

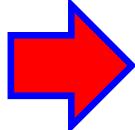
## Nota legal

**Donat el caràcter i la finalitat exclusivament docent i eminentment il·lustrativa de les explicacions a classe d'aquesta presentació, l'autor s'acull a l'article 32 de la Llei de propietat intel·lectual vigent respecte de l'ús parcial d'obres alienes com ara imatges, gràfics o altre material contingudes en les diferents diapositives**

**Totes les imatges presentades s'inclouen com a cites necessàries per il·lustrar les explicacions d'aquesta classe**

Título	<b>Introducción a la Metodología de la investigación clínica</b>
Fecha	24 de noviembre de 2023
Formato	Presencial
Nº horas presenciales	6
Idioma	Català / Castellano
Entidad organizadora y contacto	Sociedad Catalana de Dolor / Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y Baleares

Nº	Hora inicio	Hora fin	Contenido	Docente
1	9:00	9:50	Introducción a la investigación. ¿por qué es necesario investigar?	Sebastià Videla
2	10:00	10:50	Pregunta de la investigación - PICO y pregunta clínica. Justificación del proyecto	Sebastià Videla
11:00		11:30	Café	
3	11.30	12.20	Tipo de estudios de investigación clínica: diseños. Ensayo clínico, estudios observacionales y proyectos de investigación.	Sebastià Videla
6	12.30	13.20	Estructura de un protocolo. Guías de cómo diseñar la investigación clínica. Estructura de un artículo. Guías de cómo publicar. EQUATOR, CONSORT.	Sebastià Videla
13:30		14:45	Comida	
7	14:45	15.30	Buenas prácticas clínicas. Responsabilidades de los investigadores	Sebastià Videla
15:30		16:00	Café	
4	16:00	16:50	Tamaño de la muestra	Cristian Tebé
5	17.00	17.50	Análisis estadístico	Cristian Tebé



- ▶ a classes anteriors...
- ▶ Història de les bones pràctiques clíniques
- ▶ Responsabilitat dels investigadors

# “Proceso de investigación”



## PROTOCOLO

Trabajo de campo →  
recogida de la información

Análisis de la información  
'statistical analysis plan'

Comunicación de los resultados



**responder a la pregunta**

- ▶ a classes anteriors...
- ▶ Història de les bones pràctiques clíniques
- ▶ Responsabilitat dels investigadors

# RECERCA CLÍNICA - Requeriments legals



## Història

### → autoregulació:

- codi de Nuremberg (1947)
- declaració d'Hèlsinki (1964)
- informe Belmont (1979)

- voluntaris sans pacients

### → regulatori → ordenament jurídic → control extern de la recerca clínica:

- administracions
- CEI

→ ICH E6 R2 Good Clinical Practice

# BONES PRÀCTIQUES CLÍNIQUES



WHAT WE DO    POLICY    PUBLICATIONS    NEWS & PRESS    WHO WE ARE    JUNIOR DOCTORS    MEMBERS' AREA

Políticas / Políticas actuales / Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos



A- A+

## DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA AMM – PRINCIPIOS ÉTICOS PARA LAS INVESTIGACIONES MÉDICAS EN SERES HUMANOS



21st marzo 2017

Adoptada por la  
18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964  
y enmendada por la  
29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975  
35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983  
41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989  
48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996  
52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000  
Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002  
Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004  
59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008  
64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013

### Tipos de políticas

Declaración

nombre

Acceso post ensayo, Autonomía del Paciente, Comité de ética, Comité de revisión, Estudio Clínico, Etica, Evaluación de riesgos, Helsinki, Investigación Médica, Investigaciones Médicas, Placebo, Población

<https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/> (accedit 2023 04 12)



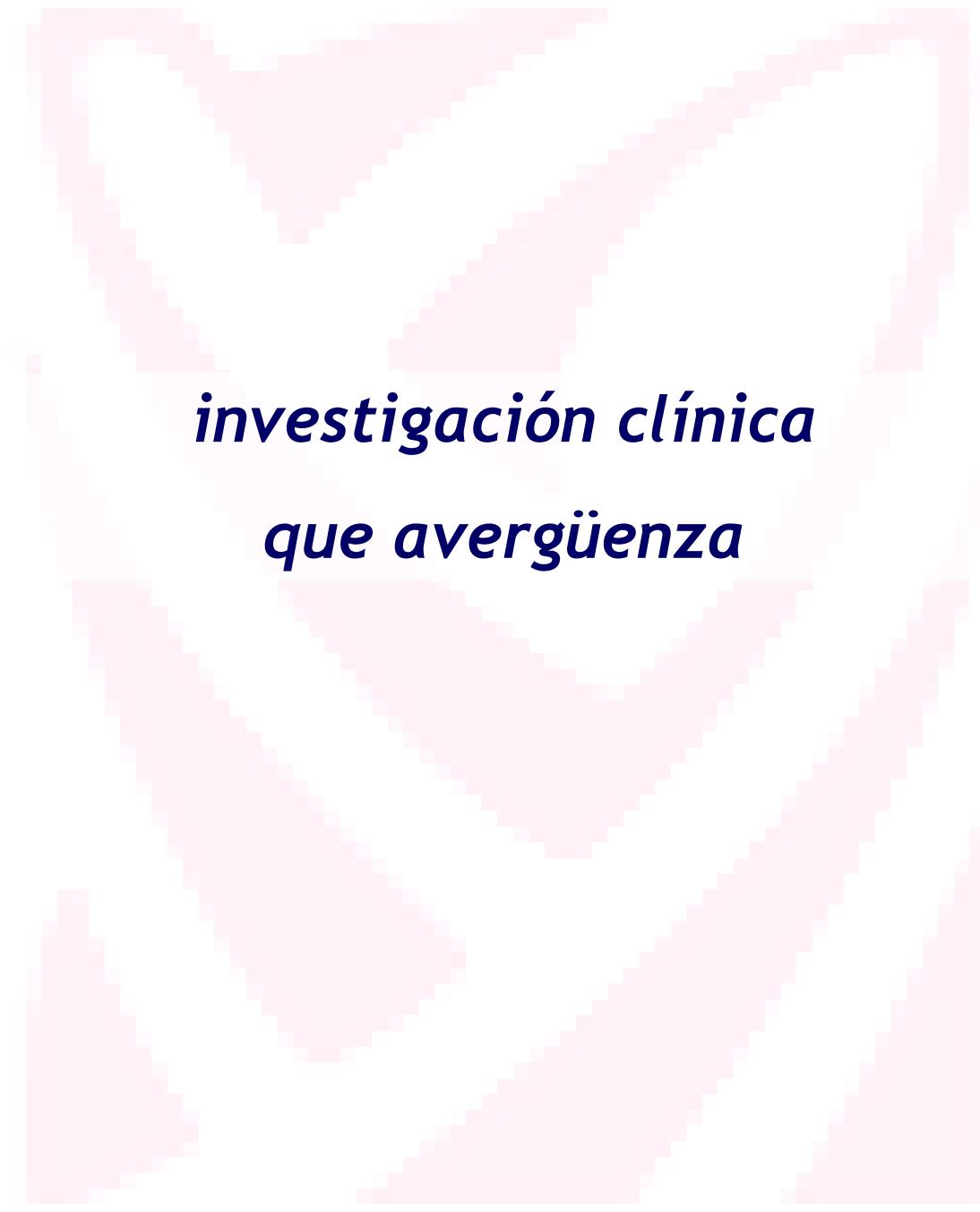
EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 December 2016  
EMA/CHMP/ICH/135/1995  
Committee for Human Medicinal Products

## Guideline for good clinical practice E6(R2) Step 5

Adopted by CHMP for release for consultation	23 July 2015
Start of public consultation	4 August 2015
End of consultation (deadline for comments)	3 February 2016
Final adoption by CHMP	15 December 2016
Date for coming into effect	14 June 2017

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf) (accedit 2023 03 08)



*investigación clínica  
que avergüenza*

# RECERCA CLÍNICA - Requeriments legals



## Història

### → autoregulació:

- codi de Nuremberg (1947)
- declaració d'Hèlsinki (1964)
- informe Belmont (1979)

- voluntaris sans pacients

### → regulatori → ordenament jurídic → control extern de la recerca clínica:

- administracions
- CEI

→ ICH E6 R2 Good Clinical Practice



investigación clínica en los campos de concentración nazis

## la investigación clínica - campos de concentración nazis

---

Bajo supuestos programas de investigación humana

Líneas de investigación:

- Efecto del gas mostaza
- Muerte de tejidos corporales → Gangrena
- Efecto de la congelación
- Efecto de la hipoxia → por inmersión en agua
- Efecto de las disecciones en vivo

Diseño: estudios intervencionistas → ‘prospectivos’ en una cohorte  
⇒ experimentos mortales

Población a estudio: reclusos

adultos  
niños

Josef Mengele (1911-1979), doctor en medicina y antropología, dirigió el programa de investigación clínica en el campo de Auschwitz.



## **la investigación clínica - campos de concentración nazis**

---

Bajo supuestos programas de investigación humana

Línea de investigación:

- Estudios ‘genéticos’ → en gemelos ..

Diseño: estudios intervencionistas, prospectivos, comparativos → no aleatorizados, descriptivos  
⇒ experimentos mortales

Población a estudio: reclusos → gemelos de campos de concentración

⇒ Recogió todos los que pudo de diferentes campos de concentración

Variable principal: autopsia

## **la investigación clínica - campos de concentración nazis**

---

### Estudios realizados:

- transfusiones cruzadas
- trasplantes de genitales y otros órganos, hasta llegaron a crear "siameses artificiales"
- efecto de las infecciones bacterianas



Diseño: estudios intervencionistas, prospectivos, comparativos  
→ no aleatorizados, descriptivos

Población a estudio: gemelos sin una infección conocida  
→ infectar a uno de los dos gemelos

Variable principal: autopsia

► 1947

## Código de Nürnberg

---

1946: los tribunales militares reunidos a Nürnberg para juzgar los criminales de guerra nazis establecieron un código de 10 puntos que debía servir de guía para la realización de "**experimentos médicos permisibles**"

El código de Nürnberg fue la primera declaración internacionalmente reconocida, en que establecía los **principios éticos** que tenían que **regular la investigación en seres humanos**

► 1947

## Código de Nürnberg



The War Crimes trial in Nuremberg, Germany, in October of 1946

AP

# RECERCA CLÍNICA - Requeriments legals



## Història

### → autoregulació:

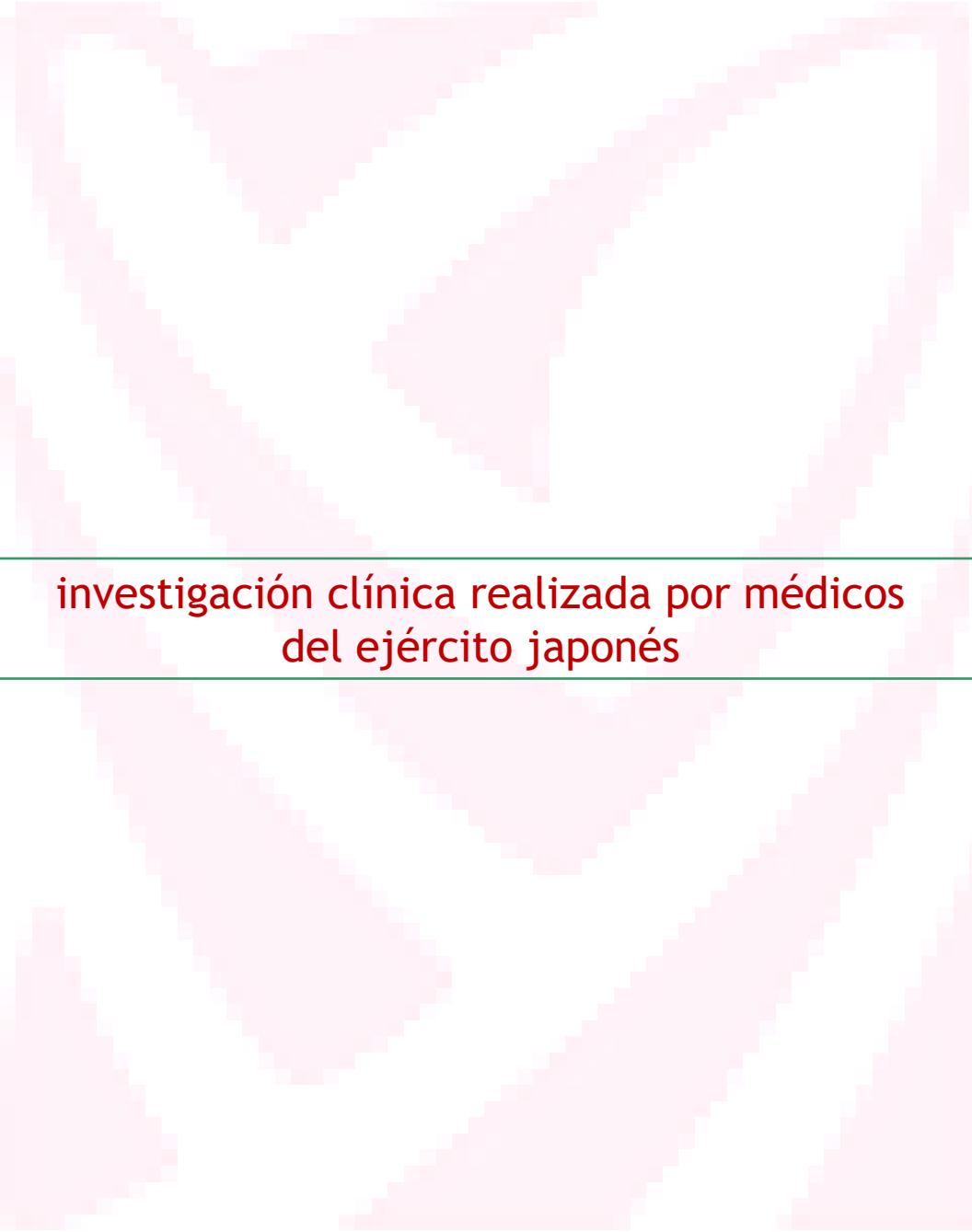
- codi de Nuremberg (1947)
- declaració d'Hèlsinki (1964)
- informe Belmont (1979)

- **voluntaris sans pacients**

### → regulatori → ordenament jurídic → control extern de la recerca clínica:

- administracions
- CEI

→ ICH E6 R2 Good Clinical Practice



investigación clínica realizada por médicos  
del ejército japonés

## la investigación clínica - ejército japonés

---

1936: el ejército japonés creó la unidad 731 con un centenar de médicos, científicos y técnicos, dirigida por el Dr. Shiro Ishii



La unidad se estableció a Pingfan (Manchuria), zona de China ocupada por el ejército japonés

## la investigación clínica - ejército japonés



## la investigación clínica - ejército japonés

---

Bajo supuestos programas de investigación humana

Líneas de investigación:

- Efecto de la congelación → estudiar las consecuencias del enfriamiento en el cuerpo humano
- Efecto de las lesiones por agua hirviendo
- Efecto de la radiación
- Viabilidad de la guerra biológica

Diseño: estudios intervencionistas, ‘cohortes prospectivas’  
⇒ experimentos mortales

## la investigación clínica - ejército japonés

---

Bajo supuestos programas de investigación humana

Líneas de investigación:

- Viabilidad de la guerra biológica

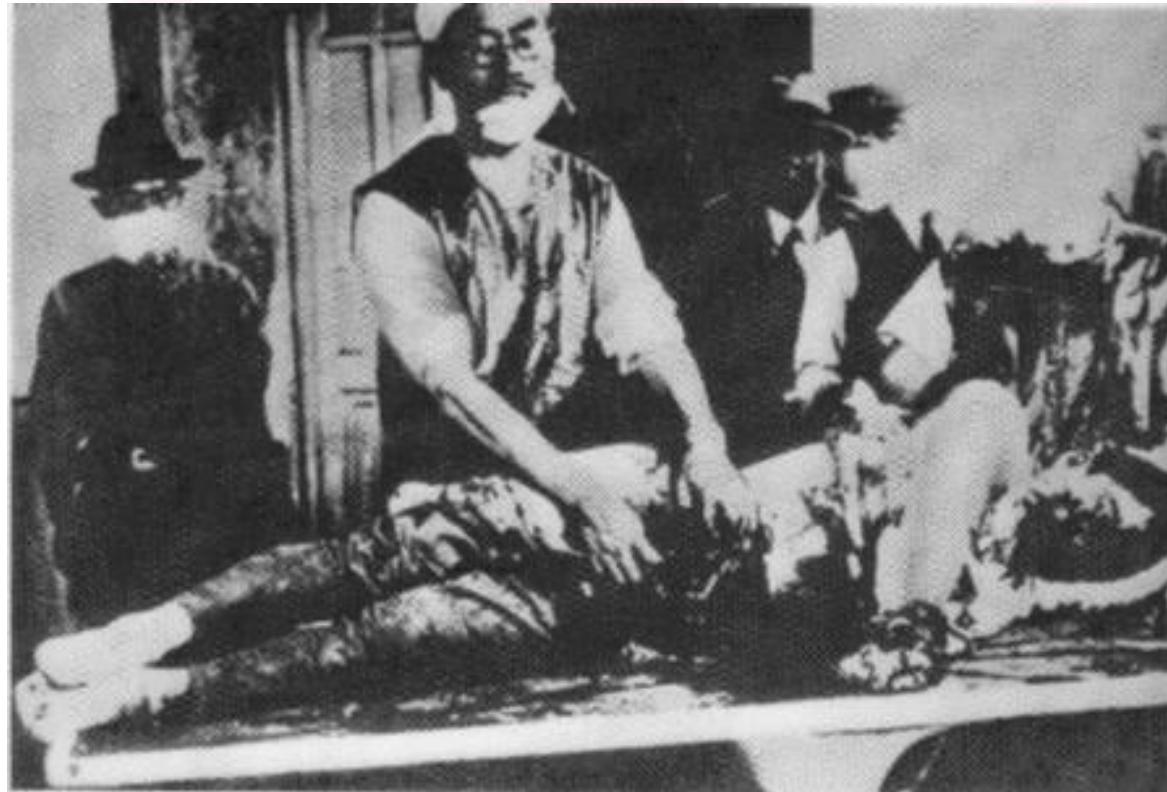


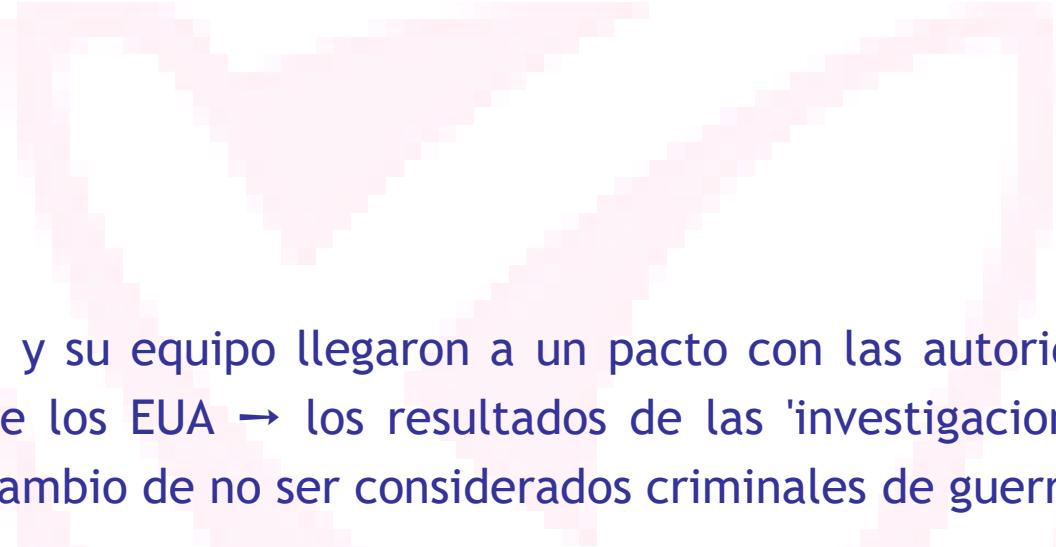
Objetivo: describir las características de las infecciones bacterianas y determinar la cantidad de bacterias necesaria para asegurar una epidemia mortal

Población a estudio: población civil china (zona ocupada)  
(+3000 ⇒ se experimentaron bombas biológicas)

## la investigación clínica - ejército japonés

---





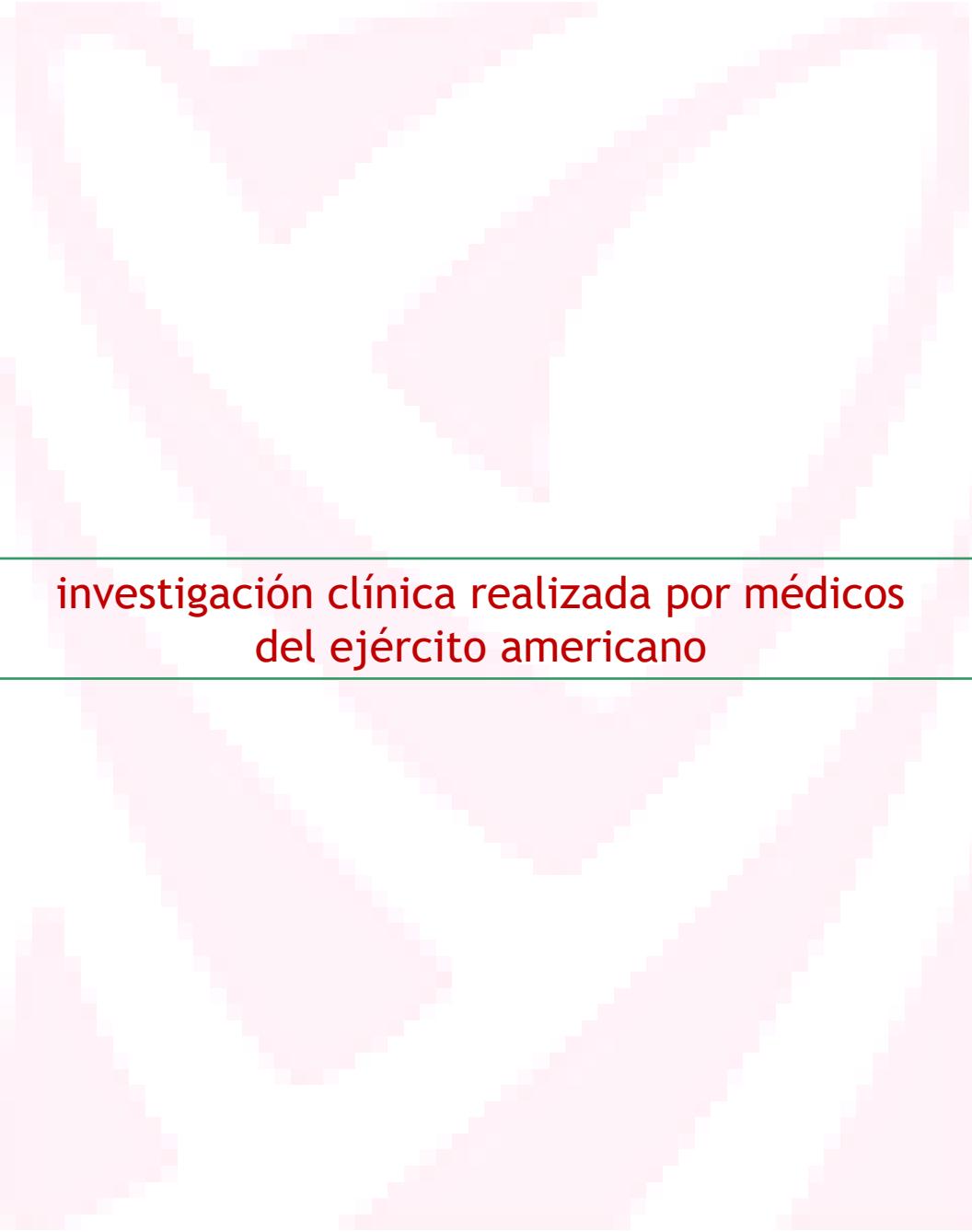
Ishii y su equipo llegaron a un pacto con las autoridades de los EUA → los resultados de las 'investigaciones' a cambio de no ser considerados criminales de guerra.

Las autoridades norteamericanas prefirieron mantener estas atrocidades en secreto.



東京・多磨霊園の一角に建てられている第七  
三一病隊「精魂塔」。

Torre en memoria  
de los muertos por  
la 'unidad 731'



investigación clínica realizada por médicos  
del ejército americano

## la investigación clínica - ejército americano

---

Bajo supuestos programas de investigación humana, durante y después de la Segunda Guerra Mundial

Líneas de investigación:

- Efecto de la radiación



Diseño: intervencionista, ‘cohorte prospectiva’

Población a estudio: militares americanos

⇒ el ejército de los EUA expuso a sus tropas a **pruebas secretas** de radiación como parte de su programa atómico

## la investigación clínica - ejército americano

---

Bajo supuestos programas de investigación humana, durante y después de la Segunda Guerra Mundial

Justificación ('rationale'): estas investigaciones contribuirían a

- el avance de la medicina,
- la supervivencia nacional y
- beneficio de la humanidad

⇒ Bajo el clima de la II G. M. y de la guerra fría, para los militares americanos era fácil auto-convencerse que estas actividades, poco aceptables bajo los principios hipocráticos, eran aceptables

►1964



ASOCIACIÓN  
MÉDICA  
MUNDIAL



WHAT WE DO

POLICY

PUBLICATIONS

NEWS & PRESS

WHO WE ARE

JUNIOR DOCTORS

MEMBERS' AREA

Políticas / Políticas actuales / Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos



A- A+

## DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA AMM – PRINCIPIOS ÉTICOS PARA LAS INVESTIGACIONES MÉDICAS EN SERES HUMANOS



Adoptada por la  
18<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964  
y enmendada por la  
29<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975  
35<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983  
41<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989  
48<sup>a</sup> Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996  
52<sup>a</sup> Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000  
Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002  
Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004  
59<sup>a</sup> Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008  
64<sup>a</sup> Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013

21st marzo 2017

### Tipos de políticas

Declaración

### nombre

Acceso post ensayo, Autonomía del Paciente, Comité de ética, Comité de revisión, Estudio Clínico, Etica, Evaluación de riesgos, Helsinki, Investigación Médica, Investigaciones Médicas, Placebo, Población

<https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/> (accedit 2023 04 12)



Classe 9

## Història

### → autoregulació:

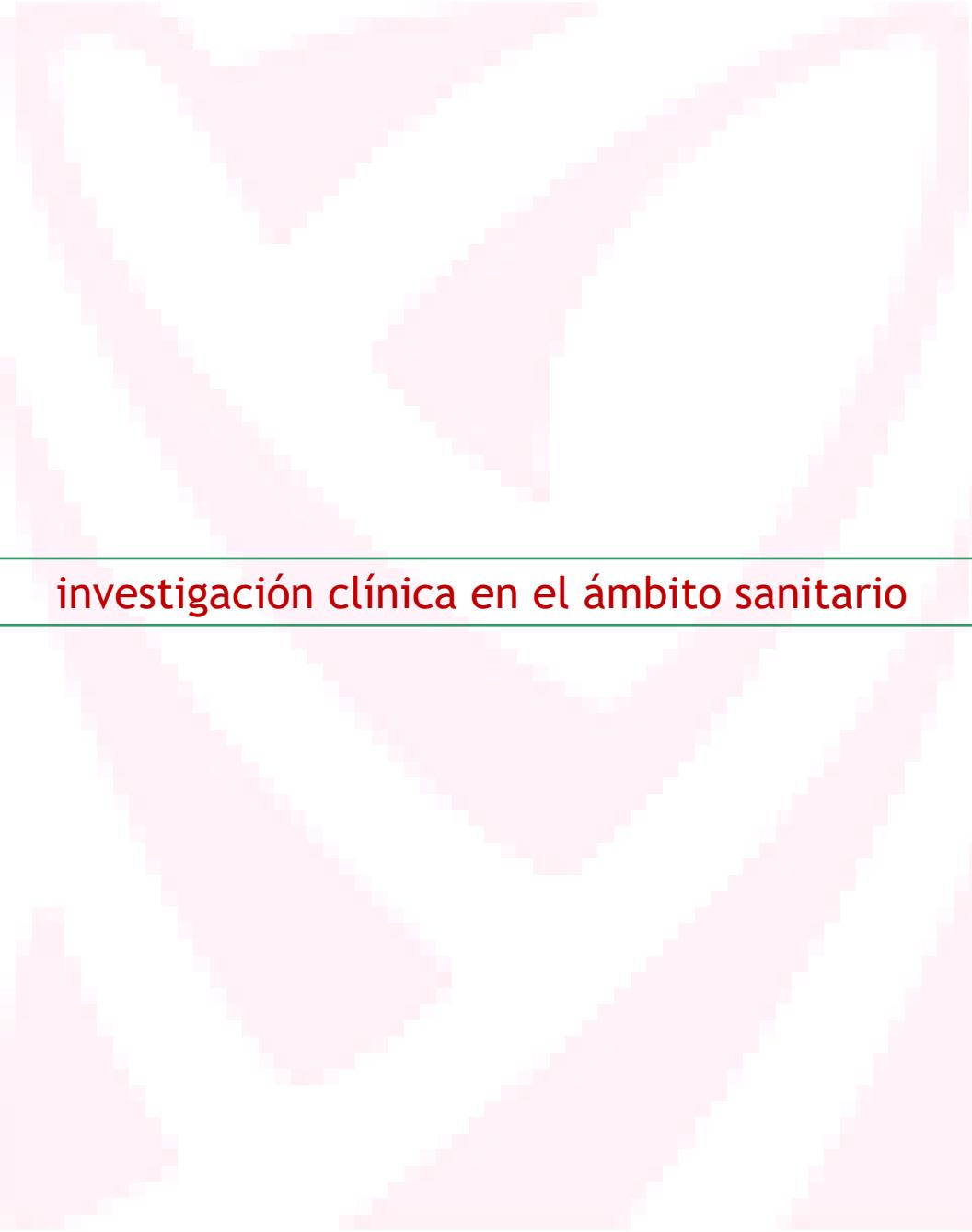
- codi de Nuremberg (1947)
- declaració d'Hèlsinki (1964)
- informe Belmont (1979)

- **voluntaris sans pacients**
- **pacients**

### → regulatori → ordenament jurídic → control extern de la recerca clínica:

- administracions
- CEI

→ ICH E6 R2 Good Clinical Practice



investigación clínica en el ámbito sanitario

## la investigación clínica - ámbito sanitario

---

Ejemplo 1/3: **experimento Tuskegee**

Promotor: US Public Health Service

Lugar: 1932, estudio en Tuskegee (Alabama)

# la investigación clínica - ámbito sanitario

## Tuskegee (Alabama)



<https://esacademic.com/dic.nsf/eswiki/1459832>

[https://www.google.com/search?q=tuskegee+alabama+map&safe=strict&source=lnms&tbo=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj81LvK7P7iAhXJ34UKHd\\_CAfkQ\\_AUIEcgB&biw=1366&bih=657#imgres=ObO\\_dx4kBP6dHM](https://www.google.com/search?q=tuskegee+alabama+map&safe=strict&source=lnms&tbo=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj81LvK7P7iAhXJ34UKHd_CAfkQ_AUIEcgB&biw=1366&bih=657#imgres=ObO_dx4kBP6dHM)

## la investigación clínica - ámbito sanitario

---

Ejemplo 1/3: **experimento Tuskegee**

Promotor: US Public Health Service

Lugar: 1932, estudio en Tuskegee (Alabama)

Objetivo: Evaluar los efectos neurodegenerativos de la sífilis  
(historia natural)

Población a estudio: pacientes hombres de raza negra ( $n = 400$ )  
diagnosticados de sífilis i 200 controles

Tratamiento: simulado

## la investigación clínica - ámbito sanitario

---

### Ejemplo 1/3: **experimento Tuskegee**

#### Comentarios:

1. Nunca se les informó que:
  - participaban en un estudio de investigación clínica
  - ni que tenían sífilis
  - ni que su enfermedad pudo ser tratada (1940: penicilina)
2. 1942: ya había evidencias que el grupo de pacientes con sífilis evolucionaba peor
3. El estudio continuó hasta los años sesenta y no finalizó oficialmente hasta 1972 cuando el New York Times lo descubrió. Aún estaban vivos 74 participantes

## la investigación clínica - ámbito sanitario

---

### Ejemplo 1/3: **experimento Tuskegee**

#### Conclusión:

no permitió obtener conclusión alguna sobre la sífilis, pero si sobre el racismo en la investigación

## la investigación clínica - ámbito sanitario

---

Ejemplo 2/3:

Año 1963

Promotor: dos médicos del Sloan-Kettering Cancer Center.

⇒ fueron autorizados por la dirección del Jewish Chronic Disease Hospital de Brooklyn

Objetivo: describir la historia natural del cáncer → implantar células cancerosas bajo la piel

Población a estudio: pacientes ancianos y debilitados

⇒ sin haber sido informados, sin consentimiento

## la investigación clínica - ámbito sanitario

---

Ejemplo 2/3:



## la investigación clínica - ámbito sanitario

---

Ejemplo 3/3:

Año 1963 y 1966

Promotor: investigadores de la facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York

⇒ fueron autorizados por la gerencia del Hospital Willowbrook (estado de Nueva York)

Objetivo: describir la historia natural de la hepatitis → infectar niños con el virus de la hepatitis

Población a estudio: niños oligofrénicos

➤ 1979

## Informe Belmont

Elaborado por una comisión del Congreso de EEUU.

Objetivo: protección de los seres humanos objeto de la experimentación biomédica y conductual.

Conclusión: En él se enuncian los principios éticos básicos a partir de los cuales se puedan “formular, criticar e interpretar reglas o normas específicas, de aplicación práctica en la investigación clínica con seres humanos”.

# Los cuatro principios éticos básicos de la investigación clínica (bioética):

## Nivel 1:

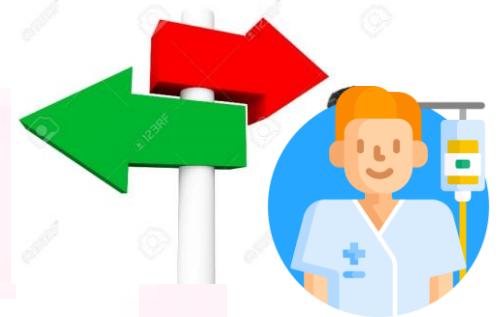
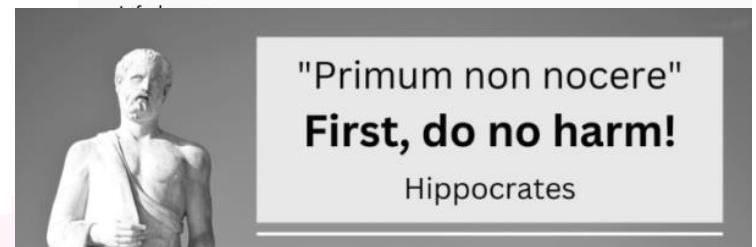
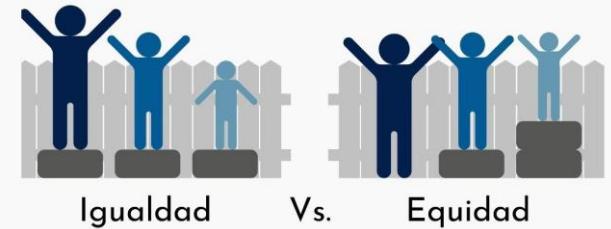
1) justicia,

2) no maleficencia.

## Nivel 2:

3) autonomía,

4) beneficencia.



“hacer el bien”

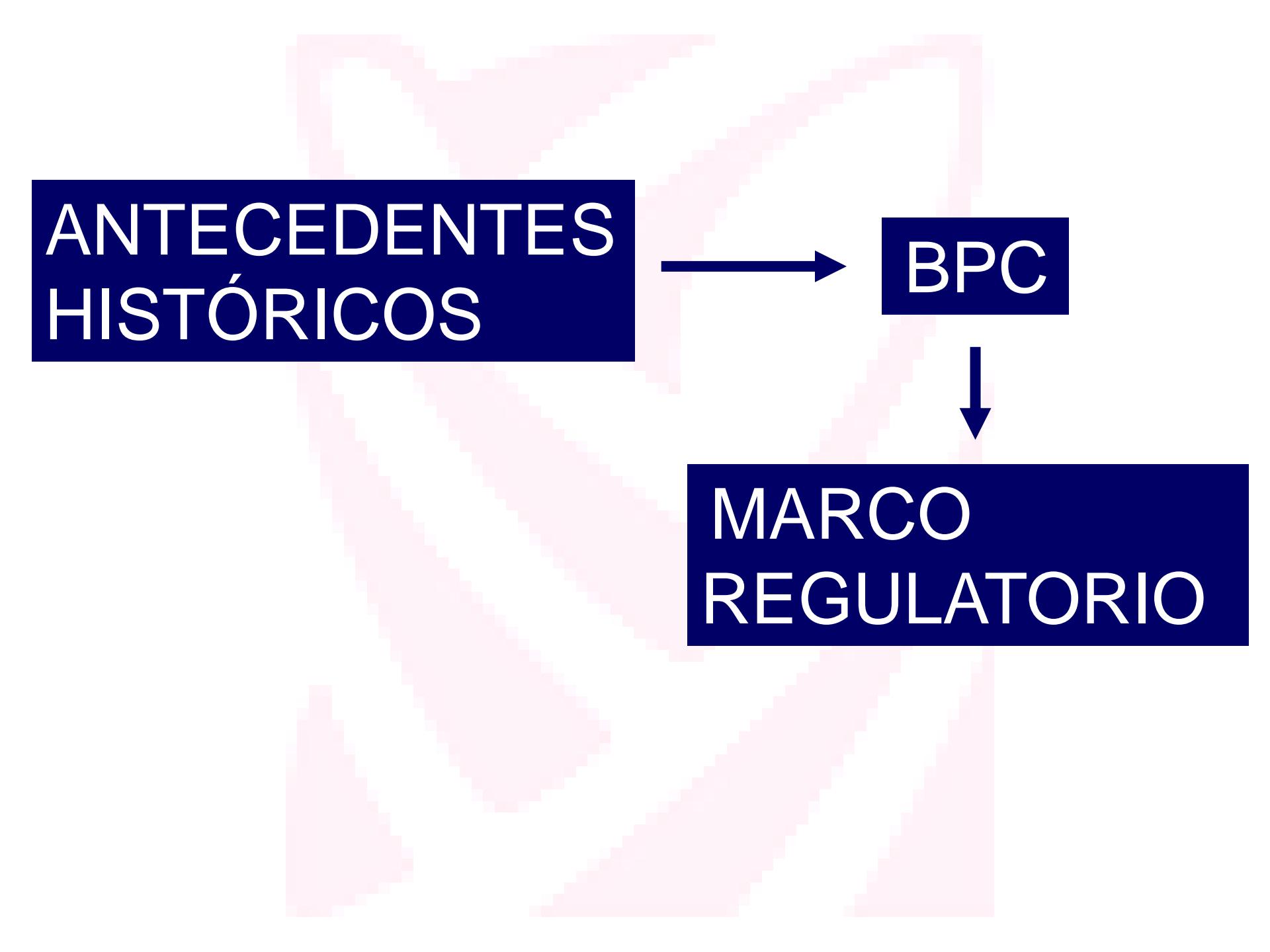
# ANTECEDENTES HISTÓRICOS



## BPC

**La Buena Práctica Clínica (BPC) → engloba una serie de normas dirigidas a**

- ⇒ garantizar los derechos de los sujetos que participan en un ensayo clínico,
- ⇒ asegurar la calidad de los datos y
- ⇒ evitar errores en la investigación clínica.



# ANTECEDENTES HISTÓRICOS



# BPC



# MARCO REGULATORIO

# BONES PRÀCTIQUES CLÍNIQUES



WHAT WE DO    POLICY    PUBLICATIONS    NEWS & PRESS    WHO WE ARE    JUNIOR DOCTORS    MEMBERS' AREA

Políticas / Políticas actuales / Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos



A- A+

## DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA AMM – PRINCIPIOS ÉTICOS PARA LAS INVESTIGACIONES MÉDICAS EN SERES HUMANOS



21st marzo 2017

Adoptada por la  
18<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964  
y enmendada por la  
29<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975  
35<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983  
41<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989  
48<sup>a</sup> Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996  
52<sup>a</sup> Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000  
Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002  
Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004  
59<sup>a</sup> Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008  
64<sup>a</sup> Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013

### Tipos de políticas

Declaración

nombre

Acceso post ensayo, Autonomía del Paciente, Comité de ética, Comité de revisión, Estudio Clínico, Etica, Evaluación de riesgos, Helsinki, Investigación Médica, Investigaciones Médicas, Placebo, Población

<https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/> (accedit 2023 04 12)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 December 2016  
EMA/CHMP/ICH/135/1995  
Committee for Human Medicinal Products

## Guideline for good clinical practice E6(R2) Step 5

Adopted by CHMP for release for consultation	23 July 2015
Start of public consultation	4 August 2015
End of consultation (deadline for comments)	3 February 2016
Final adoption by CHMP	15 December 2016
Date for coming into effect	14 June 2017

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf) (accedit 2023 03 08)

# RECERCA CLÍNICA - Requeriments legals



## Historia

### → autoregulació:

- codi de Nuremberg (1947)
- declaració d'Hèlsinki (1964)
- informe Belmont (1979)

- voluntaris sans pacients

### → regulatori → ordenament jurídic → control extern de la recerca clínica:

- administracions
- CEI

→ ICH E6 R2 Good Clinical Practice

# Marc Legal

- El conjunto de leyes..., normativas (ICH) ...



- ▶ a classes anteriors...
- ▶ Història de les bones pràctiques clíniques
- ▶ Responsabilitat dels investigadors

# ICH. E6: GOOD CLINICAL PRACTICE

---



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 December 2016  
EMA/CHMP/ICH/135/1995  
Committee for Human Medicinal Products

## Guideline for good clinical practice E6(R2)

### Step 5

Adopted by CHMP for release for consultation	23 July 2015
Start of public consultation	4 August 2015
End of consultation (deadline for comments)	3 February 2016
Final adoption by CHMP	15 December 2016
Date for coming into effect	14 June 2017

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf) (accedit 2023 03 08)

## INTRODUCTION

1. GLOSSARY
2. THE PRINCIPLES OF ICH GCP
3. INSTITUTIONAL REVIEW BOARD / INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE (IRB/IEC)
4. **INVESTIGATOR**
5. SPONSOR
6. CLINICAL TRIAL PROTOCOL AND PROTOCOL AMENDMENT(S)
7. INVESTIGATOR'S BROCHURE
8. ESSENTIAL DOCUMENTS FOR THE CONDUCT OF A CLINICAL TRIAL

## 4.1 CUALIFICACIONES DEL INVESTIGADOR Y ACUERDOS

## 4.2 RECURSOS APROPIADOS

## 4.3 ASISTENCIA MÉDICA DE LOS SUJETOS DEL ENSAYO

## 4.4 COMUNICACIÓN CON EL CEIC

## 4.5 CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO

## 4.6 MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN

## 4.7 PROCEDIMIENTOS DE ALEATORIZACIÓN Y DESENMASCARAMIENTO

## 4.8 CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS SUJETOS DEL ENSAYO

## 4.9 REGISTROS E INFORMES

## 4.10 INFORMES DE SEGUIMIENTO

## 4.11 INFORMES DE SEGURIDAD

## 4.12 FINALIZACIÓN ANTICIPADA O SUSPENSIÓN DE UN ENSAYO

## 4.13 INFORME FINAL DEL INVESTIGADOR

## 4.1 CUALIFICACIONES DEL INVESTIGADOR Y ACUERDOS

**4.1.1 El investigador deberá estar cualificado por su titulación, formación y experiencia para responsabilizarse de la realización correcta del ensayo clínico y deberá cumplir todos los requisitos especificados en la legislación pertinente.**

Deberá justificar su cualificación mediante un **currículum vitae actualizado**, así como la documentación pertinente que le solicite el promotor, el Comité o las autoridades competentes.

## 4.2 RECURSOS APROPIADOS

- 4.2.2 El investigador deberá disponer de **tiempo** suficiente para realizar y completar correctamente el ensayo dentro del tiempo convenido.
- 4.2.3 El investigador deberá disponer del **número adecuado** de **personal** cualificado y de las **instalaciones** necesarias, durante el tiempo previsto del ensayo, para realizarlo correctamente y con seguridad.

## 4.3 ASISTENCIA MÉDICA DE LOS SUJETOS DEL ENSAYO

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

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

## 4.4 COMUNICACIÓN CON EL CEIC

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

## 4.5 CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO

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

## 4.6 MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN

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

## 4.7 PROCEDIMIENTOS DE ALEATORIZACIÓN Y DESENMASCARAMIENTO

El investigador deberá seguir los **procedimientos de aleatorización especificados en el protocolo** del estudio, si procede, y garantizar que únicamente se abrirá el código siguiendo los criterios señalados en el protocolo.

Si el estudio es ciego, deberá documentar y explicar inmediatamente al promotor cualquier desenmascaramiento de un medicamento en investigación (p.e. accidentalmente, o por aparición de un acontecimiento adverso grave).

## 4.8 CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS SUJETOS DEL ENSAYO

4.8.3 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.

## 4.9 REGISTROS E INFORMES

4.9.0 El **investigador/institución** debe mantener documentos fuente adecuados y precisos y documentos de ensayo que incluyan todas las observaciones pertinentes de cada uno de los sujetos del ensayo.

Los **datos fuente** deben ser atribuibles, legibles, contemporáneos, originales, precisos y completos.

Los cambios en los datos fuente deben ser rastreables, no deben ocultar la entrada original y deben explicarse si es necesario (es decir, se deberá mantener un “audit trail”).

## 4.9 REGISTROS E INFORMES

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.

## 4.10 INFORMES DE SEGUIMIENTO

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

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

## 4.11 INFORMES DE SEGURIDAD

4.11.1 Se deberá informar inmediatamente al promotor de **todos los acontecimientos adversos graves** con excepción de aquellos que el protocolo u otro documento (p.e. Manual del Investigador) indique expresamente que no necesitan una notificación inmediata.

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

## 4.12 FINALIZACIÓN ANTICIPADA O SUSPENSIÓN DE UN ENSAYO

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

## 4.13 INFORME FINAL DEL INVESTIGADOR

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

## Reflexiones:

- Sentido común.
- Trabajar pensando que en cualquier momento se pueda demostrar (documentar) que lo que se ha realizado es real y está bien hecho.

## Reflexiones:

El conocimiento de la normativa vigente (leyes, real decreto, directrices, circulares...) acerca de la investigación clínica, no confiere el conocimiento sobre cómo desarrollar una molécula / producto sanitario / ... con un posible potencial terapéutico.