguridad, farmacodinamia, eficacia, así como los estudios dosis-respuesta de los productos en investigación (incluyendo metabolitos, si es

PROYECTO

necesario) obtenidos en ensayos previos en humanos (voluntarios sanos o pacientes). Deberán analizarse las implicaciones que conlleva esta información. En el caso de que se hayan realizado otros ensayos clínicos, el uso de resúmenes de la seguridad y eficacia de los distintos estudios por indicaciones y subgrupos facilitará la comprensión de los datos. Sería útil realizar resúmenes tabulados de las reacciones adversas aparecidas en todos los ensayos (incluyendo los de todas las indicaciones estudiadas). Deberán discutirse las diferencias importantes encontradas en los patrones o incidencia de las reacciones adversas en las diferentes indicaciones o subgrupos.

c) Experiencia de comercialización

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

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

Esta sección debe incluir una discusión global de los datos clínicos y no clínicos y resumir, siempre que sea posible, la información procedente de varias fuentes sobre los diferentes aspectos del producto en investigación. De esta manera, el investigador dispondrá de la mejor información de los datos disponibles y de la evaluación de las implicaciones que conlleva esta información para futuros ensayos clínicos.

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

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

7.4. Apéndice 1

TÍTULO DE LA PÁGINA (Ejemplo)

NOMBRE DEL PROMOTOR

Producto:

Número de Investigación:

Nombre: Químico, Genérico (si está aprobado)

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

MANUAL DEL INVESTIGADOR

Número de Edición:

Fecha de Edición:

Reemplaza al Número de Edición Anterior:

PROYECTO

Fecha:

7.5. Apéndice 2

ÍNDICE DEL MANUAL DEL INVESTIGADOR (Ejemplo)

- Declaración de Confidencialidad (opcional)
- Página de firmas (opcional)

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

Nota: Referencias sobre 1. Publicaciones
2. Informes

Se deberán encontrar estas referencias al final de cada capítulo.

Apéndices (si los hay).

8. DOCUMENTOS ESENCIALES PARA LA REALIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO

8.1. Introducción

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

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

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

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

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

PROYECTO

1) antes de comenzar la fase clínica del ensayo

2) durante la realización clínica del ensayo,

3) después de completar o finalizar el ensayo.

Se describe el propósito de cada documento y se especifica si debe ser archivado en el archivo del investigador/institución, o en el del promotor o en ambos. Se acepta combinar algunos de los documentos, siempre que los elementos individuales sean fácilmente identificables.

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

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

ADENDUM

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

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

El promotor debe garantizar que el investigador tiene control y acceso continuo a los datos de CRD comunicados al promotor, sin embargo, no debe tener el control exclusivo de esos datos. Cuando una copia se utiliza para sustituir un documento original (por ejemplo, datos primarios, CRD) la copia debe cumplir los requisitos para copias certificadas.

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

8.2. Antes de comenzar la Fase Clínica del Ensayo

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

1- Antes de iniciar la Fase Clínica del Estudio

Durante esta fase de planeamiento se deberán generar los siguientes documentos, los cuales deberán estar en el archivo antes de que se inicie formalmente el estudio.

Título del Documento	Propósito	Localización en los archivos de:	
		Investigador /Institución	Promotor
8.2.1. Manual del investigador	Documentar que se ha facilitado al investigador la información científica relevante y actualizada referente al producto en investigación	X	X

PROYECTO

Título del Documento	Propósito	Localización en los archivos de:	
		Investigador /Institución	Promotor
8.2.2. Protocolo firmado y modificaciones si las hay, y un modelo del cuaderno de recogida de datos (CRD)	Documentar el acuerdo entre el investigador y promotor	X	X
8.2.3. Información proporcionada al sujeto del ensayo			
- Hoja del Consentimiento Informado (CI) (Incluyendo todas las traducciones pertinentes)	Documentar el consentimiento informado	X	X
- Toda información escrita	Documentar que se facilitará a los sujetos la información escrita apropiada (contenido y términos) que facilite su capacidad de dar un consentimiento plenamente informado	X	X
- Anuncio para el reclutamiento del sujeto (si es utilizado)	Documentar que las medidas de reclutamiento son apropiadas y no coercitivas	X	
8.2.4. Aspectos financieros del estudio	Documentar el acuerdo financiero para el ensayo entre el investigador/institución y el promotor	X	X
8.2.5. Certificado del seguro (en caso necesario)	Documentar la existencia de una indemnización para los sujetos en caso de daños relacionados con el ensayo	X	X
8.2.6. Contrato firmado entre las partes implicadas, (ej. Investigador/institución y promotor)	Documentar los acuerdos	X	X
- Investigador/institución y CRO		X	X (si procede)
- Promotor y CRO		X	X
- Investigador/Institución y autoridades (en caso necesario)		X	X

PROYECTO

Título del Documento	Propósito	Localización en los archivos de:	
		Investigador /Institución	Promotor
8.2.7. Dictamen favorable documentado y fechado del CEI, referido a: - protocolo y cualquier modificación - CRD (si procede) - documento del consentimiento informado - toda información escrita que se proporcione a lo sujetos - anuncio para el reclutamiento de sujetos (si se utiliza) - compensación para los sujetos (si la hay) - cualquier otro documento al que se le haya dado una opinión favorable	Documentar que el ensayo ha sido revisado por el CEI y que se ha otorgado un dictamen favorable. Identificar el número de versión y la fecha de los documentos	X	X
8.2.8. Composición del CEI	Documentar que la composición del Comité está de acuerdo con la BPC	X	X (cuando proceda)
8.2.9. Autorización del protocolo por la Autoridad Regulatoria	Documentar que se ha obtenido la autorización apropiada de las autoridades reguladores antes del inicio del ensayo de acuerdo con los requisitos legales pertinentes	X	X
8.2.10. Currículum vitae y otros documentos relevantes que evidencien la calificación de los investigadores y los investigadores colaboradores	Documentar las calificaciones e idoneidad para realizar el ensayo y realizar supervisión médica de los sujetos	X	X
8.2.11. Valores normales/de los procedimientos médicos /de los laboratorios/técnicos y pruebas incluidas en el protocolo	Documentar valores y rangos normales de las pruebas	X	X

PROYECTO

Título del Documento	Propósito	Localización en los archivos de:	
		Investigador /Institución	Promotor
8.2.12. Procedimientos médicos/ de laboratorios /técnicos/pruebas - certificación o - acreditación o - control de calidad establecido y valoración de calidad externa - u otra validación (cuando proceda)	Documentar la adecuación de las instalaciones para realizar las pruebas requeridas y respaldar la fiabilidad de los resultados	X (cuando proceda)	X
8.2.13. Modelo de las etiquetas e los envases de los productos en investigación	Documentar que la etiqueta cumple requisitos legales pertinentes referentes al etiquetado y que las instrucciones facilitadas a los sujetos son correctas		X
8.2.14. Instrucciones para el manejo de los productos en investigación y materiales relacionados con el ensayo (cuando no estén incluidos en el protocolo o el Manual del Investigador)	Documentar las instrucciones necesarias para asegurar un almacenamiento, envasado, dispensación y disponibilidad de los productos en investigación y materiales relacionados con el ensayo	X	X
8.2.15. Registros del envío de los productos en investigación enviados	Documentar las fechas de envío, número de lote y método de envío de los productos en investigación y materiales relacionados con el ensayo. Permite la trazabilidad del lote de producción, la revisión de las condiciones de envío y la contabilidad (reconciliación)	X	X
8.2.16. Certificados del análisis de los productos en investigación enviados	Documentar la identidad, pureza y dosis de los productos en investigación que serán usados en el ensayo		X
8.2.17. Procedimiento de decodificación de los estudios enmascarados	Documentar en caso de urgencia el modo de desvelar la identidad del producto en investigación sin romper el ciego para los restantes tratamientos de los sujetos	X	X (tercero cuando proceda)
8.2.18. Lista maestra de aleatorización	Documentar el método de aleatorización de la población del ensayo		X (tercero cuando proceda)

PROYECTO

Título del Documento	Propósito	Localización en los archivos de:	
		Investigador /Institución	Promotor
8.2.19. Informe de monitoreo previo al ensayo	Documentar que centro es adecuado para el ensayo (se puede combinar con el 8.2.20)		X
8.2.20. Informe de monitoreo del inicio del ensayo	Documentar que los procedimientos del ensayo fueron revisados con el investigador y el personal del investigador que participa en el ensayo (se puede combinar con el 8.2.19)	X	X (tercero cuando proceda)

8.3. Durante la Realización Clínica del Ensayo

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

Título del Documento	Propósito	Localización en los archivos de:	
		Investigador /Institución	Promotor
8.3.1. Actualización del manual del investigador	Documentar que el investigador recibe oportunamente la información relevante a medida que esté disponible	X	X
8.3.2. Cualquier revisión a: - protocolo/ modificaciones y CRD - documento del consentimiento informado - toda información escrita facilitada a los sujetos - anuncio para el reclutamiento de sujeto (si se utiliza)	Documentar las revisiones que han sido evaluadas por el CEI, y han recibido un dictamen favorable. Identificar el número de versión y fecha de los documentos	X	X

PROYECTO

Título del Documento	Propósito	Localización en los archivos de:	
		Investigador /Institución	Promotor
8.3.3. Opinión favorable del CEI documentado y fechado referente a: - modificación (es) al protocolo revisión (es) de: - formulario de consentimiento informado - cualquier otra información escrita que se facilite a los sujetos - anuncio para el reclutamiento de sujetos (si se utiliza) - cualquier otro documento incluido en el dictamen favorable - revisión continuada del ensayo (cuando proceda)	Documentar las modificaciones y revisiones que han sido evaluadas por el CEI y han recibido una opinión favorable. Identificar el número de versión y fecha de los documentos	X	X
8.3.4. Autorización de la Agencia Reguladora de las: - modificaciones del protocolo y otros documentos	Documentar el cumplimiento de los requisitos legales pertinentes	X (cuando proceda)	X
8.3.5. Currículum vitae de nuevos investigadores e investigadores colaboradores	(véase 8.2.10)	X	X
8.3.6. Actualización de los valores/rangos normales para los procedimientos /pruebas clínicas/analíticas/técnicas incluidas en el protocolo	Documentar los valores y rangos normales que se revisan durante el ensayo (véase 8.2.12)	X	X
8.3.7. Actualización de los procedimientos/pruebas clínicas/analíticas/técnicas - certificación o - acreditación o - control de calidad establecido y valoración externa de calidad u - otra valoración (cuando proceda)	Documentar que las pruebas siguen siendo adecuadas a lo largo de las etapas del ensayo (véase 8.2.12)	X (cuando proceda)	X

PROYECTO

Título del Documento	Propósito	Localización en los archivos de:	
		Investigador /Institución	Promotor
8.3.8. Documentación de envío de los productos en investigación y materiales relacionados con el ensayo	(véase 8.2.15)	X	X
8.3.9. Documentación de envío de los productos en investigación y materiales relacionados con el ensayo	(véase 8.2.16)		X
8.3.10. Informes de las visitas de monitoreo	Documentar las visitas a los centros realizados por el monitor y los hallazgos encontrados		X
8.3.11. Comunicaciones relevantes diferentes a las visitas a los centros - cartas - actas de reuniones - informes de llamadas telefónicas	Documentar cualquier acuerdo o discusión relevante referente a la gestión del ensayo, las desviaciones del protocolo, la realización del ensayo, notificación de acontecimientos adversos	X	X
8.3.12. Consentimientos informados firmados	Documentar la obtención del consentimiento de acuerdo con la BPC y el protocolo y que ha sido fechado antes de la participación de cada sujeto en el ensayo. Además, documentar el permiso del sujeto acceder a sus datos (véase 8.2.3)	X	X
8.3.13. Documentos originales	Documentar la existencia del sujeto y la integridad de los datos recogidos en el ensayo. Incluir los documentos originales relacionados con el ensayo, el tratamiento médico y la historia clínica del sujeto	X	
8.3.14. Cuadernos de recogida de datos completos, firmados y fechados (CRD)	Documentar que el investigador o un miembro autorizado del equipo del investigador confirman los datos registrados	X (copia)	X (original)

PROYECTO

Título del Documento	Propósito	Localización en los archivos de:	
		Investigador /Institución	Promotor
8.3.15. Documentación de las correcciones en los CRD	Documentar todos los cambios/adiciones o correcciones hechas en el CRD de los datos inicialmente registrados	X (copia)	X (original)
8.3.16. Notificación del investigador al promotor de los eventos adversos graves y los informes relacionados	Notificación del investigador al promotor de los acontecimientos adversos graves y de los informes relacionados de acuerdo con el 4.11	X	X
8.3.17. Notificación del promotor o investigador a la Autoridad Reguladora y los CEI de las reacciones adversas graves e inesperadas y de otra información de seguridad	Notificación por el promotor o investigador, cuando proceda a las autoridades reguladoras y los CEI e las reacciones adversas graves e inesperadas al fármaco de acuerdo con el 5.17 y 4.11 y de toda información sobre seguridad de acuerdo con 5.16.2	X (cuando proceda)	X
8.3.18. Notificación del promotor a los investigadores de información de seguridad	Notificación por el promotor al / a los investigadores de la información sobre seguridad de acuerdo son el 5.16.2	X	X
8.3.19. Informes intermedios o anuales al CEI y Autoridad Reguladora	Informes intermedios o anuales facilitados al CEI de acuerdo con el punto 4.10 y a las autoridades de acuerdo con el punto 5.17.3	X	X (cuando proceda)
8.3.20. Registro de selección de sujetos	Documentar la identificación de los sujetos que entraron en la selección previa al ensayo	X	X (cuando proceda)
8.3.21. Lista de códigos de identificación de sujetos	Documentar que el investigador/institución mantiene una lista confidencial de los nombres de todos los sujetos asignados con los números de inclusión al ensayo. Permite al investigador/institución revelar la identidad de los sujetos	X	
8.3.22. Registro de inclusión de sujetos	Documentar la inclusión cronológica de los sujetos por el número asignado en el ensayo	X	

PROYECTO

Título del Documento	Propósito	Localización en los archivos de:	
		Investigador /Institución	Promotor
8.3.23. Contabilización de investigación en el centro del ensayo	Documentar que el (los) producto(s) en investigación ha(n) sido utilizado(s) de acuerdo al protocolo	X	X

1962

1963 **8.4. Después de completar o finalizar el Ensayo**

1964 Después de completar o terminar el estudio, todos los documentos identificados en las secciones 8.2 y 8.3
1965 deben estar archivados conjuntamente.

Título del Documento	Propósito	Localización en los archivos de:	
		Investigador /Institución	Promotor
8.4.1 Hoja de firmas	Documentar las firmas e iniciales de todas las personas. Autorizadas a realizar entradas yo correcciones en los CRD	X	X
8.4.2 Registro de muestras de fluidos corporales/tejidos (si los hay)	Documentar la ubicación e identificación de las muestras guardadas por si es necesario repetir los análisis	X	X
8.4.3 Contabilización de los productos en investigación en el centro	Documentar que los productos en investigación han sido utilizados de acuerdo con el protocolo Documentar la contabilización final de los productos en investigación recibidos en el centro del ensayo, dispensados a los sujetos, devueltos por ellos y los devueltos al promotor	X	X
8.4.4 Documentación de la destrucción del producto en investigación	Documentar la destrucción por el promotor o en el centro del ensayo de los productos en investigación no utilizados	X (si se destruye en el centro)	X
8.4.5 Lista completa de los códigos de identificación de los sujetos	Permitir la identificación de todos los sujetos incluidos en el ensayo en el caso de que se requiera un seguimiento. Debe guardarse la lista, de forma confidencial, durante el período de tiempo acordado	X	
8.4.6 Certificado de auditoría (si está disponible)	Documentar que se realizó una auditoría		X

PROYECTO

Título del Documento	Propósito	Localización en los archivos de:	
		Investigador /Institución	Promotor
8.4.7 Informe de monitoreo final al cierre del ensayo	Documentar que se han completado todas las actividades requeridas para el cierre del ensayo, y que las copias de los documentos esenciales están guardadas en los archivos apropiados		X
8.4.8 Documentación de la asignación del tratamiento y decodificación	Se devuelve al promotor para documentar cualquier decodificación que pueda haber ocurrido		X
8.4.9 Informe final del investigador al CEI y a la Autoridad Reguladora	Documentar la finalización del ensayo	X	
8.4.10 Informe del Estudio Clínico	Documentar los resultados e interpretación del ensayo	X	X

1966

1967

PROYECTO

ANEXO II. GRUPO DE LINEAMIENTOS ICH DE EFICACIA (E) MODIFICADO

No.	ICH No.	Nombre del Lineamiento	Disposición Reguladora del CECMED que lo reconoció
23.	**E2A**	*Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (ICRSRs)* Aprobado en 1994-10-27	- Resolución CECMED No. 26/2007 del 2007-04-26, que aprobó la Regulación No. 45-2007, *Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos.* - Circular CECMED No. 3/2000 del 2000-08-30, *Regulaciones internacionales relacionadas con la producción y control de productos biológicos.*
24.	**E2B(R3)**	*Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports* Aprobado en 1994-10-27	- Resolución CECMED No. 26/2007 del 2007-04-26, que aprobó la Regulación No. 45-2007, *Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos.*
25.	**E2C(R2)**	*Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* Aprobado en 2012-12-17	- Resolución CECMED No. 18/2015 del 2015-01-29, que aprobó la Regulación M 76-15, *Requisitos para la presentación de Informes Periódicos de Seguridad de Medicamentos.*
26.	**E3**	*Structure and Content of Clinical Study Reports* Aprobado en 1995-11-30	- Resolución CECMED No. 221/2015 del 2015-12-11, que aprobó la Regulación M 83-15, *Requisitos para el Registro Sanitario de Productos Biológicos de uso humano.*
27.	**E4**	*Dose-Response Information to Support Drug Registration* Aprobado en 1994-03-10	- Resolución CECMED No. 128/2008 del 2008-11-20, que aprobó la Regulación No. 21-2008, *Requisitos para la solicitud de autorización y modificación de ensayos clínicos.* - Circular CECMED No. 3/2000 del 2000-08-30 *Regulaciones internacionales relacionadas con la producción y control de productos biológicos.* - Resolución CECMED No. 221/2015 del 2015-11-12, que aprobó la Regulación M 83-15, *Requisitos para el Registro Sanitario de Productos Biológicos de uso humano.*
28.	**E5(R1)**	*Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data* Aprobado en 1998-02-05	- Resolución CECMED No. 64/2012 del 2012-04-24, que aprobó la Regulación No. 61-2012, *Requisitos para el registro sanitario de medicamentos de uso humano*.

PROYECTO

No.	ICH No.	Nombre del Lineamiento	Disposición Reguladora del CECMED que lo reconoció
			- Resolución CECMED No. 128/2008 del 2008-11-20, que aprobó la Regulación No. 21-2008, *Requisitos para la solicitud de autorización y modificación de ensayos clínicos.*
			- Resolución CECMED No. 221/2015 del 2015-12-11, que aprobó la Regulación M 83-15, *Requisitos para el Registro Sanitario de Productos Biológicos de uso humano.*
29	**E6(R2)**	*(Integrated Adendum to ICH E6(R1) Guideline for Good Clinical Practice)* *Adendum Integrado a ICH E6(R1) Lineamiento para la Buena Práctica Clínica* Aprobado el 14 de junio de 2017	-Resolución CECMED No. XX/2025 del 2025-XX-XX-2025, que aprobó y puso en vigor la Regulación X-XX-25 de Adopción del Lineamiento Armonizado ICH E6(R2), titulado *Buena Práctica Clínica.*
30.	**E7**	*Studies in Support of Special Populations: Geriatrics* Aprobado en 1993-06-24	- Resolución CECMED No. 64/2012 del 2012-04-24, que aprobó la Regulación No. 61-2012, *Requisitos para el registro sanitario de medicamentos de uso humano*.
			- Resolución CECMED No. 128/2008 del 2008-11-20, que aprobó la Regulación No. 21-2008, *Requisitos para la solicitud de autorización y modificación de ensayos clínicos.*
31.	**E8**	*General Considerations for Clinical Trials* Aprobado en 1997-07-17	- Resolución CECMED No. 128/2008 del 2008-11-20, que aprobó la Regulación No. 21-2008, *Requisitos para la solicitud de autorización y modificación de ensayos clínicos.* - Resolución CECMED No. 38/2000 del 2000-09-29, que aprobó la Regulación No. 27-2000, *Requerimientos para ensayos clínicos fase I y II con productos en investigación destinados al tratamiento de cáncer y SIDA.*

No.	ICH No.	Nombre del Lineamiento	Disposición Reguladora del CECMED que lo reconoció
32.	**E9**	*Statistical Principles for Clinical Trials* Aprobado en 1998-02-05	- Resolución CECMED No. 128/2008 del 2008-11-20, que aprobó la Regulación No. 21-2008 *Requisitos para la solicitud de autorización y modificación de ensayos clínicos.* - Resolución CECMED No. 38/2000 del 2000-09-29, que aprobó la Regulación No. 27-2000, *Requerimientos para ensayos clínicos fase I y II con productos en investigación destinados al tratamiento de cáncer y SIDA.*
33.	**E10**	*Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials* Aprobado en 2000-07-20	- Resolución CECMED No. 128/2008 del 2008-11-20, que aprobó la Regulación No. 21-2008, *Requisitos para la solicitud de autorización y modificación de ensayos clínicos.* - Resolución CECMED No. 38/2000 del 2000-09-29, que aprobó la Regulación No. 27-2000, *Requerimientos para ensayos clínicos fase I y II con productos en investigación destinados al tratamiento de cáncer y SIDA.*
34.	**E15**	*Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Genomic Data and Sample Coding Categories* Aprobado en 2007-11-01	- Resolución CECMED No. 75/2018 del 2018-04-18, que aprobó la *Guía para la realización de estudios farmacogenómicos durante el desarrollo de los medicamentos.*
35.	**E16**	*Biomarkers Related to Drugs or Biotechnology Products Development: Context, Structure and Format of Qualifications Submissions* Aprobado en 2010-08-20	- Resolución CECMED No. 75/2018 del 2018-04-18, que aprobó la *Guía para la realización de estudios farmacogenómicos durante el desarrollo de los medicamentos*.
36.	**E18**	*Genomic Sampling and Management of Genomic Data* Aprobado en 2017-09-06	- Resolución CECMED No. 75/2018 del 2018-04-18, que aprobó la *Guía para la realización de estudios farmacogenómicos durante el desarrollo de los medicamentos.*

Anexo 1

Términos utilizados en Cuba

Acontecimiento adverso: Evento adverso.

Registro de auditoría (Audit Trail): Registro de Auditoría y trazabilidad de los datos del ensayo clínico.

Junta de Revisión Institucional: Comité de Ética de la investigación es el encargado de evaluar el protocolo y emitir un dictamen.

Investigador líder del sitio clínico: Investigador responsable.

Investigador líder de la investigación: Investigador principal.

Centro de investigación: Sitio clínico.

Cualificación: Calificación.

Anexo 2

Bibliografía

- CECMED. PNO 00.001 Gestión de la Calidad. *Control de Documentos*, Edición 14. La Habana, 2019-06-13.
- CECMED. PNO 07.001 Reglamentación. *Metodología para el Proceso de Reglamentación,* Edición 05. La Habana, 2016-05-23.
- CECMED. Resolución No. 69/2023. Regulación G 72-23 Principios y Política de las Buenas Prácticas Reguladoras del CECMED, Edición 2. La Habana, 05 de septiembre de 2023. Disponible en: https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Res.No_.69%20Prin%20y%20Polit%20de%20las%20BPR%20new.pdf
- MINSAP. Resolución No. 165/2000. Directrices sobre Buenas Prácticas Clínicas Edición 3. La Habana, 04 de octubre del 2000. Disponible en: https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Res_MINSAP-165-00.pdf
- ICH. ICH E2A Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting 1994. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf
- ICH. ICH E2B (R3) electronic transmission of individual case safety reports (ICSRS) - data elements and message specification - implementation guide -2013. Disponible en: https://ich.org/page/electronic-standards-estri
- ICH. ICH E3 Structure and Content of Clinical Study Reports. 1995. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf

PROYECTO

- ICH. ICH E8 General Considerations for Clinical Trials.1997. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E8-R1_Guideline_Step4_2021_1006.pdf

Anexo 3

Comparación Adopción actual (ICH E6(R2) vs Buenas Prácticas Clínicas vigente (Res MINSAP No. 165/2000)

Aspecto	Res.165-2000	ICH E6(R2)	Observaciones
Tabla de Contenido	10 capítulos y 1 Anexo	8 capítulos y 2 Anexos	ICH R2 Falta el capítulo de Instituciones y Bibliografía a diferencia de la Regulación, los elementos relacionados con la institución se incluyen en el capítulo del Investigador.
Glosario	63 definiciones	65 definiciones	En ICH R2 ni aparecen las definiciones relacionadas con los sujetos y la Reg.165 no tiene definiciones relacionadas con la validación de los sistemas de software utilizados para el manejo del dato.
Principios de la BPC.	13 acápites	10 acápites	Se agregan 3 relacionados con la confidencialidad y privacidad de los datos, creación de sistemas de aseguramiento de la calidad y la producción del producto en investigación cumpliendo buenas prácticas de fabricación.
Comité de Ética de la investigación.	4 acápites	4 acápites	Se introduce el termino de Junta de revisión institucional, la cual no se utiliza en Cuba.
Investigador	13 acápites	13 acápites	Se agrega el adendum relacionado con la responsabilidad que el investigador/institución debe mantener documentos originales adecuados y precisos y los documentos de ensayo que incluyan todas las observaciones pertinentes de cada uno de los sujetos del ensayo. Los datos originales deben ser atribuibles, legibles, contemporáneos, originales, precisos y completos.
Promotor	23 acápites	23 acápites	Se introduce un adendum relacionado con el sistema de gestión de la calidad que debe tener el promotor y el enfoque de riesgo que debe aplicar, con la identificación, evaluación, monitoreo, comunicación del riesgo.

PROYECTO

Protocolo de ensayo clínico y modificaciones.	15 acápites	15 acápites y un suplemento	Son los mismos acápites el suplemento se refiere al uso de la guía ICH E3 Structure and Content of Clinical Study Reports. 1995.
Manual de investigador	3 acápites	3 acápites y 2 apéndices	En esencia es lo mismo los apéndices son la estructura del Manual que están incluidos en la Reg.165.
Documentos esenciales para la conducción de un ensayo clínico.	3 acápites	4 acápites	La guía de ICH tiene una introducción relacionada con las obligaciones del promotor de mantener un registro con la ubicación de los documentos esenciales, y un sistema de almacenamiento que garantice la conservación de los documentos.
Bibliografía	Si	No	Se agregan bibliografías de las guías de ICH que se han estudiado y están en proceso de adopción.
Anexos	Si	No	Los anexos de la Reg.165 son la Declaración de Helsinki y el Código de Nuremberg. La declaración ha sido actualizada y su contenido se refleja en la guía ICH.

PROYECTO

1993

DOCUMENTO DE OPINIÓN

LINEAMIENTO ARMONIZADO ICH E6(R2), BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

CIRCULACIÓN EXTERNA

La Sección de Políticas y Asuntos Regulatorios continúa trabajando para mejorar la calidad de las DDRR que elabora el CECMED y los procesos que se siguen para ello, fortaleciendo así la actividad de Reglamentación mediante la implementación de los *Principios y Política de las Buenas Prácticas Reguladoras del CECMED.*

En la búsqueda de soluciones para elevar la contribución de los involucrados en el proceso de elaboración de DDRR del Sistema Regulador de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, le hacemos llegar este documento en el cual, de una manera simplificada puede expresar criterios relevantes sobre las propuestas en consulta.

https://www.cecmed.cu/reglamentacion/en-circulacion

En todos los casos se requiere la respuesta mediante correo electrónico con el criterio del especialista consultado, empleando una de las siguientes tres opciones (marque con una X):

__ESTOY DE ACUERDO CON LA PROPUESTA TAL Y COMO HA SIDO CIRCULADA.

__ESTOY DE ACUERDO CON LA PROPUESTA Y ADJUNTO OBSERVACIONES.

__NO ESTOY DE ACUERDO CON LA PROPUESTA Y ADJUNTO OBSERVACIONES.

Una vez que revise esta propuesta, le agradecemos que responda a dos preguntas básicas referidas a la claridad y comprensión de la propuesta, así como que emita su criterio de conformidad sobre el texto actual. En caso de tener observaciones, le agradecemos las describa en las líneas correspondientes.

Marque con una X en la casilla que se ajuste a su opinión:

Aspectos a evaluar		Respuesta		
		Sí	No	No del todo
1	¿Está escrita con claridad y permite que se interpreten los aspectos regulados?			
2	¿Son comprensibles los derechos y obligaciones de los que deben cumplirla?			

Observaciones:
Su punto de vista es importante para mejorar nuestro trabajo. Muchas gracias.

SECCIÓN DE POLÍTICAS Y ASUNTOS REGULATORIOS (SPAR)

CECMED

PROYECTO