

MANUAL DE PROCEDIMIENTOS, ACTUACIONES Y FUNCIONES RELACIONADOS CON ENSAYOS CLÍNICOS EN VACUNAS.

Dr. Santiago Alfayate Miguélez y

Dra. María Garcés-Sánchez. Pediatra. Investigadora adscrita al Área de Investigación en Vacunas (AIV). FISABIO. Valencia

1.- INTRODUCCIÓN

El objetivo de este documento es definir y redactar unos procedimientos de calidad relacionados con la gestión de ensayos clínicos integrando los procedimientos técnico-administrativos en el marco de las vacunas en el contexto de los principios éticos y los estándares de calidad técnicos y legales. A través de la descripción de los procedimientos se pretende establecer, de forma general, la estructura de trabajo a seguir, para asegurar un desarrollo de los estudios de forma estandarizada y con adecuados controles de calidad.

Los ensayos clínicos en vacunas en el ámbito de la pediatría incluyen todas y cada una de las fases clínicas de investigación, desde la Fase I a la Fase IV, esta última una vez autorizado y comercializado el producto. En la mayoría de los estudios, el producto en investigación ha sido previamente ensayado en población adulta, por lo que habitualmente se dispone de información previa respecto a seguridad y eficacia e inmunogenicidad del preparado. Esta información favorece, en cierto modo, la comunicación de los objetivos del estudio a los padres/tutores de los niños participantes.

Habitualmente, los ensayos Fase III en vacunas son los que con mayor frecuencia se realizan en el ámbito de la pediatría de la atención primaria. Estos ensayos evalúan, como objetivo principal, la seguridad del fármaco estudiado. La fortaleza de estos estudios reside en que, además de disponer en la mayoría de ellos información sobre seguridad de ensayos realizados en población adulta, se dispone de datos de las diferentes fases, I y II, realizadas previamente a este tipo de estudios, en ámbito hospitalario, por regla general. No obstante, también en algunas ocasiones se realizan estudios Fase I o II, habitualmente de diseños más complicados y con menor número de participantes.

2.- INTEGRANTES FUNDAMENTALES DE UN ENSAYO CLÍNICO

La investigación en vacunas en pediatría tiene una serie de “actores” fundamentales en su estructura y desarrollo que son de vital importancia a la hora de plantearse la participación en un estudio. A modo de resumen, aunque luego los abordaremos de forma específica, son los siguientes:

- **Promotor o promotor/investigador del estudio:** Individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio, gestión y/o financiación de un ensayo clínico. Cuando un individuo es el que inicia y realiza, solo o con otros, un ensayo clínico y bajo cuya dirección inmediata el medicamento en investigación se administra, dispensa, o utiliza por un sujeto hablamos de promotor/investigador. Las obligaciones de un promotor-investigador abarcan tanto las de promotor como las de investigador.

- **Investigador o equipo de investigación.** 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. Existen diferentes figuras de investigación que hacen referencia a las siguientes situaciones:
 - Investigador colaborador. Cualquier miembro del equipo del ensayo clínico que esté designado y supervisado por el investigador en un centro de investigación para realizar procedimientos relevantes y/o tomar decisiones importantes relacionados con el ensayo (p.e. asociados, residentes, becarios de investigación).
 - Investigador Coordinador. Investigador responsable de la coordinación de los investigadores de los centros participantes en un ensayo multicéntrico.

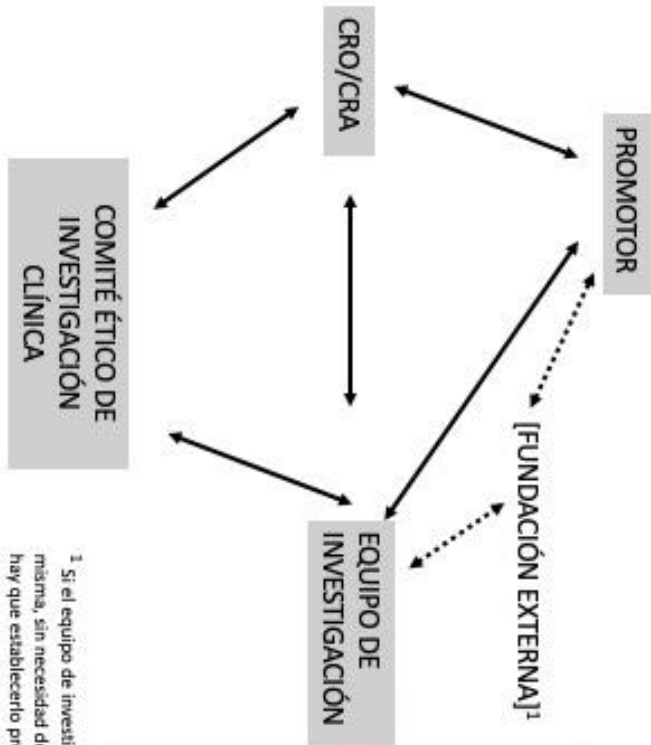
- **Organización de Investigación por Contrato o Clinical Research Organization (CRO).** Persona u organización (comercial, académica u otra) contratada por el promotor para realizar una o más de las funciones o deberes del promotor en relación con el ensayo. El promotor, entre otras funciones, es el responsable de poner en marcha y mantener un sistema de control y garantía de calidad con

procedimientos normalizados de trabajo (PNT) escritos a fin de asegurar que los ensayos sean realizados y los datos sean generados, documentados (registrados) y comunicados de acuerdo con el protocolo, la Buena Práctica Clínica (BPC) y la normativa vigente.

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

Estos “actores” principales interactúan habitualmente durante todo el proceso del estudio. Todos ellos responden frente a una legislación vigente en investigación y deben cumplir las normas específicas detalladas en el documento de normas de buena práctica clínica.

2.1.- ESTRUCTURA DE UN GRUPO DE INVESTIGACIÓN Y SUS RELACIONES CON EL RESTO DEL PROCESO DEL ENSAYO CLÍNICO.



- INVESTIGADOR PRINCIPAL
- INVESTIGADOR COLABORADOR / SUBINVESTIGADOR
- INVESTIGADOR COORDINADOR
- ENFERMERÍA DE INVESTIGACIÓN
- PERSONAL DE APOYO DEL EQUIPO:
 - STUDY COORDINATOR
 - ADMINISTRATIVOS
 - FARMACÉUTICO DE INVESTIGACIÓN²
 - [GRUPO DE APOYO/DISEÑO DE PROCEDIMIENTOS]³

¹ Si el equipo de investigación dispone de una fundación propia, puede gestionar en estudio a través de la misma, sin necesidad de fundación externa. Dependerá del uso de los recursos necesarios para el equipo y hay que establecerlo previamente al inicio del estudio.

² En estudios con vacunas, la recepción puede hacerse directamente en el centro de salud, pero siempre requiere la existencia de un farmacéutico (del área o de la fundación) que adquiere la responsabilidad de los fármacos recibidos.

³ El grupo de apoyo de investigación es la figura creada en el Área de Vacunas de FISABIO en Valencia, que dispone de profesionales entrenados para la ayuda a los subinvestigadores del área. Se puede crear más adelante.

3.- ESTRUCTURA Y FUNCIONES DEL EQUIPO INVESTIGADOR. REQUISITOS GENERALES DE FORMACIÓN Y PECULIARIDADES DE LOS ENSAYOS EN VACUNAS.

La estructura y funciones del equipo investigador en ensayos clínicos no difiere, en general, a la estructura definida por las normas de buena práctica clínica. Estas normas están desarrolladas para el correcto tratamiento del diseño, dirección, realización, monitorización, auditoría, registro, análisis e informe del ensayo clínico. Así mismo, garantiza 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.

No obstante, los ensayos clínicos en vacunas, y más en el ámbito de la pediatría, presentan una idiosincrasia que merece una serie de puntualizaciones significativas. La estructura de investigación en vacunas se sustenta fundamentalmente en la figura del investigador principal, ejercida por el pediatra de atención primaria, y en la figura de la enfermera de investigación, preferentemente con perfil de enfermería pediátrica. Este sería, sin duda alguna, el núcleo fundamental para el desarrollo de cualquier estudio.

La fortaleza de la pediatría de atención primaria en ensayos en vacunas reside en ese “binomio” entre enfermería y pediatría, desarrollado por los años gracias a los programas de salud en los niños. El papel de estos dos “actores principales” del equipo investigador debe ser tan sinérgico que, salvo en determinadas atribuciones que vienen definidas en el protocolo del estudio, pediatra y enfermería deben poder compartir con fluidez las tareas comunes del estudio. Sin duda, y a pesar de esto último, cada uno debe conocer cuales son sus atribuciones básicas en todo momento.

Aunque vamos a abordar la formación básica del equipo en las siguientes líneas, que es común a la amplia mayoría de los ensayos clínicos, vamos también a especificar las características diferenciadoras de los ensayos clínicos pediátricos en vacunas, que pueden contribuir a un mejor funcionamiento del grupo de investigación, creado para dicho propósito.

3.1.- Guía de Buena Práctica Clínica (BPC).

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

credibilidad de los datos del ensayo clínico. En esta guía están descritos los requerimientos y las obligaciones de todos los miembros del equipo investigador de forma general.

El principio básico de la Declaración de Helsinki es el respeto por el individuo, su derecho a la autodeterminación y el derecho a tomar decisiones informadas (consentimiento informado) incluyendo la participación en la investigación, tanto al inicio como durante el curso de la investigación. El deber del investigador es solamente hacia el paciente o el voluntario, y mientras exista necesidad de llevar a cabo una investigación el bienestar del sujeto debe ser siempre precedente sobre los intereses de la ciencia o de la sociedad y las consideraciones éticas deben venir siempre del análisis precedente de las leyes y regulaciones.

Es fundamental que todos los componentes del equipo investigador conozcan la procedencia de estas normas, leyes y regulaciones, aunque en este texto no se hayan desarrollado históricamente. Todo miembro del equipo debe ser completamente consciente de la importancia del participante y sus padres/tutores en un estudio, asegurando siempre la máxima bonomía y seguridad en relación con los procedimientos del estudio.

3.2.- CARACTERÍSTICAS Y FUNCIONES DEL INVESTIGADOR

Todo investigador que participe en un ensayo clínico, así como sus colaboradores del equipo de investigación, deben conocer y cumplir las normas de buena práctica clínica (BPC). Es necesario haber realizado una evaluación de estos conocimientos, que habitualmente deben renovarse cada 3-4 años. Existen herramientas disponibles para obtener un certificado de capacitación en BPC. Una de ellas, además en castellano, es la que se encuentra disponible en la página web del Global Health Training Center, disponible en la siguiente página web:

<https://globalhealthtrainingcentre.tghn.org/normas-de-buena-practica-clinica-ich-e6-r2/>

Una vez obtenida la capacitación, la página permite descargar un documento acreditativo que debe acompañar siempre al currículum del investigador y su equipo, y debe renovarse de forma periódica.

Para poder realizar investigación hay una serie de requisitos que debe cumplir el investigador, que van desde su capacitación profesional, procedimientos específicos definidos en el protocolo del estudio y responsabilidades inherentes:

- Experiencia científica y responsabilidades. De acuerdo con el Real Decreto 223/2004, art. 2 letra h) podrá actuar como investigador, un médico o persona que ejerza una profesión reconocida en España para llevar a cabo investigaciones en razón a su formación científica y de su experiencia en la atención sanitaria requerida. 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.

El investigador es responsable de la realización del ensayo clínico en un centro. Si es un equipo el que realiza el ensayo en un centro, el investigador es el responsable del equipo y puede denominarse **investigador principal**. El investigador deberá archivar el listado de las personas debidamente cualificadas en las que haya delegado obligaciones importantes relacionadas con el ensayo.

*En **atención primaria**, por sus características multicéntricas, el investigador principal puede ser cada uno de los pediatras de cada centro de salud que participen en el estudio. En este caso, cada centro de salud debe ser dado de alta como centro investigador. La ventaja de este modelo es que cada investigador participante figura en el estudio como investigador principal, tanto a la hora del reclutamiento de pacientes como, una vez terminado el estudio, en el desarrollo de la publicación científica. Otro modelo, también desarrollado a lo largo de estos años, consiste en el establecimiento de un investigador principal único, que actúa como coordinador del estudio, generando con los centros de salud participantes una red de centros satélites en los que los investigadores asumen el papel de colaboradores o subinvestigadores. Las ventajas de este modelo residen en que el reclutamiento de pacientes se realiza de forma global, de modo que el total del grupo investigador se beneficia de aquellos investigadores que son “más reclutadores”. La desventaja en primaria consiste en que al actuar como un solo equipo, la autoría de las publicaciones suele recaer en la mayoría de los casos en el investigador principal, no repercutiendo en el resto del equipo de investigación.*

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

Desde una perspectiva ética de la investigación, el investigador deberá conocer y ajustarse a la guía de BPC. Con el fin de poder comprobar el cumplimiento de las normas establecidas, el investigador (y la institución en la que se realice el

estudio) deberán permitir al promotor la monitorización y la auditoria del ensayo clínico y a las autoridades competentes la realización de las inspecciones correspondientes.

- Capacidad investigadora. El investigador deberá demostrar su capacidad para reclutar el número requerido de sujetos adecuados, dentro del periodo de reclutamiento establecido. Deberá disponer de tiempo suficiente para realizar y completar correctamente el ensayo dentro del tiempo convenido y 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, garantizando que todas las personas que participan en el ensayo están informadas correctamente del protocolo, los medicamentos en investigación y de sus tareas y obligaciones en relación con el ensayo.

*En **atención primaria**, el uso de las instalaciones suele ser la consulta del centro de salud, tras la autorización por parte de las direcciones correspondientes. Este no es el único modelo explorado en el desarrollo de ensayos clínicos en vacunas, de modo que las instalaciones pueden pertenecer también a organismos públicos o privados, hospitales que dispongan de instalaciones adecuadas para los procedimientos necesarios e incluso clínicas privadas. Habitualmente, es el promotor del estudio, que en la gran mayoría de casos pertenece a la industria farmacéutica, quien se encarga de proveer al equipo de investigación de las herramientas necesarias para el desarrollo del ensayo. Hablaremos de esta cuestión más adelante.*

- Asistencia médica de los sujetos del ensayo. El investigador/institución deberán asegurarse de que se les proporcione a los participantes una asistencia médica adecuada ante cualquier acontecimiento adverso, incluyendo la alteración clínicamente importante de los valores de laboratorio, que esté relacionado con el ensayo, informando al sujeto cuando éste necesite asistencia médica para las enfermedades intercurrentes de las que el investigador tenga conocimiento.

Este punto es FUNDAMENTAL, además de vital importancia tanto para el sujeto participante en el estudio en atención primaria como para el médico responsable del ensayo clínico. Tanto en el contrato establecido con el promotor como en el consentimiento informado que firma el paciente debe figurar la cláusula del seguro contratado por el promotor y en ningún caso debe figurar límite económico en el tratamiento de un sujeto que participa en un ensayo clínico. La existencia de un límite tanto económico como temporal puede repercutir negativamente sobre el investigador principal, que sería el siguiente responsable

tras el promotor en caso de que se produjera un efecto adverso de una magnitud que requiriera indemnización por parte del paciente.

- Comprobación de los requisitos de inicio del estudio. Antes de iniciar un ensayo, el investigador deberá obtener el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) correspondiente, 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 y cualquier otra información escrita que les sea entregada a los sujetos. Durante el EC el investigador deberá proporcionar al CEIC todos los documentos que hayan sido modificados.

Es habitual que la CRO se encargue de los trámites burocráticos correspondientes a la presentación en tiempo y forma del protocolo y los requerimientos exigidos por el CEIC. Aún así es obligación del investigador haber leído previamente el protocolo, a fin de conocer los objetivos y procedimientos del estudio antes de aceptar la participación en el mismo.

- Cumplimiento del protocolo. El investigador 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. No deberá realizar ninguna desviación ni modificación del protocolo sin el permiso del promotor y la revisión previa y dictamen favorable a la modificación, por escrito, del CEIC, salvo cuando sea necesario reducir un riesgo inminente para los sujetos del ensayo o cuando la modificación implique solamente aspectos logísticos o administrativos.
- Responsabilidad de la medicación del estudio. El investigador o, en su caso, una persona designada como, por ejemplo, un farmacéutico, tienen la responsabilidad del almacenamiento en el lugar indicado por el promotor, contabilidad de los medicamentos, registro e inventario que contenga la fecha, cantidad, número de lote/serie, fecha de caducidad y código asignado al medicamento en investigación y a los sujetos del ensayo. Así mismo garantizará que los medicamentos en investigación sólo se utilizarán de acuerdo con el protocolo aprobado y explicará su uso correcto.

En los ensayos clínicos pediátricos de vacunas, por lo general, el equipo básico necesario para poder desarrollar este tipo de estudios es el siguiente: - disponibilidad de una nevera y un congelador de -20 grados centígrados, única y específicamente dedicados a investigación, convenientemente etiquetados y, si

es posible, con llave para poder cerrarlos; - termómetros de monitorización continua de temperatura, digitales, con posibilidad de descarga de temperaturas, para cada uno de los aparatos que requiera control de temperatura. Estos termómetros deben estar calibrados y el resultado de la calibración debe estar archivada correspondientemente; - centrifuga, también calibrada y con certificado de calibración, para centrifugar y decantar los sueros correspondientes a las muestras de sangre solicitados en los estudios. El promotor es responsable de asegurar al investigador las herramientas necesarias para el estudio, en caso de que el investigador no disponga de ellas. El promotor provee al investigador del equipo necesario, que se cede de forma temporal durante la duración del estudio. Habitualmente, suele ser la CRO la encargada de la compra y traslado al centro del material.

*En **atención primaria**, la figura del farmacéutico la puede asumir cada farmacéutico de primaria correspondiente al área de salud del centro. Esta función habitualmente no es necesaria, pero es fundamental haber realizado las gestiones correspondientes con el promotor y haber llegado a un acuerdo con él. En atención primaria, las vacunas pueden ser adecuadamente recepcionadas, cumpliendo todos los requisitos necesarios de cadena de frío, directamente en el centro de salud por cada equipo investigador. Es fundamental el adiestramiento de cada equipo de investigación, en cada centro de salud, en los procedimientos de recepción, mantenimiento y monitorización de las vacunas pertenecientes a los estudios. Los centros de salud disponen de generadores de luz que se conectan cuando por algún motivo hay un fallo eléctrico. Cada centro dispone de enchufes conectados a dicho generador, que deben ser localizados y deben emplearse para el suministro de energía de las neveras y congeladores, con el fin de que, si hay un fallo de corriente eléctrica, sigan siendo alimentados con la corriente del generador.*

- Obtención del consentimiento informado. Antes del inicio del ensayo, el investigador deberá tener el dictamen favorable por escrito del CEIC del documento de consentimiento informado y de cualquier otra información escrita que se entregue a los sujetos. En ningún caso el investigador o el personal del ensayo deberán coaccionar o influir indebidamente al sujeto para que participe o continúe su participación en un ensayo. El investigador o una persona designada por él, deberá informar de forma completa al sujeto o, si el sujeto es incapaz de proporcionar el consentimiento informado, a su representante legal, de todos los aspectos pertinentes del ensayo, incluyendo la información escrita y el dictamen favorable del CEIC.

El investigador se debe asegurar de que, antes de su participación en el ensayo, el sujeto o el representante legal del sujeto reciba 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.

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.

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.

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 y deberá recibir el dictamen favorable del CEIC antes de su utilización.

En atención primaria, el mayor contacto con el paciente pediátrico y con sus padres/tutores supone una fortaleza en el acto de información y firma del consentimiento informado. El investigador debe haber leído el protocolo del estudio y conocer tanto los objetivos como los procedimientos del estudio a realizar. Debe leer y comprender el consentimiento informado para ser capaz de informar correctamente a los padres/tutores del participante. El sentido común debe imperar en el investigador a la hora de aceptar la participación en un estudio ya que, si el investigador no está convencido del protocolo del estudio, raramente podrá transmitir al participante la seguridad y el convencimiento necesario para que participe.

- 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.

En la actualidad, prácticamente la totalidad de las herramientas de aleatorización de pacientes se realizan de manera informática, a través de programas diseñados y destinados a ese propósito. Es fundamental, por tanto, para cada investigador, disponer de conexión a internet en su lugar de trabajo. Cada herramienta de aleatorización puede ser diferente y será proporcionada por el promotor. Tanto el promotor como la CRO contratada tienen la obligación de formar al investigador en el manejo de la herramienta de aleatorización.

- Registros e informes de seguimiento y de seguridad. 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. Ante la solicitud del monitor, auditor, CEIC o autoridad sanitaria, el investigador/institución deberá ser capaz de tener disponibles todos los archivos relacionados con el ensayo. Así mismo, presentará al CEIC un resumen escrito de la situación del ensayo, anualmente, o con mayor frecuencia si así se le requiere. Se deberá informar inmediatamente al promotor de todos los acontecimientos adversos. La notificación inmediata deberá ir seguida de puntuales informes escritos detallados.

Es necesario disponer de un espacio físico en el que se puedan guardar todos los documentos correspondientes al ensayo clínico. Es preferible que este espacio disponga de llave para evitar que los documentos estén expuestos a la consulta de personas no pertenecientes al ensayo clínico. Si se participa en más de un ensayo, es necesario disponer de espacio para poder clasificar en diferentes lugares los diferentes estudios, a fin de evitar confusiones a la hora de clasificar los documentos que se vayan aportando a lo largo del estudio. La información correspondiente a cada estudio requiere, una vez finalizado, ser conservada durante un periodo de 10-20 años. Por tanto, se debe asegurar un espacio, en el mismo centro o en un lugar de depósito seguro, en el que almacenar toda la documentación durante el tiempo exigido, dado que puede solicitarse en caso de que, tanto en forma de auditoría interna por el promotor, como auditoría externa por parte de agencias reguladoras, fuera exigida.

3.3.- CARACTERÍSTICAS Y FUNCIONES DEL PERSONAL DE ENFERMERÍA.

La labor de enfermería en ensayos clínicos pediátricos de vacunas engloba tareas que están poco definidas, pero que resultan fundamentales en su correcto desarrollo. Del mismo modo que el resto del equipo investigador debe estar correctamente formada y velar por el cumplimiento de la BPC.

Como comentábamos al principio, el “binomio” establecido entre enfermería y pediatría a través de la revisión del niño sano implementada desde hace años en atención primaria es la garantía de que la misma coordinación mostrada en esta labor preventiva se establezca en el trabajo de investigación. La coordinación exige que la comunicación y la relación interprofesional sean estrechas y exista un alto grado de colaboración entre los miembros del equipo investigador.

Del mismo modo que el investigador principal, la enfermera de ensayos clínicos debe recibir formación específica periódicamente y, específicamente en cada ensayo, para desempeñar dicho cargo de responsabilidad.

La enfermera instruida en la materia controla, aunque no ejecuta, tanto el adecuado procedimiento de obtención del consentimiento informado por parte del investigador como la adherencia al protocolo y sus posibles modificaciones futuras, con el objetivo de evitar desviaciones de este. También abarca actividades como la supervisión del manejo y de la conservación de la cadena de frío de las vacunas del estudio; la correcta manipulación, conservación y envío de las muestras biológicas; el control de los materiales fungibles y otros dispositivos destinados a la realización del ensayo clínico.

Con el fin de garantizar el correcto desarrollo del proceso de investigación, la enfermera tendrá muy presente las cuestiones éticas relacionadas con la metodología, así como las nociones de beneficencia/no maleficencia y autonomía. Deberá por tanto disponer del certificado de BPC y actualizarlo en el periodo de 3-5 años, o cuando el promotor considera necesario para la participación en el estudio.

El trabajo de enfermería en un ensayo clínico podría dividirse en 2 grandes bloques: Aspectos relacionados con la gestión y coordinación del estudio y Técnicas y procedimientos de enfermería, propiamente dichos.

Sus atribuciones fundamentales, en general, son las siguientes:

a) Aspectos relacionados con el desarrollo, la gestión y coordinación del estudio.

- El personal de enfermería debe facilitar la documentación requerida (currículum vitae, certificados de BPC, etc.) al promotor para ser presentada al CIEC.
- Debe conocer tanto los objetivos del estudio como los procedimientos necesarios a realizar y debe consultar todas las dudas que le puedan surgir con respecto al protocolo.
- Puede colaborar en el cribado de los posibles participantes en el estudio, facilitando la tarea de seleccionar los sujetos susceptibles de ser incluidos. Por su cercanía a las familias, su papel es fundamental a la hora de valorar la situación psicosocial específica de cada individuo, así como la capacidad de adhesión al estudio o la disponibilidad para asistir a las visitas programadas.
- Puede supervisar la correcta cumplimentación del consentimiento informado e incluso anticipar información y resolver dudas que puedan surgir sobre el estudio. No puede solicitar la firma del consentimiento informado, siendo esta tarea competencia del investigador principal o subinvestigador.
- Puede, junto con el investigador principal, revisar los criterios de inclusión y exclusión al estudio, previa a la aleatorización de sujeto.
- Debe cumplir de forma estricta los requisitos del protocolo, realizando todos los procedimientos pertinentes en cada visita y vigilando que estas se lleven a cabo dentro del periodo de ventana predeterminado.
- Comprobar que el paciente dispone de una tarjeta identificativa donde figure el nombre del estudio, el teléfono de contacto y el personal responsable, con la finalidad de que el paciente y los profesionales sanitarios que le atienden tengan acceso al equipo investigador.
- Gestionar visitas presenciales y contactos telefónicos de seguimiento según corresponda.
- Familiarizarse con la historia clínica de cada paciente (antecedentes personales y enfermedad actual).
- Observar y reportar efectos adversos de cualquier etiología.
- Registrar hospitalizaciones, intervenciones quirúrgicas y notificar variables de resultado.

b) Técnicas y procedimientos de enfermería, propiamente dichos.

- Conservación y mantenimiento de las vacunas. Recepción y registro de las vacunas recibidas, etiquetado y almacenamiento, siguiendo el protocolo y las normas específicas de conservación de cadena del frío.

- Control de las temperaturas a través de monitorización continua o en registro manual si así lo dicta el protocolo, siguiendo las especificaciones del mismo.
- Administración de la vacuna según protocolo bajo la supervisión del investigador principal o, en su defecto, del sub-investigador, registrando y monitorizando la implementación de la vacuna correspondiente a cada paciente en cada visita.
- Según el protocolo o el criterio del investigador principal se practicarán los procedimientos pertinentes: toma de constantes vitales, medición de parámetros antropométricos, realización de cuestionarios y extracción de muestras biológicas.
- Obtener, procesar, conservar, empaquetar y enviar las muestras, regidos por las normas de buenas prácticas clínicas.

Estas tareas se realizan dentro de un marco de cooperación entre los miembros del equipo de investigación. Las tareas delegadas en enfermería, y sobre cualquier miembro del equipo investigador, tienen que estar adecuadamente reflejadas en el formulario específico dedicado a esta cuestión y debe estar firmado y fechado por parte del investigador principal.

3.4.- CARACTERÍSTICAS Y FUNCIONES DEL PERSONAL DE APOYO.

El equipo investigador puede disponer de diferentes personas que formen parte del personal de apoyo. Las tareas administrativas de los estudios suponen una alta carga añadida a la tarea del reclutamiento y desarrollo del estudio, por lo que, si existe la posibilidad, se puede contar con personal que, cumpliendo los requerimientos necesarios para participar en un ensayo clínico, tengan asignada esta tarea administrativa.

Las personas incluidas en el equipo investigador para gestionar la introducción de datos en las plataformas correspondientes deben estar entrenadas para esta labor, cumpliendo previamente los requisitos necesarios, como la formación en BPC, y deben tener acceso a la historia clínica del paciente y, por tanto, deben firmar y comprometerse a un compromiso de confidencialidad. Así mismo, deben contar con la autorización del investigador principal, quien delega y asume la responsabilidad de los datos reportados.

4.- ESTRUCTURA Y FUNCIONES DE UNA CRO (Clinical Research Organization).

Una **organización de investigación por contrato (CRO)** es una organización que proporciona asistencia a las industrias farmacéuticas en forma de servicios de búsqueda externalizados de acuerdo con un contrato. Una CRO puede proporcionar servicios tales como desarrollo biofarmacéutico, desarrollo de ensayos biológicos, administración de ensayos clínicos y farmacovigilancia. Muchas CROs específicamente proporcionan respaldo para los estudios y ensayos clínicos de fármacos. Las CROs varían de grandes organizaciones internacionales de servicio completo a pequeños grupos en nichos especializados. Las CROs que se especializan en servicios de ensayos clínicos pueden ofrecer a sus clientes la pericia para trasladar un fármaco nuevo desde su concepción a la aprobación de comercialización de la FDA/EMA, sin que el patrocinador del fármaco tenga que disponer de un personal para estos servicios.

La CRO es responsable de la planificación, configuración y ejecución y gestión del día a día del ensayo clínico. El manejo y la supervisión de la parte técnica (recopilación de datos y pruebas médicas) constituyen una parte importante de sus tareas. Es importante tener en cuenta que el cumplimiento clínico de las pautas de la agencia reguladora es crucial, y adherirse a los estándares de Buenas Prácticas Clínicas (GCP), ya que actúa como el eje central del ensayo, conectando al patrocinador con otras partes interesadas, como las agencias reguladoras, comités de ética, investigadores, entidades, etc.

El promotor puede transferir alguna o todas las obligaciones y funciones relacionadas con el ensayo a una CRO, pero la última responsabilidad sobre la calidad e integridad de los datos del ensayo siempre recae sobre él mismo. El promotor deberá especificar por escrito cualquier obligación o función relacionada con el ensayo que sea transferida y asumida por una CRO. La CRO deberá implementar la garantía y el control de calidad y asume las obligaciones y funciones relacionadas con el ensayo de un promotor.

Las CROs disponen de especialistas en **monitorización de ensayos clínicos, denominados CRA**. Estos monitores o CRAs, según el **Real Decreto 1090/2015**, se definen como el *“profesional capacitado con la necesaria competencia clínica, elegido por el promotor, que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal, cuando éstos no concurren en la misma persona. En ningún caso el monitor debe formar parte del equipo investigador”*.

El monitor debe conocer todos los aspectos del ensayo clínico y asegurarse de que cada uno de los centros participantes actúe según las directrices marcadas en el protocolo y

según las BPC. La Guía de Buena Práctica Clínica, además, establece respecto a la figura del monitor la necesidad de realizar una monitorización de los ensayos clínicos. En ella se define como: “acto de vigilar el desarrollo de un ensayo clínico y de garantizar que se realiza, archiva y publica de acuerdo con el protocolo, los procedimientos normalizados de trabajo (PNT), las guías de la buena práctica clínica, así como a la normativa vigente”.

El monitor debe tener **conocimiento científico o clínico** por lo que habitualmente las personas que ejercen este papel suelen ser licenciados o diplomados en **Ciencias de la Salud**. Así mismo debe disponer también de formación en Farmacovigilancia y notificación de reacciones adversas. Farmacología. Protocolos y procedimientos. Herramientas de gestión. Procedimientos Normalizados de Trabajo y Cuaderno de recogida de datos (en papel o electrónico).

Es requisito de las Normas de Buena Práctica Clínica que la **cualificación del monitor** esté documentada. Tanto el curriculum vitae como los llamados registros de formación deben estar actualizados. Por lo tanto, en éstos deberán constar todos los cursos y actividades de formación, sus fechas junto con los certificados acreditativos correspondientes.

Según el Real Decreto 1090/2015, las responsabilidades del monitor son las siguientes:

a) **Trabajar de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo del promotor, visitar al investigador antes, durante y después del ensayo, en función del tipo de estudio, para comprobar el cumplimiento del protocolo, garantizar que los datos son registrados de forma correcta y completa, así como asegurarse de que se ha obtenido el consentimiento informado de todos los sujetos antes de su inclusión en el ensayo.**

b) Cerciorarse de que los **investigadores** y el **centro** donde se realizará la investigación son **adecuados** para este propósito durante el periodo de realización del ensayo.

c) Asegurarse de que tanto el **investigador principal** como sus **colaboradores** han sido **informados** adecuadamente y garantizar en todo momento una **comunicación rápida** entre investigador y promotor, especialmente en materia de supervisión de la seguridad del ensayo.

d) Verificar que el **investigador** cumple el **protocolo** y todas sus modificaciones aprobadas.

e) Comprobar que el **almacenamiento, distribución, devolución y documentación** de los **medicamentos** en investigación es seguro y **adecuado**.

f) Remitir al promotor **informes de las visitas de monitorización** y de todos los contactos relevantes con el investigador.

4.- DOCUMENTACIÓN FUNDAMENTAL DE UN ENSAYO CLÍNICO Y CUSTODIA DE LOS DATOS E INFORMACIÓN.

4.1.- CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD)

Los ensayos clínicos en vacunas generan una importante cantidad de datos que deben ser introducidos en las plataformas informáticas desarrolladas por cada promotor. Estos datos son extraídos de la historia clínica del paciente y deben ser reportados en el menor tiempo posible a las plataformas de recogida de datos para que puedan ser posteriormente analizados por el promotor para evaluar tanto los procedimientos realizados como la seguridad de estos.

Es responsabilidad y obligación del investigador principal el asegurarse de que los datos reportados en la historia clínica son volcados en el menor tiempo posible (habitualmente 24-48 horas tras el procedimiento) a la plataforma del estudio. La CRO encargada del seguimiento de los datos se ocupará de validarlos, una vez introducidos.

Cuando haya una discrepancia, el CRA comunicará al investigador principal la existencia de una consulta o “query”. Estas discrepancias deben ser resueltas lo antes posible para asegurar el adecuado flujo de información en el seguimiento del ensayo clínico.

4.2.- CONSENTIMIENTO INFORMADO

El consentimiento informado es el 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.

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

- a) Que el ensayo representa una investigación.
- b) El propósito del ensayo.
- c) Los tratamientos del ensayo y la probabilidad de asignación aleatoria para cada tratamiento.
- d) Los procedimientos a seguir en el ensayo, incluyendo todos los procedimientos invasivos.
- e) Las responsabilidades del sujeto.
- f) Aquellos aspectos del ensayo que son experimentales.
- g) Los riesgos o inconveniencias razonablemente previsibles para el sujeto y, en su caso, para el embrión, feto o lactante.
- h) Los beneficios razonablemente esperados. Se deberá informar claramente al sujeto en aquellos casos en que no se pretende ningún beneficio clínico específico para él.
- i) Los procedimientos o tratamientos alternativos disponibles para el sujeto y sus posibles beneficios y riesgos más importantes.
- j) La indemnización y/o tratamiento disponible para el sujeto en caso de cualquier perjuicio relacionado con el ensayo.
- k) El prorrateo previsto de pago, si lo hay, al sujeto por su participación en el ensayo.
- l) Los gastos 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 hubiese tenido derecho de otro modo.
- n) Que los monitores, auditores, CEIC, y las autoridades competentes tendrán acceso directo a la historia clínica original del sujeto para la verificación de los procedimientos y/o datos del ensayo clínico, sin violar la confidencialidad del sujeto, dentro de lo permitido por la 21 normativa pertinente y que, al firmar el consentimiento informado, el sujeto o su representante legal están autorizando el acceso a estos datos.
- o) Que los registros que identifican al sujeto serán confidenciales y, según lo permitido por las leyes y/o regulaciones pertinentes, no estarán a disposición pública. Si se publican los resultados del ensayo, la identidad del sujeto será confidencial.
- p) Que se informará al sujeto o al representante legal del sujeto en todo momento si se dispone de nueva información que pueda modificar su decisión de continuar en el ensayo.
- q) Las personas de contacto para obtener información adicional del ensayo y de los derechos de los sujetos participantes, y con quien contactar en caso de lesiones relacionadas con el mismo.

- r) Las circunstancias y/o razones 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.

5.- MANEJO DE LOS FÁRMACOS A ESTUDIO. UNIDAD DE FARMACIA/RECEPCIÓN EN CENTROS.

La gestión del medicamento en investigación debe realizarse en una unidad de farmacia o, si se requiere, puede realizarse en el correspondiente centro del estudio (p.e. centro de salud) siempre que se pueda asegurar la recepción, conservación de los medicamentos en investigación en un área específica, identificada, separada físicamente y diferenciada de la medicación convencional.

Debe existir un circuito diferenciado para el medicamento en investigación en una unidad funcional y física que englobe todas las actividades relacionadas con los ensayos clínicos.

De acuerdo con las BPC, es responsabilidad del Investigador Principal, o de en quien este delegue, llevar un registro de la contabilidad y existencias de los medicamentos en investigación.

El personal encargado del ensayo clínico debe ser especializado y haber sido adecuadamente adiestrado en el manejo de los fármacos, disponiendo de procedimientos normalizados de trabajo que engloben toda la actividad relacionada con la gestión de los medicamentos en investigación.

Recepción del fármaco del estudio.

- Se debe establecer un horario de entrega, el lugar donde el transportista entrega la mercancía y qué personal va a ser el encargado de la recepción y sus responsabilidades.
- Se comprobará la integridad física de las muestras y las condiciones de conservación durante el transporte (comprobación del dispositivo de registro de temperatura durante el transporte, como norma general se leerá para comprobar que la temperatura ha sido correcta. El Temp Tale es un tipo de dispositivo que va registrando la Tª, de manera continua. Hay que pararlos apretando un botón para detener el registro en el momento de la recepción. En ese momento aparece un "OK" o una "alarma" si ha habido una desviación.

Algunos tienen un USB que permite descargar e imprimir la gráfica de temperatura durante el transporte. En el caso de que haya sufrido una desviación de temperatura se pondrá la medicación en cuarentena y se contactará con el monitor del estudio.

- Se comprobará el contenido del envío cotejándolo con el albarán: descripción de las muestras, dosis, nº de envases, lotes, caducidades y nº de kit de medicación si procede.
- Acuse de Recibo Una vez verificado el envío y habiendo firmado y fechado el albarán debe confirmarse la recepción habitualmente a través de una página web (IWRS).

Almacenamiento del fármaco: Según las condiciones de almacenamiento requeridas necesitaremos:

- Zona de almacenamiento a Temperatura ambiente: 15-25°C.
- Neveras: 2-8°C.
- Congelador: Normalmente de (-20°C)-(-25°C), aunque en algunos casos se requieren congeladores de -70°C.

Este almacenamiento es facilitado en la mayoría de las ocasiones por el promotor. En caso de disponer de material de almacenamiento en el lugar físico del ensayo, cada uno de los elementos debe estar adecuadamente calibrado y validado, y se debe disponer del certificado de calibración.

Preparación de la medicación.

Al incluir a un paciente en su primera visita, habitualmente se realiza una randomización, aleatorizando al paciente, si procede, de acuerdo con las normas establecidas en el protocolo del estudio y mediante la herramienta proporcionada por el promotor.

Se debe documentar el resultado de la aleatorización, anotando la fecha, la rama de tratamiento asignada, el nº de aleatorización del paciente y el/los nº de tratamiento, si procede, o bien, archivar el documento donde consten dichos datos si se recibe por email.

Se debe disponer de una hoja de preparación que debe registrar los datos solicitados por el promotor. Como mínimo, serán necesarios: nombre de la persona que realiza la preparación, fecha de esta y dosis y cantidades utilizadas, así como lotes y caducidades y, si procede, números de kit. En muchos ensayos se exige también la hora de preparación.

Destrucción o devolución de las muestras en investigación.

Las devoluciones se realizan normalmente a través de un mensajero que retira el paquete preparado y lo transporta a una dirección indicada por el promotor. El horario y sitio de recogida de dichos paquetes serán estipulados según los procedimientos de centro de investigación.

El monitor realizará la contabilidad de los fármacos, completará el formulario de devolución, como mínimo debe contener los datos de identificación del ensayo, muestras, lote, caducidad y cantidad a devolver.

En el centro de investigación, la persona responsable revisará y comprobará dicho formulario. El monitor preparará el paquete para la devolución, indicando la dirección a la cual va destinada. Cuando el mensajero recoge el paquete debe entregar un albarán de recogida con los datos de la empresa que realizará el transporte, algunas de estas empresas solicitan certificados de peligrosidad u otros, en tal caso el monitor debe rellenar dichos certificados y adjuntarlos al paquete.

Los impresos quedarán archivados en un lugar designado para ello o en la carpeta del ensayo clínico, según procedimientos del centro.

Si los fármacos deben ser destruidos, este proceso se realizará según el plan de gestión de residuos del centro. Dependiendo del tipo de muestra de ensayo clínico se gestionará su destrucción de una forma u otra atendiendo a este plan, depositándolo en los contenedores adecuados, que suelen estar identificados por diferentes colores, formas y bolsas.

6.- ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Durante la investigación clínica previa a la aprobación de una nueva vacuna, o de una nueva indicación, se deberá considerar como reacción adversa cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada relacionada con el medicamento a cualquier dosis. La expresión “respuesta a una vacuna” significa que existe una posibilidad razonable de que exista una relación causal entre el acontecimiento adverso y la vacuna, es decir, que no se puede excluir dicha relación.

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Buena práctica clínica.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).
3. Bonhoeffer J, Imoukhuede E, Aldrovandic G, Bachtiar NS, Chan ES, Chang S, et al. Brighton Collaboration Clinical Trial Protocol Working Group. Template protocol for clinical trials investigating vaccines—Focus on safety elements. *Vaccine*. 2013;31:5602-20.
4. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Ética en la investigación.
5. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación y Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio De Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Dirección General de Biodiversidad y Calidad Ambiental. Ministerio para la Transición Ecológica. Programa de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Laboratorio Noviembre 2018 (Ampliación del alcance del programa de cumplimiento de BPL).
6. Egger GF, Herold R, Rodriguez A, Manent N, Sweeney F, Saint RA. European Union Clinical Trials Register: on the way to more transparency of clinical trial data. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013;6:457-9.
7. Encouraging Vaccine Innovation, § 3093 of the 21st Century Cures Act (Dec. 13, 2016).
8. Encouraging Vaccine Innovation: Promoting the Development of Vaccines that Minimize the Burden of Infectious Diseases in the 21st Century. Report to Congress. December 2017.
9. European Commission. Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines "The rules governing medicinal products in the European Union" EudraLex - Volume 4.
10. European Medicines Agency. Guideline on clinical evaluation of new vaccines EMEA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1, 2018.
11. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine *JAMA*. 1992;268:2420-5.
12. Giaquinto C, Rocchi F. Registration of Vaccines, Safety Follow-Up, and Pediatric Investigation. Plan. En: T. Vesikari, P. Van Damme (eds.), *Pediatric Vaccines and Vaccinations*. Springer International Publishing AG 2017. p 251-7.
13. Goetz K, Pfeleiderer M, Schneider C. First-in-human clinical trials with vaccines—what regulators want. *Nat Biotechnol*. 2010;28: 910-6.
14. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Br Med J*. 2008;336:924-6.

15. Harrington L, Van Damme P, Vandermeulen C, Mali S. Recruitment barriers for prophylactic vaccine trials: A study in Belgium. *Vaccine*. 2017;35(48 Pt B):6598-603.
16. James M, Robinson, PE. Vaccine Production: Main Steps and Considerations. En: Bloom B and Lambert P. *The Vaccine Book*. Chapter 5. 2.ª ed. 2016 Elsevier Inc. p 77-96.
17. Karlberg J, Speers M. Revisión de ensayos clínicos: una guía para el Comité de Ética. Hong Kong, RP de China, ed Karlberg, Johan Petter Einar, 2010.
18. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Gutiérrez-Castrellón P, Angeles-Llerenas A, Hernández-Garduño A, Viramontes JL. Ensayos clínicos aleatorizados: métodos de aleatorización, análisis, variantes, consideraciones éticas y regulación *Salud Publica Mex*. 2004;46:559-84.
19. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España. Versión 11, de 10 de diciembre de 2019.
20. Mitchell V, Philipose N. *The Children's Vaccine Initiative: Achieving the Vision*. Committee on the Children's Vaccine Initiative: Planning Alternative Strategies, Institute of Medicine. Sanford, Editors; Washington, D.C. 1993.
21. Molina Arias M, Ochoa Sangrador C. Ensayo clínico (I). Definición. Tipos. Estudios cuasiexperimentales. *Evid Pediatr*. 2014;10:52.
22. Myron M Levine, Wilbur H. Chen. How are Vaccines Assessed in Clinical Trials?. En: Bloom B and Lambert P. *The Vaccine Book*. Chapter 6. 2.ª ed. 2016 Elsevier Inc. p 97-119.
23. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE 2004; 33: 5429-5443 (BOE de 7 de febrero).
24. Reglamento (UE) N.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Diario Oficial de la Unión Europea L 158/1- L 158/74.
25. Rolling K, Hayney M. The vaccine development process. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2016;56:687-9.
26. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg WHR. *Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM*. Churchill Livingstone, 2000.
27. Shimabukuro TT, Nguyen M, Martin D, DeStefano F. Safety monitoring in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine*. 2015;33:4398-405.
28. Singh K, Mehta S. The clinical development process for a novel preventive vaccine: An overview. *J Postgrad Med*. 2016;62:4-11.
29. Straus SE, Glasziou P, Richardson WS, Haynes RB. *Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach It*. Churchill Livingstone, 2010. p 1.

30. World Health Organization. Expert Committee on Biological Standardization. Sixty-seventh report. Annex 1. WHO guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. WHO Technical Report Series, N.º 924, 2016.
31. World Health Organization. Expert Committee on Biological Standardization. Sixty-seventh report. Annex 9. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. WHO Technical Report Series, N.º 1004, 2017.
32. World Health Organization. Expert Committee on Biological Standardization. Sixty-seventh report. Human challenge trials for vaccine development: regulatory considerations. WHO Technical Report Series, N.º 1004, 2017.
33. World Health Organization. WHO's vision and mission in immunization and vaccines 2015-2030.

