

ICB digital

septiembre 2025

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

contenido nº152

artículo breve

ICH E6 R3 Normas de Buena Práctica Clínica. Principales cambios ICH E6 R3. Responsabilidades del comité de ética independiente (CEI) y del investigador principal (IP)

Itziar de Pablo, Mónica Aguilar, Miriam Saz, María Ángeles Gálvez

próximo número

nº 153 - noviembre 2025

© SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

administracion@se-fc.org

www.se-fc.org/icbdigital

ICH E6 R3 Normas de Buena Práctica Clínica

Principales cambios ICH E6 R3. Responsabilidades del comité de ética independiente (CEI) y del investigador principal (IP)

Itziar de Pablo, Mónica Aguilar, Miriam Saz, María Ángeles Gálvez. Farmacología Clínica. UICEC Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS

Correspondencia: Itziar de Pablo (itziar.pablo.hrc@gmail.com)

INTRODUCCIÓN de la ICH E6

El *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) reúne a autoridades reguladoras y a la industria farmacéutica para debatir aspectos científicos y técnicos relacionados con los medicamentos y elaborar directrices comunes. Su misión es lograr la armonización internacional de los requisitos técnicos, garantizando así el desarrollo, registro y mantenimiento de medicamentos seguros, eficaces y de alta calidad, al tiempo que promueve el uso eficiente de los recursos y el cumplimiento de normas estrictas. Fundado en 1990, el ICH ha evolucionado gradualmente en respuesta a los avances del sector y sus directrices son adoptadas por un número creciente de autoridades reguladoras a nivel mundial.

Los temas abordados por el ICH se agrupan en cuatro categorías: *Quality guidelines* (Q), *Efficacy guidelines* (E), *Safety guidelines* (S) y *Multidisciplinary guidelines* (M). Las directrices incluidas en la categoría E se centran en el diseño, la realización, la seguridad y la notificación de los ensayos clínicos (EC).

En este contexto, la directriz ICH E6 sobre Buena Práctica Clínica (BPC) establece un estándar internacional para el diseño, realización, registro y notificación de EC en los que participan seres humanos. Define las responsabilidades de las partes involucradas —promotores, investigadores, comités de ética, entre otros— con el objetivo de proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes, al tiempo que garantiza la integridad y la credibilidad de los datos generados.

Publicada por primera vez en 1995, la ICH E6 ha sido objeto de varias revisiones. La más reciente, la versión R3, ha entrado en vigor en julio de 2025, y responde a las inquietudes manifestadas por algunas partes interesadas —como los investigadores independientes— ante la evolución del ecosistema de los EC. Estas preocupaciones incluían:

- La falta de flexibilidad de la versión R2 para adaptarse a diseños y enfoques metodológicos más novedosos en la investigación clínica. Se adoptaba un enfoque de “talla única” para los EC, aplicando los mismos requisitos independientemente del nivel de riesgo asumido por los participantes, resultando problemática e ineficiente, y generando una pérdida innecesaria de tiempo, recursos y esfuerzo tanto para los investigadores como para los participantes, dado que no es comparable un estudio *first-in-human* con uno de bajo nivel de intervención.
- Además, la versión R2 demostró ser poco adecuada en contextos especiales, como las emergencias sanitarias. Un claro ejemplo fue la necesidad por parte de las autoridades reguladoras de publicar unas *medidas excepcionales adoptadas para gestionar los problemas derivados de la emergencia por COVID-19* en la realización de EC de aplicación durante la pandemia de 2020.

ICH E6 R3 UN NUEVO ENFOQUE

Los cambios introducidos en la versión R3 permiten su aplicación en diversos tipos y entornos de EC, garantizando su pertinencia ante los continuos avances tecnológicos y metodológicos.

Identificamos algunos cambios significativos:

- A imagen de la Declaración de Helsinki (2024), se adopta de manera consistente el término “*participante*” en lugar de “*paciente*”, y se utiliza un lenguaje facilitador en todo el documento.
- Promueve un enfoque basado en la finalidad y la proporcionalidad, centrado en la criticidad de la seguridad de los participantes y la confiabilidad de los datos, favoreciendo soluciones adaptadas a cada objetivo específico.
- Reduce la carga burocrática para participantes e investigadores durante la realización de los EC. Asimismo, incorpora el concepto de calidad desde el diseño, asegurando que los elementos críticos del estudio estén integrados desde sus fases iniciales.
- Fomenta la transparencia mediante el registro de EC y la notificación de resultados, y ofrece orientaciones adicionales para mejorar el proceso de consentimiento informado.
- Identifica las nuevas tecnologías como oportunidades, obligando a promotor o investigador/institución, a garantizar su adecuación para la finalidad dentro del EC.
- Incluye una nueva sección dedicada a la gobernanza del dato, reforzando la importancia de su gestión ética, segura y responsable.
- Y subraya la necesidad de establecer acuerdos de delegación de tareas garantizando una adecuada supervisión en todo momento. Aclarando, expresamente que, aunque las tareas se puedan delegar, las responsabilidades no se transfieren.

ESTRUCTURA

Se ha modificado la estructura del documento ofreciendo mayor claridad:

ICH E6 R3 ESTRUCTURA	ICH E6 R2 ESTRUCTURA
I. INTRODUCCIÓN	INTRODUCCIÓN
II. PRINCIPIOS DE BPC	1. GLOSARIO
III. ANEXO 1	2. PRINCIPIOS DE BPC
1. Comité ético independiente	
2. Investigador	
3. Promotor	
4. Gobernanza del dato	
APÉNDICES	3. COMITÉ ÉTICO INDEPENDIENTE
Apéndice A. Manual del Investigador	
Apéndice B. Protocolo y Enmiendas	
Apéndice C. Registros esenciales para la realización del EC	
GLOSARIO	4. INVESTIGADOR

5. PROMOTOR
6. PROTOCOLO DEL EC Y ENMIENDAS
7. MANUAL DEL INVESTIGADOR
8. DOCUMENTOS ESENCIALES PARA LA REALIZACIÓN DEL EC

PRINCIPIOS GENERALES DE BPC

En esta revisión, se desarrollan de forma más detallada y extensa los principios generales; y además, incorpora dos aspectos adicionales: sobre la proporcionalidad del riesgo (*principio 7*) y sobre roles y responsabilidades (*principio 10*).

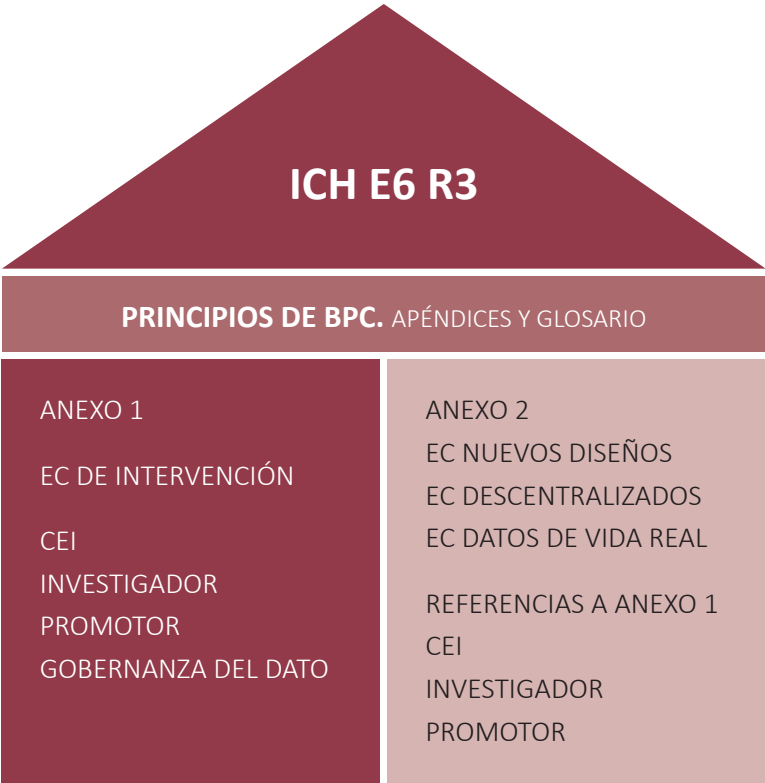
ICH E6 R3 PRINCIPIOS	PUNTO	ICH E6 R2 PRINCIPIOS
1	PRINCIPIOS ÉTICOS	2.1-2.3, 2.7, 2.11
2	CONSENTIMIENTO INFORMADO	2.9
3	CEI/IRB	2.6
4	CIENCIA	2.4, 2.5
5	CUALIFICACIONES INDIVIDUALES	2.8
6	CALIDAD	2.13
7	<i>PROPORCIONALIDAD DEL RIESGO</i>	<i>NUEVO</i>
8	PROTOCOLO	2.5
9	RESULTADOS FIABLES	2.10
10	<i>ROLES Y RESPONSABILIDADES</i>	<i>NUEVO</i>
11	PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN	2.12

El punto 7 reflexiona sobre como los procesos, medidas y enfoques de los EC deberán implementarse de manera proporcional a los riesgos para los participantes y a la importancia de los datos recogidos, evitando cargas innecesarias para participantes e investigadores. Dotando de flexibilidad y sentido común a la aplicación de BPC, y poniendo el enfoque en la seguridad del paciente y la fiabilidad del dato.

El punto 10 establece que las funciones y responsabilidades en los EC deberán ser claras y estar debidamente documentadas. Queda bien reflejado que, aunque el promotor o investigador puedan delegar sus tareas, deberes o funciones, conservan la responsabilidad última de sus respectivas actividades por lo que deben mantener una supervisión adecuada.

El documento, nos recuerda la necesidad de interpretar el contenido de la ICH E6 junto con otras ICH que aplican a los EC, como la ICH E8 sobre consideraciones generales de los EC y la ICH E11 EC en población pediátrica, subrayando además la necesidad de poner en contexto estas guías a la normativa general y local (nacional) que sea de aplicación.

La introducción, y los principios generales serán de aplicación de forma general, a todo el ecosistema de la investigación en EC, sobre el cual se podrán ir incorporando distintos anexos.



De momento, el documento publicado en vigor desde el 23 de julio de 2025, integra los principios generales, apéndices y glosario y el Anexo 1 donde se detallan las funciones y responsabilidades de CEI, promotor, investigador y un apartado dedicado a la gobernanza del dato en los EC de intervención.

El Anexo 2 aplicable a los nuevos diseños de EC: pragmáticos, descentralizados, así como los que incorporan fuentes de datos del mundo real, está en fase de consulta pública. Contiene consideraciones de BPC para los nuevos diseños, garantizando su adecuación para el fin previsto. Contiene referencias cruzadas al Anexo 1 y consideraciones adicionales sobre los puntos de CEI, investigador y promotor para estos diseños. Se espera que el Anexo 2 esté disponible a finales de 2025, una vez concluida la consulta pública.

ANEXO 1 PUNTO 1 – COMITÉ DE ÉTICA INDEPENDIENTE

La versión R3 añade un punto adicional, y mantiene el resto de la estructura, aunque modifica algo el contenido.

ICH E6 R3 APARTADOS	ICH E6 R2 APARTADOS
1.1 PRESENTACIÓN Y COMUNICACIÓN	NUEVO
1.2 RESPONSABILIDADES	3.1
1.3 COMPOSICIÓN, FUNCIONES Y OPERACIONES	3.2
1.4 PROCEDIMIENTOS	3.3
1.5 REGISTROS	3.4

Se incorpora el punto 1.1 teniendo en cuenta el procedimiento de evaluación de los ensayos clínicos (EC) a través del *Clinical Trials Information System* (CTIS). Este sistema contempla una presentación única y simultánea ante las autoridades reguladoras y *Comité de ética independiente*, función que en España realizan los Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm). Actúa como repositorio documental. Por tanto, en lugar de exigir a los CEIm “*estar en posesión*” de los documentos, ahora se establece que “*deberán revisarlos*”.

Mantiene la obligación de los CEIm de realizar revisiones periódicas de la marcha de los EC, pero desaparece la obligación de hacer este seguimiento “*al menos anual*”.

En cuanto al punto 1.3, la ICH remite a la *normativa local (nacional)* para aquellas funciones o responsabilidades que puedan recaer bien en el investigador/centro, o bien en el promotor.

El punto 1.4, incorpora la necesidad de que los CEIm recojan en sus procedimientos mecanismos para la revisión acelerada de estudios, en situaciones como emergencias sanitarias.

Finalmente, el punto 1.5, respecto a los documentos dirigidos a los participantes del EC, se amplía la necesidad de evaluación por parte del CEIm, de los medios a través de los cuales se facilitará dicha información. Reconociendo así la versión R3 el uso de tecnologías diversas con este fin.

ANEXO 1 PUNTO 2 – INVESTIGADOR

En la versión R3, se mantiene la estructura, aunque modifican el contenido de algunos apartados.

ICH E6 R3 APARTADOS	ICH E6 R2 APARTADOS
2.1 CUALIFICACIONES Y FORMACIÓN	4.1
2.2 RECURSOS	4.2
2.3 RESPONSABILIDADES	4.1, 4.2
2.4 COMUNICACIÓN CON EL CEI	4.4, 4.10
2.5 CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO	4.1
2.6 FINALIZACIÓN ANTICIPADA O SUSPENSIÓN DE UN EC	4.12
2.7 ASISTENCIA MÉDICA Y SEGURIDAD DE LOS PARTICIPANTES	4.3, 4.11
2.8 CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS PARTICIPANTES EN EL EC	4.8
2.9 FIN DE LA PARTICIPACIÓN EN UN EC	4.3
2.10 GESTIÓN DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN	4.6
2.11 PROCEDIMIENTO DE ALEATORIZACIÓN Y DESENMASCARAMIENTO	4.7
2.12 REGISTROS	4.9
2.13 INFORMES	4.13

Se define en mayor detalle el rol del investigador. Es fundamental demostrar el conocimiento de la ICH, se podrá obtener el certificado en formación de la versión R3 a lo largo del año 2025. Ya está disponible en algunas plataformas de acceso libre como *The Global Health Network*. (<https://globalhealthtraining-centre.tghn.org/ich-gcp-r3>)

El investigador puede delegar actividades relacionadas con el ensayo a otras personas o entidades, pero es necesario establecer los acuerdos que detallen las actividades delegadas y el plan de supervisión, ya que la responsabilidad final no se transfiere. La documentación de la delegación deberá ser proporcional a la importancia de las actividades delegadas, de tal manera que podría no ser necesaria cuando forman parte de la práctica clínica habitual, si el procedimiento figura establecido en el centro (de acuerdo con este enfoque de proporcionalidad y criticidad del riesgo). Además, en esta versión se favorece la flexibilidad en la formación, es decir, solo es necesario realizar la formación (y documentarla) que aplica directamente al desempeño de las funciones específicas que se realizan en el ensayo. Será necesario trabajar estos procedimientos a nivel local. Además, en caso de emergencia, y para proteger la seguridad de los participantes, el investigador deberá estar preparado y ser capaz, desde el inicio del EC, de realizar el desenmascaramiento sin demoras ni obstáculos indebidos.

Se enfatiza en una gestión dinámica de la información sobre seguridad y la implementación de estrategias basadas en el riesgo para salvaguardar la seguridad de los participantes y la integridad de los datos obtenidos. Y subraya la responsabilidad del investigador de incluir la evaluación de causalidad.

En un impulso para favorecer la descentralización del EC, el producto en investigación puede enviarse al domicilio del participante o suministrarse/dispensarse en lugares más cercanos al domicilio (farmacia local o centros de salud). Lo mismo ocurre con otras actividades, como la monitorización o la administración del producto en investigación, que podrían realizarse fuera del entorno clínico tradicional. Es imprescindible conocer y revisar la normativa local, en España este envío no lo puede realizar directamente el promotor, por lo que habrá que habilitar procedimientos adecuados.

El término «*documentos esenciales*» se sustituye por «*registros esenciales*» que se definen como documentos y datos en cualquier formato. Reconociendo los distintos enfoques facilitados por el uso creciente de la tecnología. Es responsabilidad del investigador garantizar que los registros estén completos, sean precisos y estén fácilmente accesibles para su inspección. Se hace hincapié en la preparación, revisión y presentación oportunas de los registros e informes, reflejando una mayor atención a los sistemas digitales y la gobernanza de los datos en los EC.

La versión R3 ofrece una lista menos exhaustiva de los documentos esenciales. Además, incluye criterios para determinar si un registro puede considerarse esencial y señala cuáles deben estar disponibles antes del inicio del EC.

Otros puntos recogidos en el documento que entrarían dentro de las funciones/responsabilidades del investigador y los documentos/procedimientos que deben ser revisados por el CEIm y que consideramos oportuno resaltar:

- El avance tecnológico permite utilizar formatos y enfoques variados para trasladar la información a los participantes, tanto en la fase de reclutamiento, como durante la participación del EC (texto, imágenes, vídeos, conferencias telefónicas o videoconferencias), pero habrá que garantizar el cumplimiento con la normativa de protección de datos (PD).
- Si la legislación local (nacional) lo permite, se podrá obtener el CI electrónico y en remoto. Pero siempre debe ofrecerse la opción al participante de recibir la información y la firma del CI

- en papel, evitando así la exclusión por brecha tecnológica. Debe garantizarse el cumplimiento de la normativa de PD, la gobernanza del dato y la verificación de la identidad del participante mediante procedimientos adecuados.
- Si durante la realización del EC surge información que pueda afectar la decisión del participante de continuar, podría ser necesario obtener un nuevo CI. La versión R3 promueve el enfoque de la proporcionalidad a la criticidad de la seguridad del paciente y la fiabilidad del dato, dando opción de NO obtener nuevamente la firma del CI cuando los cambios no afecten al participante. Será responsabilidad del investigador/promotor justificar la opción elegida.
 - La versión R3 incorpora la definición de Asentimiento en EC donde participen menores. Se debe proporcionar y discutir la información de forma adecuada y adaptada a su edad, de conformidad con los requisitos locales y la ICH E11 (R1). Posteriormente, se establecerá el procedimiento de obtención el CI cuando el menor alcance la mayoría de edad durante la participación en el EC.
 - Se incluye una nueva sección sobre gobernanza del dato centrada en la integridad, la trazabilidad y la seguridad de los datos, tanto para promotores como para investigadores. Proporciona orientación sobre los sistemas informatizados utilizados en los EC (incluidas las historias clínicas electrónicas) y aborda aspectos como la formación, la seguridad, la validación, la puesta en marcha del sistema, los fallos del sistema, el soporte técnico y la gestión de usuarios. Hace hincapié en la adecuación del sistema para la finalidad a la que va dirigido en el EC. Otros puntos a considerar relacionados con los datos: tratamiento de datos incluso en caso de retirada del CI, disponibilidad de los resultados del estudio, qué tipo de datos se recopilarán, cómo se podrán utilizar y quién tendrá acceso a la información personal del participante en el EC, por ejemplo, historial médico y domicilio (cuando las actividades relacionadas con el EC se lleven a cabo en el domicilio o en un centro de salud local, o cuando los datos se recopilen de forma remota), permiso para el uso de datos del mundo real (RWD), cuando sea aplicable.

EN RESUMEN

Esta versión R3 mantiene los principios en BPC de las versiones previas, y mejora su claridad y estructura. Enfatiza la necesidad de su interpretación con la normativa local y otros documentos ICH que aplican a la investigación de EC con medicamentos, y lo más importante, desde el punto de vista del investigador dota de flexibilidad y sentido común a la aplicación de BPC, disminuyendo burocracia, trabajo innecesario y pone el enfoque en la seguridad del paciente y la fiabilidad del dato.

REFERENCIAS

- ICH oficial web site. <https://www.ich.org/> (consultado en julio 2025)
- ICH E6 R3 Guideline for good clinical practice (GCP) step 5. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r3-guideline-good-clinical-practice-gcp-step-5_en.pdf (consultado en julio 2025)
- La declaración de Helsinki: a propósito de su reciente revisión en 2024. Publicado en ICB digital (nº 149) Anna María López. Servicio de Farmacología Clínica. Comité de Ética de la Investigación, Eva Montané. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca Germans Trias i Pujol. Badalona, Magí Farré. Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallés.
- ACT EU workshop on ICH E6 (R3) Principles and Annex 1. Workshop report. 19-20 February 2025. <https://www.ema.europa.eu/en/events/act-eu-workshop-ich-e6-r3-principles-annex-1> (consultado en julio 2025)

OTROS MATERIALES DE APOYO

- Sesión informativa sobre la guía ICH E6 (R3) de buena práctica clínica impartida el 25 de junio de 2025 por la AEMPS. Disponible en YouTube
- ACT EU workshop on ICH E6 (R3) Agenda 19-20 February 2025, Hybrid meeting / EMA, Amsterdam, Room 1D. Todas las presentaciones de la sesión están disponibles en este enlace: <https://www.ema.europa.eu/en/events/act-eu-workshop-ich-e6-r3-principles-annex-1>

Entidades patrocinadoras y colaboradoras de ICB digital



Chiesi



Lilly



Menarini



Novartis



Roche