

**Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de
ensayos clínicos con medicamentos de uso humano a
partir del 1 de mayo de 2004**

(versión nº6, Mayo de 2008)

CORREO ELECTRÓNICO

aecaem@agemed.es

P. EMPRESARIAL LAS MERCEDES
C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID
TEL: 91 8225215
FAX: 91 8225161



INDICE

1.	Introducción	5
2.	Estudios que deben obtener autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como ensayo clínico con medicamentos.....	6
3.	Estudios que deben considerarse como estudios post-autorización de medicamentos (EPA) de tipo observacional	6
4.	El promotor de un ensayo clínico	7
5.	El representante legal del promotor de un ensayo clínico	7
6.	El solicitante de un ensayo clínico.....	7
7.	Identificación de un ensayo clínico con medicamentos.....	7
8.	Tipos de solicitudes de EC que pueden presentarse a la AEMPS	8
9.	Presentación de solicitudes referentes a un ensayo clínico con medicamentos de uso humano en la AEMPS.....	11
10.	Solicitud de autorización de un ensayo clínico con medicamentos de uso humano por la AEMPS	12
9.1.	Ensayos clínicos con medicamentos en los que se utilice además un producto sanitario	22
9.2.	Ensayos clínicos con Organismos Modificados Genéticamente.....	24
11.	El Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica.....	25
12.	Solicitud de autorización de ensayo clínico con medicamentos dirigida al CEIC	25
13.	Modificaciones a un ensayo clínico solicitadas durante el proceso de evaluación por la AEMPS o por el CEIC.....	28
14.	Procedimiento de autorización de un ensayo clínico.....	28
15.	Solicitud de autorización de modificaciones relevantes en un ensayo clínico autorizado.....	29
16.	Procedimiento de autorización por la AEMPS de una modificación relevante en un ensayo clínico autorizado.....	30
17.	Modificaciones NO RELEVANTES en un ensayo clínico	31
18.	Obtención del dictamen único en la evaluación de nuevos protocolos o modificaciones relevantes de ensayos clínicos multicéntricos por los CEICs	31
19.	Notificación de la paralización o finalización del ensayo clínico	31
20.	Modificaciones relevantes a ensayos clínicos autorizados según el RD 223/2004 cuando el dictamen inicial del ensayo por el CEIC se hubiera otorgado según el RD 561/93	31
21.	Puntos de contacto referentes a ensayos clínicos en las Comunidades Autónomas	32
22.	Comités Éticos de Investigación Clínica acreditados en España.....	32
23.	¿Qué es EudraCT?	32
24.	Ensayos clínicos en población pediátrica	34
25.	Notificación expeditiva de reacciones adversas graves e inesperadas en un EC.....	34
26.	Notificación expeditiva de RAGI en un EC a la AEMPS	35



25.1. Notificación de RAGI ocurridas fuera de España	35
25.2 Notificación de RAGI ocurridas en España	36
25. 2.1. RAGI asociadas a medicamentos en investigación no autorizados en España y RAGI asociadas a medicamentos en investigación autorizados en España utilizados en indicaciones no autorizadas	36
25. 2.2. RAGI asociadas a medicamentos en investigación autorizados en España utilizados en las indicaciones autorizadas	37
27. Notificación expeditiva de reacciones adversas graves e inesperadas en un EC a los CEIC y CCAA	37
28. Delegación por el promotor de las tareas de la notificación de reacciones adversas a terceros.....	37
29. Distribución de los medicamentos en investigación.....	38
30. Utilización en el ensayo clínico de medicación comercializada obtenida por los cauces habituales del Sistema Nacional de Salud.....	38
31. Suscripción de una póliza de seguro en un ensayo clínico con medicamentos	38
32. Tomador de la póliza de seguro.....	38
33. Responsabilidad civil del promotor del ensayo clínico en caso de daños reclamados por los participantes	38
34. Cumplimiento de normas de Buena Práctica Clínica (BPC) en los ensayos clínicos promovidos por investigadores o centros sanitarios.....	39
35. Reiteración de una solicitud de ensayo clínico con medicamentos a la AEMPS o al CEIC después de un dictamen desfavorable o de que la autorización haya sido denegada	39
Anexo I ¿ES UN ENSAYO CLINICO CON MEDICAMENTOS?.....	40
Anexo II Estructura estándar de un protocolo de ensayos clínicos con medicamentos.....	43
Anexo III Interpretación de los requisitos que debe cumplir el archivo maestro de un ensayo clínico con promotor investigador.....	48
Anexos A1 y A1B Carta de acompañamiento de una solicitud inicial y anexo en caso de utilizarse en el EC algún medicamento no autorizado y registrado en España	51
Anexo A2 Carta de acompañamiento de una solicitud referente a un EC en trámite	52
Anexo A3 Carta de acompañamiento referente a un ensayo autorizado.....	53
Anexo A4 Carta de acompañamiento: Notificación de RAGI asociadas a un medicamento en investigación autorizado en la UE	54
Anexo A5 Carta de acompañamiento: Notificación de RAGI asociadas a un medicamento en investigación no autorizado en la UE	55
Anexo B Firma del protocolo por el investigador.....	56
Anexo C Direcciones de las Audiencias provinciales donde se encuentra el Ministerio Fiscal.....	57
Anexo D Formulario de notificación de reacción adversa grave e inesperada ocurrida en España.....	58
Anexo 1B Formulario de conformidad de la dirección del centro a la fabricación por el	



Servicio de Farmacia	59
Anexo 1C Formulario de solicitud de modificación relevante	60
Anexo 1D Formulario de declaración de final de ensayo clínico	61
Anexo 2 Criterios y procedimientos para la obtención del dictamen único en la evaluación de protocolos de ensayos clínicos multicéntricos por los CEIC.....	62



1. Introducción

La norma básica que regula los ensayos clínicos en España es la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. <http://www.agemed.es/actividad/legislacion/espana/general.htm> En ella, el título III es específico sobre ensayos clínicos con medicamentos. Las tasas se establecen en el título X, y el capítulo II fija las infracciones y sanciones.

La normativa comunitaria se traspone mediante el Real Decreto 223/2004, <http://www.agemed.es/actividad/legislacion/espana/ensayos.htm> de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, y la ORDEN SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano. <http://www.agemed.es/actividad/legislacion/espana/ensayos.htm>

Algunos de los artículos del Real Decreto 223/2004, remiten a las “Instrucciones para la realización de ensayos clínicos” o a las directrices de la Comisión Europea, que incluyen las guías detalladas sobre el formato de solicitud y documentación referente a las solicitudes de autorización de ensayos clínicos por las autoridades competentes y de dictamen sobre ensayos clínicos con medicamentos dirigidas a un comité ético, y la guía detallada sobre la recogida, verificación y presentación de las notificaciones de reacciones adversas ocurridas en ensayos clínicos con medicamentos de uso humano. **Todas las Directivas y guías de desarrollo europeas en materia de ensayos clínicos están incluidas en el volumen 10 – Ensayos clínicos de la normativa europea sobre medicamentos Eudralex que recopila toda la legislación europea sobre ensayos clínicos** <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev10.htm> . Aunque estas directrices deberán ser publicadas por el Ministerio de Sanidad mediante una orden ministerial para incorporarlas al ordenamiento jurídico nacional, su aplicación es efectiva desde el 1 de mayo de 2004.

Este documento aclara la forma de proceder, mientras no estén disponibles las instrucciones anteriormente mencionadas y se irá actualizando cuando se considere necesario.

En los ensayos clínicos autorizados de conformidad con el Real Decreto 561/93 sigue siendo de aplicación dicho Real Decreto. Sin embargo, se requiere que el formato de la documentación a presentar se ajuste a lo previsto en la normativa vigente, sin ser necesario el nº EudraCT.

Los cambios más importantes respecto a la versión 5 de diciembre 2007 se refieren a los siguientes aspectos:

1. Se recomienda la presentación de solicitudes electrónicas para los ensayos clínicos.
2. Se clasifican los tipos de solicitud referentes a ensayos clínicos (apartado 8).
3. Se define una carta de acompañamiento específica para las notificaciones de reacciones adversas graves e inesperadas y se aclara el procedimiento a seguir cuando la notificación se presente en soporte digital (apartado 9).



2. Estudios que deben obtener autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como ensayo clínico con medicamentos

Todos aquellos estudios que cumplen con los criterios de ensayo clínico indicados en el algoritmo que consta en el Anexo I, deberán obtener la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios con carácter previo a su realización.

Por tanto, todos aquellos estudios en que se asigne a los pacientes de forma aleatoria a recibir un determinado medicamento, tienen la consideración de ensayos clínicos con medicamentos. El hecho de que en un ensayo todos los medicamentos se utilicen de acuerdo con las condiciones de uso autorizadas o habituales, o que alguno de los tratamientos que se comparan no sea un medicamento (ej. Cirugía versus medicamentos, o medicamentos versus productos sanitarios) no exime de la autorización de la Agencia.

En caso de duda entre Estudio post-autorización observacional (en adelante EPA) y Ensayo Clínico (en adelante EC) deberá consultarse a la AEMPS (farmacoepi@agemed.es) ver también apartado 3.

Cuando se trate de un estudio de seguimiento a largo plazo de la seguridad o eficacia de un medicamento en el que los participantes hubieran finalizado el tratamiento en un ensayo clínico anterior autorizado por la AEMPS, antes de presentar la solicitud, se debe consultar a la AEMPS (aceaem@agemed.es) cual es la consideración que debe tener.

Un subestudio (ej. estudio farmacogenético o farmacocinético) en el que solo participan una parte de los sujetos de un ensayo clínico con medicamentos otorgando a tal efecto un segundo consentimiento informado, nunca debe ser remitido como un estudio independiente. Tanto si el estudio se describe en el protocolo del ensayo clínico general, como si consta en un protocolo independiente, el subestudio debe describirse en el apartado E.2.3 del formulario de solicitud e integrarse en la solicitud de autorización del ensayo clínico general.

3. Estudios que deben considerarse como estudios post-autorización de medicamentos (EPA) de tipo observacional

Todos aquellos estudios en los que el medicamento o los medicamentos sean los factores de exposición fundamentales a estudiar y se consideren observacionales por cumplir las siguientes características:

- Los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones de uso establecidas en la autorización del medicamento (según la ficha técnica autorizada).
- La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por un protocolo de ensayo, sino que estará determinada por la práctica médica habitual.
- La decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio.
- No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea

la habitual de la práctica clínica.

Cuando haya dudas respecto a la clasificación de un estudio como ensayo clínico o como EPA de tipo observacional, se debe remitir el protocolo del estudio o un resumen del mismo a la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEMPS por carta o por correo electrónico (farmacoeppi@aged.es), donde se les informará de la clasificación y de los pasos a seguir.

4. **El promotor de un ensayo clínico**

El promotor es la persona física o jurídica responsable de la realización del ensayo clínico en España tal como establece el Real Decreto 223/2004. Por tanto, a los efectos de la solicitud de autorización de ensayo clínico ante la AEMPS el promotor debe ser único, y es imprescindible que conste el promotor indicado en el protocolo en todos los documentos referentes al ensayo clínico. El promotor puede ser uno de los investigadores del ensayo.

5. **El representante legal del promotor de un ensayo clínico**

Cuando el promotor no esté ubicado en un Estado de la Unión Europea deberá tener un representante legal establecido en uno de los Estados Miembros de la Unión Europea.

En este caso con la solicitud del ensayo se deberá presentar copia del poder notarial o documento equivalente que acredite el nombramiento del representante legal.

El apartado “representante legal” del formulario de solicitud deberá rellenarse solo cuando el promotor del ensayo esté ubicado en un tercer país fuera de la Unión Europea.

6. **El solicitante de un ensayo clínico**

Toda solicitud de autorización de ensayo clínico presentada a la AEMPS así como toda solicitud de dictamen sobre un ensayo clínico presentada a un CEIC debe estar firmada por el promotor o por una persona o entidad autorizada por el mismo que constará en el apartado “solicitante” del formulario de solicitud. Cuando la solicitud no sea firmada por el promotor, se deberá presentar un documento en el que el promotor autorice a la persona o entidad correspondiente a firmar en su nombre. Quien conste en el apartado “solicitante” del formulario de solicitud será a todos los efectos el interlocutor con la AEMPS o los CEICs y será quien reciba los documentos oficiales relacionados con el ensayo.

La persona de contacto que se indique en el apartado solicitante será la que se contacte en relación con posibles cuestiones a aclarar sobre el ensayo.

7. **Identificación de un ensayo clínico con medicamentos**



Cada ensayo clínico se deberá identificar mediante dos códigos invariables que figurarán en toda la documentación del ensayo: el código de protocolo del promotor y el número EudraCT.

Código de protocolo del promotor: Código asignado por el promotor al ensayo. Será alfanumérico con una extensión mínima de 5 y máxima de 35 caracteres, en el que no se tendrán en cuenta las mayúsculas. Podrá incluir cualquier carácter del alfabeto internacional, excepto espacios en blanco. No incluirá la fecha o número de versión.

Número EudraCT: Con el fin de proporcionar una identificación única para los ensayos clínicos en los que participe al menos un centro ubicado en la Comunidad europea, cada ensayo deberá identificarse por un número único - el número EudraCT-, que deberá constar en todas las solicitudes de ensayo clínico que se presenten en algún Estado Miembro y se utilizará como elemento para identificar el ensayo en la documentación correspondiente (ej. en las notificaciones de reacciones adversas graves e inesperadas). El número EudraCT se otorgará de forma centralizada en <http://eudract.emea.europa.eu/> siguiendo los pasos indicados en el apartado 22 de este documento.

8. Tipos de solicitudes de EC que pueden presentarse a la AEMPS

Cualquier solicitud de ensayo clínico dirigida a la AEMPS debe tipificarse en alguna de las siguientes categorías:

01 Inicial: Corresponde a la solicitud de autorización de un nuevo EC.

02 Subsanación- Trámite: Corresponde a la respuesta a una petición de subsanación para un ensayo que se encuentra en trámite de autorización, antes de haber considerado la solicitud válida.

03 Aclaraciones sin modificación- Trámite: Corresponde a la respuesta a unas aclaraciones solicitadas después de que la solicitud se haya considerado válida, cuando ningún documento presentado con la solicitud inicial de autorización del ensayo requiere ser modificado con dicha la respuesta. Ej. Se justifica la seguridad de las dosis elegidas sin añadir nuevos datos.

23 Aclaraciones con modificación- Trámite: Corresponde a una respuesta a unas aclaraciones después de que la solicitud se haya considerado válida, que conlleva la modificación de algún documento presentado con la solicitud inicial del ensayo o el compromiso del promotor de realizar algún estudio adicional o proporcionar ciertos datos. Por ej. se modifican los criterios de selección (protocolo y formulario de solicitud inicial), se actualizan los datos preclínicos (manual del investigador), se proporcionan nuevos datos de estabilidad del medicamento (parte de calidad del IMPD), o el promotor se compromete a realizar un sub-estudio de fertilidad junto con en el ensayo clínico.

04 PDenegación sin modificación – Trámite: Corresponde a la respuesta a una propuesta de



denegación cuando ningún documento presentado con la solicitud inicial de autorización del ensayo requiere ser modificado con dicha la respuesta. Ej. Se proporciona el dictamen del CEIC o la conformidad de la dirección del centro.

24 PDenegación con modificación- Trámite: Corresponde a una respuesta a una propuesta de denegación que conlleva la modificación de algún documento presentado con la solicitud inicial del ensayo o el compromiso del promotor de realizar algún estudio adicional o proporcionar ciertos datos. Ver ejemplos en 23.

05 Dictamen CEIC - C Dirección Centro – Trámite: Se proporciona el dictamen del CEIC con o sin la conformidad de la dirección de algún centro antes de que la solicitud de autorización del ensayo se haya resuelto.

06 Dirección Centros en dictamen CEIC- Trámite: Se proporcionan conformidades de centros incluidas en el dictamen inicial del CEIC antes de que el ensayo haya sido autorizado.

07 Desistimiento-Trámite: El promotor cancela la solicitud de autorización del ensayo clínico antes de que se haya resuelto la autorización o denegación del mismo. El motivo de la cancelación podría ser que el ensayo haya finalizado de manera anticipada o se haya interrumpido en los países donde se había iniciado.

08 Modificación relevante –Trámite: Con carácter excepcional y después de que la AEMPS lo haya aceptado, se presenta una solicitud de modificación relevante mientras un ensayo clínico se encuentra en fase de evaluación. Ej. Modificación de las dosis del tratamiento debido a nuevos hallazgos de un estudio de seguridad.

08 Modificación relevante para Informar – Trámite: Sólo se presentarán como tales las modificaciones relevantes que no requieren evaluación por parte de la AEMPS en las que se modifiquen los datos de contacto del promotor, representante legal o solicitante (el promotor, representante legal o promotor no cambian).

09 Importación – Trámite: Es posible solicitar la importación de los medicamentos para el ensayo mientras éste está en trámite, pero la autorización no se emitirá hasta que el ensayo se haya autorizado.

10 Otro tipo de solicitud-Trámite: Una solicitud no contemplada en las 02 a 09, 23 ni 24 correspondientes a un ensayo en trámite de evaluación.

11 Notificación fecha Inicio- Autorizado: Notificación de la fecha de inclusión del primer participante en el ensayo en España.



12 Modificación relevante-Autorizado: Todas las modificaciones relevantes que requieran autorización por la AEMPS.

12 Modificación relevante para Informar- Autorizado: Las modificaciones solo para informar tanto a la AEMPS como al CEIC incluyen los cambios en los datos de contacto del promotor, representante legal y solicitante.

Las modificaciones relevantes solo para informar a la AEMPS incluyen:

- las referentes a incorporar nuevos centros (en este caso se presentará la solicitud de modificación relevante más el dictamen del CEIC y la conformidad de los centros que se añaden con la modificación relevante).
- cambios en los investigadores, cambios referentes al seguro y en el procedimiento de reclutamiento (en estos casos se presentará la solicitud de modificación relevante describiendo en ella los cambios aceptados por el CEIC y el dictamen del CEIC).

Las modificaciones **no relevantes** no deben remitirse ni a la AEMPS ni al CEIC.

13 Respuesta a solicitud de información – Autorizado: Cualquier respuesta a una petición de la AEMPS referente a un ensayo autorizado, ej. respuesta a una petición de subsanación o a una propuesta de denegación referentes a una modificación relevante en trámite, datos pedidos como condición para autorizar el ensayo, etc.

14 C dirección de centro en dictamen inicial CEIC- Autorizado: En ensayos multicéntricos, conformidades de la dirección de centros incluidos en el dictamen favorable inicial del CEIC que no se hubieran presentado todavía.

15 Informe sobre ensayo – Autorizado: Incluye la presentación de los siguientes informes:

- a) **ad hoc**, remitidos generalmente para notificar información importante que afecta a la seguridad del producto en investigación o de un problema relevante que surge durante la realización del ensayo. También se considerará informe ad hoc la comunicación de las recomendaciones del Comité de Monitorización de Datos referentes a la continuidad del ensayo.

Cuando la notificación se refiera a nueva información y a la adopción de medidas para preservar la seguridad de los sujetos como consecuencia de dicha información, la notificación se realizará mediante la modificación relevante que corresponda (solicitud nº 12) y no como solicitud 15.

- b) **anuales de seguridad y/o sobre la marcha del ensayo.**



- c) los listados semestrales de reacciones adversas graves e inesperadas ocurridas fuera de España.
- d) informe final de resultados.
- e) otro tipo de informes.

Los informes sobre desviaciones ocurridas en el ensayo deben remitirse únicamente al [Servicio de Inspección de Normas de Buena Práctica Clínica](#) de la Subdirección General de Inspección y Control.

16 RAGI (SUSARS) – Autorizado: Notificaciones expeditivas de Reacciones adversas graves e inesperadas ocurridas en España o fuera de España. Estas últimas solo cuando no se hayan notificado a Eudragilance.

17 Solicitud de suspensión o revocación – Autorizado: Solicitud de suspensión o revocación del ensayo de acuerdo con lo establecido en el art. 26 del Real Decreto 223/2004.

18 Notificación de fin de ensayo – Autorizado: Notificación de la finalización del ensayo en España o fuera de España, o de la finalización anticipada de un ensayo teniendo en cuenta el criterio de fin de ensayo definido en el protocolo. Debe presentarse el formulario europeo de notificación de fin de ensayo (anexo 1D).

La notificación de la finalización anticipada en otros países de un ensayo clínico que está en trámite de evaluación en España debe realizarse como solicitud 07.

19 Importación – Autorizado: Solicitud de importación de medicamentos para el ensayo clínico.

20 Otro tipo de solicitud– Autorizado: Cualquier tipo de solicitud referida a un ensayo autorizado no considerada en las solicitudes 11 a 20.

9. **Presentación de solicitudes referentes a un ensayo clínico con medicamentos de uso humano en la AEMPS**

Todas las solicitudes referentes a de ensayos clínicos tipificadas en el apartado anterior podrán presentarse en la unidad de Registro y Tasas de la Agencia Española del Medicamento (**Parque Empresarial Las Mercedes Edificio 8, C/ Campezo 1 - 28022 Madrid**) o por los medios previstos en el artículo 38.4 de la Ley de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común. En ambos casos indicando como destinatario final el Area de Ensayos Clínicos de la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano.



Para cada tipo de solicitud (nuevo ensayo clínico, solicitud referente a un ensayo clínico en trámite o solicitud referente a un ensayo clínico autorizado) se deberá adjuntar la carta de acompañamiento que corresponda en papel -anexo A1 con o sin anexo A1B (solicitud inicial EC), anexo A2 (solicitud EC en trámite), anexo A3 (solicitud EC autorizado), anexo A4 (notificación de RAGI asociadas a medicamentos autorizados en la UE o anexo A5 (notificación de RAGI asociadas a medicamentos no autorizados en la UE)- acompañada de los documentos pertinentes en cada caso incluidos en un CD/DVD con la estructura de carpetas estandar correspondiente (<http://www.agemed.es/aplicaciones/home.htm>).

Las solicitudes 01 a 10, y las 23 y 24 podrán presentarse también por vía telemática a través del portal de ensayos clínicos con medicamentos (<http://www.agemed.es/aplicaciones/home.htm>).

Hasta el 15 de septiembre, cuando no sea viable el envío de toda la documentación en soporte electrónico mediante la estructura de carpetas estándar, deberá presentarse una copia de toda la documentación en papel, acompañada de una copia de la misma documentación en formato electrónico (CD en el que se incluyan todos los documentos en formato .pdf o .doc y el XML del formulario de solicitud.)

Se deberán presentar 2 copias de la carta de acompañamiento de una solicitud para que cuando se entregue la solicitud en el registro de entrada el solicitante o mensajero pueda retirar una copia con el sello de entrada. Cuando las solicitudes se presenten por correo postal siempre que se adjunten dos copias de la carta de acompañamiento y un sobre con la dirección del remitente y franqueo suficiente, se enviará la copia de la carta de acompañamiento sellada por correo postal.

10. Solicitud de autorización de un ensayo clínico con medicamentos de uso humano por la AEMPS

La solicitud de *autorización* de un nuevo ensayo clínico conlleva el pago de una tasa y están exentas de tasas las modificaciones posteriores. El procedimiento para el pago de tasas se recoge en las Instrucciones sobre el pago de tasas <http://www.agemed.es/actividad/invClinica/ensayosClinicos.htm#tasas>.

Constará de los siguientes documentos:

a) *Carta de acompañamiento*

Escrito que se ajustará al Anexo A1 del presente documento, e irá firmada por el solicitante.

En el caso de ensayos clínicos multicéntricos se especificarán todos los centros españoles donde se propone la realización del ensayo, especificando los CEICs implicados y cual será el CEIC de referencia.

Se considerará que no existe oposición por parte del promotor a la publicación de los datos del



ensayo clínico indicados en el artículo 41 del Real Decreto 223/2004 siempre que no haya indicación expresa en su contra en la carta de acompañamiento dirigida a la AEMPS.

Se proporcionará el anexo A1B de dicha carta cuando en el ensayo se utilice algún medicamento no autorizado y registrado en España. En dicho anexo se indicará para qué medicamentos se solicita la calificación de Producto en fase de investigación clínica (en adelante PEI), o la justificación para no solicitarla.

Cuando la notificación de Reacciones Adversas Graves e inesperadas que hayan ocurrido fuera de España se vaya a notificar a Eudravigilance se hará constar aquí. Cuando el protocolo prevea un procedimiento de notificación de Reacciones adversas distinto del habitual se hará constar aquí.

En las reiteraciones de una solicitud de ensayo clínico se hará referencia al desistimiento de la solicitud, dictamen desfavorable del CEIC o no autorización de la solicitud previa y se indicarán los cambios introducidos en la solicitud actual.

Se incluirá cualquier otra información que se considere relevante.

b) Índice de la documentación presentada

c) Copia de la autorización que le habilita para actuar en nombre del promotor.

Cuando el solicitante no sea el promotor ni el representante legal.

d) Copia del poder notarial o documento equivalente que acredite el nombramiento del representante legal

Cuando el promotor no esté ubicado en un Estado Miembro de la Unión Europea.

e) Formulario de solicitud firmado por el solicitante

Se utilizará el modelo de formulario europeo que se rellena en <https://eudract.emea.europa.eu/eudract/index.do>. Al rellenar el formulario, el título (A.3) y la indicación (E.1.1.) deberán constar en español, y se recomienda incluir a continuación la traducción al inglés. El resto de la información en los campos de texto libre, se recomienda que conste en español, pero podría constar en español o en inglés. Debe imprimirse el formato .PDF utilizando la opción de imprimir (get printable copy) y seleccionando como idioma el español. Ver también apartado 20 b) y c) de este documento. El formulario deberá estar firmado por el solicitante.

Mediante la herramienta “Búsqueda de medicamentos autorizados humanos” disponible en www.agemed.es puede acceder a los datos de los medicamentos autorizados e inscritos en España. Con esta función puede conocer los datos de



identificación del medicamento necesarios en el formulario de solicitud: D.2.1.1.1 (nombre de la presentación del medicamento), D.2.1.1.2 (Laboratorio titular) y D.2.1.1.3 (Código de registro) y obtener la ficha técnica autorizada. En los campos “principio activo” o “nombre de la presentación del medicamento” es posible utilizar solo la raíz del nombre seguida de “*”. Se recomienda buscar de este modo cuando al introducir el nombre del medicamento se obtiene directamente la ficha técnica, ya que para que aparezcan los datos de identificación del medicamento debe existir más de un medicamento que cumpla el criterio de búsqueda.

f) *Formulario de solicitud en formato XML (utilizando save full XML)*

Una vez relleno el formulario de solicitud, se obtendrá el archivo del mismo en formato .XML utilizando la opción “save full XML”.

g) *Resumen del protocolo en español*

Obligatorio cuando el protocolo se presente en inglés. Se recomienda tener en cuenta la estructura y contenido en la propuesta publicada por el Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación clínica.

<http://www.msc.es/profesionales/farmacia/ceic/documentosTec.htm>

h) *Protocolo (anexo I)*

Se ajustará en su estructura y contenido al anexo II de este documento que tiene en cuenta lo especificado en las guías de desarrollo de la Directiva 2001/20/CE sobre el formato de solicitud y documentación referente a las solicitudes de autorización de ensayos clínicos por las autoridades competentes y de dictamen sobre ensayos clínicos con medicamentos dirigidas a un comité ético y la guía ICH sobre normas de buena práctica clínica (CPMP/ICH/135/95 Topic E6 step 5 Note of guidance on Good Clinical Practice)”. Estos documentos se encuentran en el volumen 10 – Ensayos clínicos de la normativa europea sobre medicamentos <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev10.htm> .

Entre los aspectos que debe incluir están la justificación de la pertinencia de realizar el ensayo planteado (qué aportará el ensayo en relación con lo que ya se conoce), estimando los riesgos y beneficios para la población participante en el mismo y la definición de lo que se considerará final del ensayo, proporcionando una justificación cuando esta fecha no sea la de la última visita del último sujeto reclutado. En su caso, se deberá justificar la inclusión de poblaciones vulnerables (ej. menores, incapaces, embarazadas, etc.).

En los ensayos clínicos internacionales, cuando el promotor en España sea diferente del promotor en otros países participantes en el ensayo, el promotor en España también deberá constar en el protocolo.

El protocolo deberá estar firmado a) en el caso de ensayos unicéntricos, por el investigador principal y b) en el caso de los ensayos multicéntricos, por el investigador coordinador o



cuando éste no exista por todos los investigadores principales.

En el caso de que sea necesaria la firma de todos los investigadores principales, con el fin de facilitar el proceso de firma del protocolo por el investigador, la firma por parte de cada uno de ellos podrá realizarse en el documento que consta en el anexo B adjunto; en este caso el citado documento se considerará parte del protocolo.

En el protocolo o en un apéndice al mismo debe hacerse referencia a que se seguirá la normativa vigente en España respecto a la notificación de Reacciones Adversas graves e inesperadas, a la contratación del seguro, la notificación al Ministerio Fiscal en el caso de EC en población pediátrica, y la publicación de los resultados.

i) ***Hoja de información para los sujetos del ensayo***

Es recomendable considerar los modelos de documentos publicados en la web del Centro Coordinador de CEIC. <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/ceic/documentosTec.htm>

Deberá estar identificada con una fecha.

Deberá tener en cuenta lo especificado en la guía detallada sobre el formato de solicitud y documentación referente a las solicitudes de dictamen sobre ensayos clínicos con medicamentos que se debe remitir a los Comités Éticos <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev10.htm>.

j) ***Expediente de medicamento en investigación, manual del investigador o ficha técnica*** para cada medicamento en investigación.

1. Para los medicamentos autorizados:

- **Ficha técnica o ficha técnica más resumen de datos no clínicos / clínicos o manual de investigador** que avalen la utilización del medicamento en el ensayo.

Manual del investigador

Contiene los datos clínicos y no clínicos que son relevantes para la utilización de los medicamentos en investigación en el ensayo clínico. Su objetivo es proporcionar a los investigadores y demás implicados en el ensayo, la información que permita comprender los aspectos claves del uso previsto de los medicamentos en investigación en el ensayo, tales como las dosis e intervalos y formas de administración, y procedimientos para monitorizar la seguridad.

La extensión y formato de este documento dependerá de las características de los medicamentos en investigación (guía ICH sobre normas de BPC o ficha técnica o documento equivalente).



Se ajustará en su estructura y contenido a la guía ICH de normas de buena práctica clínica (Topic E6 step 5 Note of guidance on Good Clinical Practice CPMP/ICH/135/95) <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev10.htm> . La información debe presentarse de forma concisa, sencilla, objetiva, equilibrada y no promocional, comprensible para los posibles investigadores y que les permita realizar una evaluación no sesgada de los riesgos y beneficios y de la pertinencia del ensayo clínico propuesto. Debe tenerse en cuenta, que este documento servirá como referencia para la evaluación del carácter esperado o no de las reacciones adversas graves que pudieran ocurrir durante la realización del ensayo.

El manual del investigador debe validarse y actualizarse de manera regular por el promotor, al menos una vez al año. Las actualizaciones del documento deben mantener el formato resumido requerido para el documento inicial. En ellas debe quedar claro cual es la información que se ha modificado respecto a la versión previa remitida. Las modificaciones de este documento que cumplan el criterio de ser relevantes deben seguir el procedimiento de autorización correspondiente a una modificación relevante.

En caso de medicamentos autorizados en algún Estado Miembro de la Comunidad, cuando el medicamento se utilice en las condiciones de uso autorizadas el Manual del Investigador podrá reemplazarse por la ficha técnica autorizada.

En caso de medicamentos autorizados en algún Estado Miembro, cuando el medicamento se utilice en condiciones distintas de las autorizadas, se proporcionará la ficha técnica autorizada, junto con un resumen de los datos que justifiquen la utilización del medicamento en las condiciones del ensayo.

Cuando los medicamentos en investigación estén autorizados en España y el protocolo admita la posibilidad de utilizar cualquier marca comercial, el promotor elegirá una de las fichas técnicas disponibles como documento equivalente al manual del investigador, o elaborará una información general equivalente a la de la ficha técnica aplicable a todas las especialidades farmacéuticas que tengan igual composición.

Cuando un medicamento en investigación esté comercializado en varios países y su ficha técnica sea diferente, el promotor elegirá una de las fichas técnicas disponibles como documento equivalente al manual del investigador o elaborará una información general equivalente que será utilizada como manual del investigador en todos los países que participen en el ensayo.

2. Para los medicamentos no autorizados en ningún país, incluidos los medicamentos de terapia celular o génica o para medicamentos autorizados que se modifiquen para el ensayo (ej. se reencapsulen o re-ensaven):

- **Expediente de medicamento en investigación.** Debe incluir la parte de calidad siempre. Ver también apartado K de este documento respecto a los placebos o medicamentos que se modifiquen en un servicio de Farmacia.



En el caso de estudios de bioequivalencia sólo es necesaria la parte de calidad para el medicamento no autorizado y la ficha técnica del medicamento comparador, ya que está autorizado y contiene el mismo principio activo que el no autorizado.

- Manual del Investigador

Expediente del medicamento en investigación

Este documento contiene información que avala la calidad, seguridad y expectativas de eficacia de todos los medicamentos en investigación en las condiciones de uso previstas en el ensayo. Su estructura y contenido se ajustará a lo indicado en el apartado “Investigational Medicinal Product dossier (IMPD)” de la guía detallada sobre la solicitud de autorización de un ensayo clínico con medicamentos dirigida a las autoridades competentes, notificación de modificaciones relevantes y notificación de fin de ensayo <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev10.htm> .

La extensión de la información sobre cada medicamento en investigación en este documento dependerá de las características del medicamento en investigación (ej. expediente completo, expediente abreviado, o ficha técnica). Cuando se trate de un medicamento autorizado en algún Estado Miembro de la UE, normalmente no será necesario presentar datos que avalen la calidad del medicamento. Cuando además, el medicamento se utilice en las condiciones de uso autorizadas en la UE bastará con aportar la ficha técnica autorizada.

Se deberá proporcionar el **certificado de análisis del medicamento** en casos excepcionales, cuando las impurezas no estén justificadas por la especificación o cuando se detecten impurezas inesperadas (no consideradas en las especificaciones del medicamento). Se **justificará la seguridad viral** en el caso de medicamentos para los que se utilice en su fabricación algún material de origen biológico. Se **justificará la seguridad respecto a la transmisión de priones** en el caso de medicamentos para los que se utilice en su fabricación material susceptible de causar encefalopatías.

Cuando proceda se podrá hacer referencia cruzada al manual del investigador.

Expediente abreviado de medicamento en investigación

Se seguirá lo especificado en el apartado “Simplified IMPD” de la guía detallada sobre la solicitud de autorización de un ensayo clínico con medicamentos dirigida a las autoridades competentes, notificación de modificaciones relevantes y notificación de fin de ensayo <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev10.htm> .

Se utilizará este formato cuando a) el medicamento en investigación ya cuente con una calificación de PEI y existan nuevos datos que actualicen el expediente de medicamento en investigación; b) el medicamento no esté autorizado en la UE pero contenga principios



activos que forman parte de algún medicamento autorizado en España. En esta circunstancia, en el caso de productos biológicos o biotecnológicos el fabricante del medicamento en investigación debería ser el mismo que el de la especialidad farmacéutica autorizada en España; c) el medicamento en investigación no esté autorizado en la UE pero sí alguna otra forma farmacéutica o dosificación con igual composición cualitativa elaborada por el mismo fabricante; d) el medicamento en investigación es un placebo.

Expediente completo de medicamento en investigación y solicitud de calificación de Producto en fase de investigación Clínica (PEI)

Es necesario solicitar la calificación de PEI para todo medicamento que se vaya a utilizar en un ensayo clínico cuando no esté autorizado en ningún país de la Unión Europea, si contiene algún principio activo que no forme parte de algún medicamento autorizado en España. En el caso de medicamentos biológicos para considerar dos principios activos iguales deben tener el mismo fabricante.

Para los medicamentos que requieran calificación de Producto en fase de investigación Clínica (PEI) el expediente de medicamento en investigación que se presente con la documentación del ensayo debe ser completo y aportarse la parte de calidad, la parte de datos no clínicos, de datos clínicos y evaluación global riesgo beneficio. Puede hacer referencia cruzada al Manual del Investigador para los datos no clínicos y clínicos.

La solicitud de calificación de PEI constará en el anexo A1B de la carta de acompañamiento.

No existe una tasa específica para la solicitud de PEI, bastará con la tasa del ensayo que en este caso será la 5.01.

No será necesario solicitar la calificación de PEI cuando ésta ya se hubiera concedido previamente. Esta circunstancia se hará constar en la carta de acompañamiento del ensayo, y se indicará que parte del expediente de medicamento en investigación se actualiza.

Cuando un medicamento ya disponga de la calificación de PEI emitida por la AEMPS para una forma farmacéutica o dosificación, y se quiera realizar un ensayo clínico con una forma farmacéutica o dosificación distinta elaborada por el mismo fabricante, o cuando se modifique la formulación utilizada en ensayos clínicos previos podrá hacerse referencia cruzada al PEI autorizado, presentando un expediente de medicamento en investigación abreviado en el que constarán los datos de calidad, preclínicos y clínicos específicos para la nueva forma farmacéutica o dosificación o para la fórmula modificada. Deberá hacerse constar esta circunstancia en la carta de acompañamiento (Anexo A1).

Tampoco será necesario solicitar la calificación de PEI cuando el promotor del ensayo pueda hacer referencia cruzada a la documentación de otro PEI. Para poder hacer referencia cruzada a la parte de calidad del PEI de otro promotor, se deberá presentar la conformidad del promotor del PEI a la misma. En la documentación presentada a la



AEMPS constarán los datos preclínicos y clínicos que justifiquen la realización del ensayo, incluidos en el expediente del medicamento en investigación, o en su caso en el manual del investigador.

Los medicamentos alérgicos que están en el mercado en España o los comercializados en países fuera de la UE requerirán calificación de PEI cuando no puedan hacer referencia a una calificación de PEI previa. En el caso de los alérgicos comercializados en otro Estado Miembro de la UE se seguirá el mismo criterio general requiriéndose la calificación de PEI cuando el medicamento no tenga una autorización de comercialización en dicho Estado y no se disponga de una calificación de PEI previa.

k) ***Documentos para acreditar que se cumplen normas de correcta fabricación respecto a los medicamentos de ensayo***

Los medicamentos en investigación deben fabricarse de acuerdo con las normas de correcta fabricación europeas o con normas equivalentes a éstas. Con el fin de documentar este requisito, se deberá proporcionar en el expediente de medicamento en investigación lo siguiente:

Cuando el medicamento en investigación no esté autorizado en ningún país de la UE y se fabrique en la UE

Una copia de la autorización del fabricante o fabricantes implicados en la elaboración y liberación de lote del medicamento como fabricante de medicamentos en investigación para las actividades de fabricación, formas farmacéuticas y tipo de medicamento en investigación objeto del ensayo.

Placebos o medicamentos modificados para el ensayo por el Servicio de Farmacia de un hospital

De acuerdo con el art. 3.2 de la ORDEN SCO 256/2007, de 5 de febrero, por el que se establecen los principios y las directrices detalladas de Buena práctica Clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano, en el contexto de un ensayo clínico cuyo promotor sea un investigador o un grupo de investigadores, un Servicio de Farmacia puede preparar placebos o encapsular comprimidos para su enmascaramiento, pero necesita la autorización previa para ello de la AEMPS que únicamente tendrá validez para que el medicamento que hubiera motivado la solicitud sea empleado en el ensayo clínico.

Para poder verificar que es posible autorizar la fabricación por el Servicio de Farmacia involucrado en la elaboración de los medicamentos se deberá remitir la siguiente documentación:



1. **ESCRITO DE SOLICITUD de autorización de fabricación** en el que conste: el título del ensayo, el nº EudraCT, el servicio de Farmacia y los medicamentos a los que se refiere. La solicitud ha de ir firmada por PROMOTOR y el responsable del SERVICIO DE FARMACIA.
2. **PROTOCOLO (o resumen del protocolo):** Incluirá información completa sobre las operaciones de fabricación a realizar en el Servicio de Farmacia, o bien se o se hará referencia al documento del ensayo en que conste dicha información. Este documento solo debe remitirse una vez con la solicitud del ensayo.
3. **DOCUMENTO EQUIVALENTE A LA PARTE DE CALIDAD DEL EXPEDIENTE DE MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN** donde conste:
 - Las **operaciones de fabricación** de que se trate: tipos de placebo y enmascaramiento que se pretenden realizar, indicando los medicamentos y formas farmacéuticas a los que se refiere.
 - El **proceso de fabricación y control**, con la documentación correspondiente.
 - La **identificación** del lugar de fabricación, especificando los locales, el equipo técnico y los medios de control.
4. **CONFORMIDAD y ACEPTACIÓN del Director del Centro** donde se van a realizar las operaciones de fabricación. (anexo 1B)
5. **PNT de distribución de los medicamentos en investigación**, cuando el Sº de Farmacia vaya a enviar los medicamentos a otros centros del ensayo.

Cuando el medicamento en investigación no esté autorizado en un país de la UE ni en un tercer país y se fabrique fuera de la UE,

Una *declaración de la persona cualificada* de que la fabricación y liberación de lote se lleva a cabo de acuerdo con las normas de correcta fabricación europeas o con normas equivalentes a éstas, una *copia de la autorización del laboratorio importador* y una copia de la *autorización del laboratorio fabricante* para fabricar el medicamento en investigación en el tercer país.

Cuando el medicamento en investigación no esté autorizado en un país de la UE pero sí lo esté en un tercer país y se fabrique fuera de la UE

Una *declaración de la persona cualificada* de que la fabricación y liberación de lote se lleva a cabo de acuerdo con las normas de correcta fabricación europeas o con normas equivalentes a éstas, una copia de la *autorización del laboratorio importador* y un *certificado de libre venta* del medicamento en investigación en el tercer país.

Cuando el medicamento en investigación que se va a utilizar en el ensayo esté autorizado en algún país de la UE o en alguno de los países con los que exista acuerdo de reconocimiento mutuo sobre las normas de correcta fabricación



No se requiere justificar el cumplimiento de las normas de correcta fabricación europeas. Solo **se deberá documentar la situación de autorización en el país** identificando la marca del medicamento, el titular de la autorización de comercialización y nº de registro en el formulario de solicitud, o mediante un certificado de libre venta cuando se trate de un país fuera de la UE.

l) ***Acreditación del pago de la tasa correspondiente a una solicitud de ensayo clínico con medicamentos de uso humano***

Las tasas correspondientes a una nueva solicitud de ensayo clínico son las previstas en la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios:

5.1 "Procedimiento de autorización de un ensayo clínico con un medicamento de uso humano no autorizado e inscrito en España"

La tasa 5.1 es aplicable a aquellos ensayos en los que se utilice algún medicamento no autorizado en España. Si el medicamento concreto que se va a utilizar en el ensayo en España no está autorizado, debe pagarse la tasa 5.1, aunque existan comercializados en España otros medicamentos con igual composición. No deberá satisfacerse dicha tasa sino la del apartado 5.2 en los procedimientos de autorización de un ensayo clínico cuando pueda justificarse que ya existe algún ensayo clínico autorizado en España con tales medicamentos.

5.2 "Procedimiento de autorización de un ensayo clínico con medicamentos de uso humano autorizados e inscritos en España"

La tasa 5.2 es aplicable a los ensayos clínicos en los que todos los medicamentos utilizados en el ensayo estén autorizados en España.

La tasa deberá abonarse siguiendo las instrucciones recogidas en la página web de la AEMPS <http://www.agemed.es/actividad/invClinica/ensayosClinicos.htm#tasas> .

No existe exención de tasas prevista en la Ley para los ensayos con promotor investigador.

m) ***Dictamen del CEIC***

Debe presentarse antes del día 60 ó 90 del calendario de evaluación según proceda

n) ***Conformidad de la dirección de los centros participantes en el ensayo***

Debe presentarse antes del día 60 ó 90 del calendario de evaluación según proceda (ver también el apartado 11 de este documento).



La autorización del ensayo clínico por la AEMPS no es posible sin que se haya notificado a la misma el dictamen favorable del CEIC y la conformidad de los centros que consten en el dictamen favorable del CEIC. Por tanto, la AEMPS necesita disponer de estos documentos no más tarde del día 59 u 89, según proceda, del calendario de evaluación notificado al solicitante. Por otra parte, la interrupción del periodo de evaluación en el caso de que se soliciten aclaraciones es aplicable a los CEICs pero no a la AEMPS. Teniendo en cuenta estas circunstancias, es recomendable que la presentación de la solicitud a los CEIC implicados y la solicitud de aprobación del contrato por la dirección de los centros tenga lugar al menos dos semanas antes de solicitar la autorización del ensayo en la AEMPS.

- o) Copia de los asesoramientos científicos emitidos por alguna Agencia de Medicamentos (cuando existan)*
- p) CD con toda la documentación presentada en papel en formato electrónico*

Todos los documentos deben constar en formato .pdf o .doc excepto el archivo .xml del formulario de solicitud. No deben ir protegidos mediante contraseña.

Todo documento debe tener una fecha que servirá de base para sucesivas modificaciones. Se presentará la misma versión de los documentos al CEIC y a la AEMPS para los documentos comunes.

El cuaderno de recogida de datos no forma parte de la documentación del ensayo que debe presentarse a la AEMPS. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que con el fin de respetar la Ley de Protección de Datos, la identificación del sujeto en este documento debe ser mediante un código que no permita su identificación directa.

El idioma de los documentos presentados a la AEMPS será el español para la carta de acompañamiento y hoja de información al sujeto, pudiéndose presentar el resto de los documentos en inglés. Cuando se presente el protocolo en inglés, deberá acompañarse de un resumen del protocolo en español. El formulario de solicitud se imprimirá en EudraCT utilizando la opción de imprimir en español. En él, al menos el título (A.3) y la indicación del ensayo (E.1.1) se incluirán en español e irán seguidos de su traducción en inglés.

9.1. Ensayos clínicos con medicamentos en los que se utilice además un producto sanitario

La realización de investigaciones clínicas con productos sanitarios está regulada por los Reales Decretos 634/1993, de 3 de mayo sobre productos sanitarios implantables activos y 414/1996, de 1 de marzo por el que se regulan los productos sanitarios, que han sido modificados por los Reales Decretos 1662/2000, de 29 de septiembre y 1143/2007, de 31 de agosto. La circular 7/2004 de la Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios (AEMPS) contiene criterios para la aplicación de esta reglamentación. Esta circular se puede consultar en (Incluir link a www.agedmed.es “Investigación Clínica” y allí Investigaciones clínicas con productos sanitarios)



Solamente requieren autorización de la AEMPS las investigaciones clínicas con productos sanitarios cuando el producto sanitario no tiene marcado CE o lo tiene pero se utiliza en una indicación diferente de la contemplada en el procedimiento pertinente de evaluación de conformidad.

9.1.1. Ensayos clínicos con medicamentos en los que se vaya a utilizar además algún producto sanitario sin marcado CE o con marcado CE en indicaciones distintas de las autorizadas para administrar dicho medicamento:

La solicitud deberá dirigirse a la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano. Se deben recibir dos copias de la documentación, una para la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano con la documentación especificada en el apartado 9 para una solicitud referente a ensayo clínico con medicamentos y otra para la Subdirección General de Productos Sanitarios. La copia para la Subdirección General de Productos Sanitarios deberá incluir la documentación requerida en el anexo C de la circular 7/2004 de la AEMPS y el pago de las tasas de investigación clínica con Productos Sanitarios.

Aunque en la evaluación del ensayo participarán la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano y la Subdirección General de Productos Sanitarios, la AEMPS emitirá una única resolución sobre el ensayo.

9.1.2 El objetivo del ensayo se refiere a la evaluación de un medicamento en investigación no autorizado en ningún país de la UE que integra un producto sanitario

Cuando el producto sanitario esté destinado a la administración del medicamento en investigación de forma que el producto y el medicamento constituyan un solo producto integrado destinado a ser utilizado exclusivamente en tal asociación y no sea reutilizable y cuya principal acción sea la del medicamento por vía farmacológica, inmunológica o metabólica (ej. jeringas precargadas de insulina), la información requerida sobre el producto sanitario será la expresada en el siguiente párrafo:

Se presentará únicamente una solicitud de autorización de EC con medicamentos. En la documentación del ensayo se proporcionará además de los documentos indicados en el apartado 9, la información relativa a las características del producto relacionadas con la seguridad y sus prestaciones. Dicha información deberá cumplir con el anexo I de la Directiva 93/42/CEE de Productos Sanitarios (Anexo I del Real Decreto 414/1996, relativo a los productos sanitarios.)



La solicitud de ensayo se dirigirá a la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano.

9.1.3 Ensayos clínicos con medicamentos/investigaciones clínicas en los que se comparan los efectos de un tratamiento con medicamentos y los de un producto sanitario

Cuando en un estudio se comparen los efectos de un medicamento y de un producto sanitario con marcado CE y utilizado en las indicaciones autorizadas sólo será necesaria la autorización de ensayo clínico con medicamentos.

Cuando en un estudio se comparen los efectos de un medicamento y de un producto sanitario sin marcado CE o con marcado CE y utilizado en indicaciones distintas de las autorizadas, será necesaria la autorización como ensayo clínico con medicamentos y como investigación clínica con productos sanitarios.

Se deben presentar dos solicitudes. Una solicitud de autorización de ensayo clínico con medicamentos según lo establecido en el apartado 9 de este documento dirigida a la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano y otra solicitud de investigación clínica con productos sanitarios dirigida a la Subdirección General de Productos Sanitarios. La solicitud dirigida a la Subdirección General de Productos Sanitarios deberá incluir la documentación requerida en el anexo C de la circular 7/2004 de la AEMPS y el pago de las tasas de investigación clínica con Productos Sanitarios. A ambas Subdirecciones se les debe informar de la fecha de presentación de la solicitud en la otra Subdirección en la carta de acompañamiento.

No obstante, en este caso aunque en la evaluación del ensayo participarán la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano y la Subdirección General de Productos Sanitarios, la AEMPS emitirá una única resolución que hará referencia a las dos solicitudes.

Para obtener más información relativa al producto sanitario, contactar con la Subdirección General de Productos sanitarios:

psinvclinic@agemed.es - FAX: 918225289.

9.2. Ensayos clínicos con Organismos Modificados Genéticamente

Debe tenerse en cuenta que en el caso de la investigación clínica con productos que contengan organismos modificados genéticamente deberá cumplirse además la Ley



9/2003, de 25 de abril, por la que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente (BOE nº 100 de 26 de abril) y el Real Decreto 178/2004, de 30 de enero por el que se aprueba el Reglamento General para el Desarrollo y Ejecución de la Ley 9/2003 (BOE nº 27 de 231 de enero). Igualmente, es de aplicación la normativa adicional en esta materia de cada Comunidad Autónoma.

Pueden obtener información al respecto en la página web del Ministerio de Medio Ambiente, www.mma.es en los vínculos “Calidad y Contaminación”, “Organismos modificados genéticamente (OGM)”

11. El Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica

La creación del Centro Coordinador de CEIC en su nueva adscripción al Ministerio de Sanidad y Consumo a través de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios el 30 de mayo de 2005 (disposición final primera del RD 590/2005, de 20 de mayo, por el que se modifica el Estatuto del Instituto de Salud “Carlos III”, BOE 128 de 30 de mayo), abre la puerta al desarrollo de las actividades que el RD 223/2004 le encomienda y en especial la de facilitar el dictamen único en los ensayos multicéntricos. Entre otras actividades, este Centro está trabajando actualmente en precisar los documentos aún no estandarizados de la documentación que debe remitirse a los CEIC y en la revisión del anexo 2 de este documento. Las conclusiones que se deriven de esos trabajos conllevarán una actualización de los apartados correspondientes de este documento.

Dirección de contacto:

Centro Coordinador de CEIC
Paseo del Prado, 18 – 20
28071 Madrid
España
e-mail: cc-ceics@msc.es
<http://www.msc.es>

12. Solicitud de autorización de ensayo clínico con medicamentos dirigida al CEIC

Constará de los siguientes documentos:

a) *Carta de acompañamiento*

Identificará el ensayo clínico mediante el código de protocolo del promotor, el título y el nº EudraCT e irá firmada por el solicitante.

En el caso de ensayos clínicos multicéntricos se especificarán todos los centros españoles donde se propone la realización del ensayo, especificando los CEICs implicados y cual será el

CEIC de referencia.

Cuando el diseño del ensayo haya tenido en cuenta un asesoramiento científico emitido por la AEMPS, por la EMEA o la agencia responsable de la autorización de los medicamentos en cualquier otro país, se hará constar este hecho, identificando el lugar en el que se incluye dicho documento en la documentación aportada.

Cuando el protocolo prevea un procedimiento de notificación de Reacciones adversas distinto del habitual se hará constar aquí.

En las reiteraciones de una solicitud de ensayo clínico se hará referencia al desistimiento de la solicitud, dictamen desfavorable del CEIC o no autorización de la solicitud previa y se indicarán los cambios introducidos en la solicitud actual.

Se incluirá cualquier otra información que se considere relevante.

b) *Índice de la documentación presentada*

c) *Copia de la autorización que le habilita para actuar en nombre del promotor.*

Cuando el solicitante no sea el promotor ni el representante legal.

d) *Copia del poder notarial o documento equivalente que acredite el nombramiento del representante legal*

Cuando el promotor no esté ubicado en un Estado Miembro de la Unión Europea.

e) *Formulario de solicitud firmado por el solicitante*

Se utilizará el modelo de formulario europeo que se rellena en <https://eudract.emea.europa.eu/eudract/index.do>. Debe imprimirse utilizando la opción de imprimir (get printable copy) y seleccionando como idioma el español. Ver también apartado 20 b) y c) de este documento. El formulario deberá estar firmado por el solicitante.

f) *Protocolo*

Se ha descrito en el apartado 9H anterior.

g) *Ficha técnica o ficha técnica más resumen de datos no clínicos / clínicos o manual de investigador* que avalen la utilización de cada medicamento en el EC.

Se ha descrito en el apartado 9J anterior.



h) Los documentos referentes al consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para el sujeto de ensayo

Es recomendable considerar los modelos de documentos publicados en la web del Centro Coordinador de CEIC. <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/ceic/documentosTec.htm>

Los documentos referentes al consentimiento informado deberán tener en cuenta lo especificado en la “Guía detallada sobre el formato de solicitud y documentación referente a las solicitudes de dictamen sobre ensayos clínicos con medicamentos que se debe remitir a los Comités Éticos” que puede consultarse en www.agemed.es vínculo “Investigación clínica” “Ensayos clínicos con medicamentos de uso humano” y “Normativa europea”

La hoja de información para el sujeto deberá estar identificada con una fecha.

i) Los documentos sobre la idoneidad del investigador y sus colaboradores

j) Los documentos sobre la idoneidad de las instalaciones

k) Las cantidades y el modo en que los investigadores y sujetos puedan ser, en su caso, remunerados o indemnizados por su participación en el ensayo clínico, así como los elementos pertinentes de todo contrato previsto entre el promotor y el centro

l) Una copia de la póliza del seguro o del justificante de la garantía financiera del ensayo clínico o un certificado de ésta, cuando proceda

m) Documento firmado de asunción de responsabilidad en caso de daños producidos como consecuencia del ensayo

Se presentará en los casos previstos en el artículo 8.3 del Real Decreto 223/2004 de ausencia de seguro o de seguro con cobertura parcial.

n) Los procedimientos y material utilizado para el reclutamiento de los sujetos del ensayo

o) El compromiso de los investigadores que está previsto que participen en el ensayo

En el caso de ensayos multicéntricos la documentación completa del ensayo se presentará a todos los CEICs implicados en los plazos establecidos en el anexo 2, pero cada uno de ellos sólo recibirá la documentación específica de su centro.

p) Copia de los asesoramientos científicos emitidos por alguna Agencia de Medicamentos (cuando existan)

Todo documento debe tener una fecha que servirá de base para sucesivas modificaciones.



El cuaderno de recogida de datos no forma parte de la documentación del ensayo que debe presentarse al CEIC. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que con el fin de respetar la Ley de Protección de Datos, la identificación del sujeto en este documento debe ser mediante un código que no permita su identificación directa.

13. Modificaciones a un ensayo clínico solicitadas durante el proceso de evaluación por la AEMPS o por el CEIC

Los artículos 18.3 y 19.5 y el 22.2 del Real decreto 223/2004 prevén que tanto el CEIC como la AEMPS podrán solicitar una sola vez información complementaria al promotor o solicitante, que puede representar la introducción de cambios en la documentación del ensayo clínico presentada.

La documentación del ensayo que autorice la AEMPS deberá incluir los posibles cambios solicitados durante el proceso de evaluación por parte del CEIC. Con el fin de mantener la trazabilidad de los documentos se seguirá el siguiente proceso:

- a) Cuando el CEIC solicite cambios a la documentación del ensayo inicialmente presentada, en la respuesta al CEIC se identificarán los documentos modificados con un nº de modificación y fecha de dicha modificación como si se tratara de una modificación relevante, añadiendo en su caso la nueva versión del protocolo o documento. Ej. El CEIC requiere una actualización del manual del investigador, acortar la duración del tratamiento y modificar la hoja de información para el sujeto. En este caso todos los cambios se identificarán como modificación nº 1, de fecha.... y cuando se presente una nueva versión de documento, éste estará identificado con la nueva fecha. De esta manera el CEIC podrá mencionar en el dictamen que el ensayo se aprueba con los cambios introducidos como modificación nº (el nº de modificación y fecha mencionados en la respuesta a las aclaraciones).

Cuando a la AEMPS se presente el dictamen del CEIC, se deberán documentar las modificaciones realizadas a instancias del CEIC respecto a los documentos que también evalúa la AEMPS.

- b) Cuando la AEMPS solicite cambios en la documentación inicial del ensayo, en la respuesta a la AEMPS los cambios se identificarán de la misma manera que en el caso anterior. Una vez que la AEMPS autorice el ensayo con los cambios introducidos, éstos deberán ser puestos en conocimiento del CEIC por el promotor, pero no requerirán su evaluación, salvo que la AEMPS lo considere necesario en la resolución de autorización.

14. Procedimiento de autorización de un ensayo clínico

Una vez recibida una solicitud de autorización de un ensayo clínico, en el plazo máximo de 10 días se comunica al solicitante por FAX que la solicitud es válida con la fecha de inicio del calendario de evaluación, o en su caso, los motivos por los cuales no es posible la aceptación de la solicitud concediéndole un plazo de 10 días para que proceda a subsanarla.

De acuerdo con lo previsto en el artículo 23 del RD 223/2004, no podrá autorizarse ningún ensayo



clínico sin la previa autorización por escrito de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en los siguientes casos:

- a) Ensayos clínicos en los que la Agencia haya comunicado objeciones al promotor dentro del plazo establecido en el calendario de evaluación notificado.
- b) Ensayos clínicos con medicamentos que disponen de o requieren la calificación de PEI.
- c) Ensayos clínicos con medicamentos de terapia génica, de terapia celular somática, incluidos los de terapia celular xenogénica, así como todos los medicamentos que contengan organismos modificados genéticamente.

En los demás casos, de acuerdo con lo previsto en el artículo 22 del RD 223/2004, para que la autorización pueda entenderse otorgada dentro del plazo máximo de autorización de 60 días, la AEMPS deberá haber recibido el dictamen del CEIC y la conformidad de la dirección del centro incluido en el dictamen del CEIC. En el caso de ensayos clínicos multicéntricos, la autorización de la AEMPS se referirá únicamente a los centros incluidos en el dictamen del CEIC cuya conformidad de la dirección del centro se le hubiera notificado de forma previa. Por ello, para que el ensayo pueda comenzar en cada uno de los centros incluidos en el dictamen del CEIC se deberá haber notificado previamente a la AEMPS la conformidad de la dirección del centro.

15. Solicitud de autorización de modificaciones relevantes en un ensayo clínico autorizado

En la carta de acompañamiento, que irá firmada por el solicitante, se incluirá la identificación del solicitante y del ensayo junto con los datos que constan en el anexo A2 de este documento, y cualquier otra información que se considere relevante.

Se utilizará el formulario de solicitud especificado en el anexo 1C de este documento.

Deberá tenerse en cuenta lo especificado en las guías de desarrollo de la directiva sobre el formato de solicitud y documentación referente a las solicitudes de autorización de ensayos clínicos por las autoridades competentes y de dictamen sobre ensayos clínicos con medicamentos dirigidas a un comité ético <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev10.htm>.

En el caso de que la modificación implique cambios en algún apartado del formulario de solicitud inicial del ensayo clínico, se deberá remitir el nuevo formulario en papel con los cambios realizados resaltados, excepto en el caso de que los cambios se refieran exclusivamente a los centros o investigadores participantes. Se acompañará el fichero .XML actualizado correspondiente.

Las modificaciones relevantes que se refieran exclusivamente a documentos que requieran únicamente la evaluación de la AEMPS o del CEIC, sólo se presentarán ante quien deba realizar la evaluación. La remisión solo con fines informativos del formulario de solicitud (anexo 1C de este documento) a quien no haya realizado la evaluación se realizará cuando la evaluación se haya completado, mencionando en la carta de acompañamiento (anexo A2) la fecha y decisión adoptada, incluyendo en caso de que ésta fuera desfavorable los motivos aducidos. Las solicitudes de modificación relevante que incluyan cambios que solo requieran la evaluación por parte del CEIC no deben incluir cambios que requieran la evaluación por la AEMPS y viceversa.



Las modificaciones que se refieran únicamente a cambios en los centros o investigadores del ensayo únicamente requieren el dictamen del CEIC (ver anexo 2 en lo que respecta a obtención del dictamen único por el CEIC sobre una modificación relevante en el caso de ensayos multicéntricos). Una vez que se disponga del dictamen del CEIC correspondiente y de la conformidad de la dirección del centro, el ensayo podrá comenzar en el nuevo centro una vez que se notifique a la AEMPS la modificación correspondiente mediante el formulario que consta en el anexo 1C. En dicho formulario, en el apartado F constarán los nuevos centros/investigadores y el departamento en que trabajan, el CEIC implicado en la evaluación de la modificación, la fecha del dictamen del CEIC (CEIC de referencia en el caso de ensayos multicéntricos) y la fecha de la conformidad de la dirección del centro.

Las modificaciones que se refieran a un aumento del periodo de validez del medicamento en investigación únicamente se considerarán relevantes cuando afecten a medicamentos con problemas de estabilidad o cuando los resultados de los estudios de estabilidad no sean claros.

Las modificaciones que se refieren a un cambio de promotor se consideran modificaciones relevantes que requieren la evaluación tanto de la AEMPS como del CEIC y deben ser solicitadas por el promotor que consta en el ensayo clínico autorizado. En este caso, junto al anexo 1C deberá presentarse a) un documento firmado por el nuevo promotor propuesto en el que éste acepte ser el nuevo promotor del ensayo y se comprometa a continuar su realización en las condiciones autorizadas, asumiendo las responsabilidades que la normativa vigente atribuye al promotor y establezca el procedimiento por el que se informará a los sujetos del ensayo del cambio de promotor una vez que éste haya sido autorizado por la AEMPS; b) Un formulario de solicitud inicial firmado por el nuevo promotor en el que se indiquen los datos del nuevo promotor y en su caso, representante legal o solicitante, acompañado del correspondiente fichero XML.

En el caso de que la solicitud de dictamen para una modificación relevante presentada al CEIC se refiera a la ampliación de un centro en un ensayo clínico ya autorizado en España con el RD 561/93, se hará constar en la carta de acompañamiento.

16. Procedimiento de autorización por la AEMPS de una modificación relevante en un ensayo clínico autorizado

En el caso de modificaciones relevantes que se refieran a documentos del ensayo que requieran la evaluación tanto de la AEMPS como del CEIC, la solicitud de autorización a la AEMPS y de dictamen por el CEIC deberán presentarse de forma simultánea.

La solicitud de autorización de una modificación relevante podrá considerarse que es válida si el día 10 desde la fecha de presentación en la Unidad de Registro y Tasas de la AEMPS el solicitante no ha recibido una solicitud de subsanación de la solicitud.

La autorización podrá entenderse otorgada si en el plazo de 35 días naturales, a contar desde el día de la admisión a trámite de la solicitud (día 46 de la presentación de la solicitud en la AEMPS en los casos que no se haya requerido subsanación de la misma) la AEMPS no ha comunicado objeciones motivadas al solicitante, siempre que se haya notificado a la AEMPS el dictamen favorable del CEIC. Las objeciones que se solicitan desde la AEMPS se comunican normalmente por FAX.



En el caso de modificaciones de ensayos clínicos con medicamentos de terapia génica, de terapia celular somática (incluidos los de terapia celular xenogénica), así como todos los medicamentos que contengan organismos modificados genéticamente, los plazos de autorización podrán ser ampliados, notificando al solicitante el nuevo plazo.

17. Modificaciones NO RELEVANTES en un ensayo clínico

Las modificaciones que no cumplan los criterios de modificación relevante, especificados en la guía europea que determina la documentación del ensayo para las autoridades competentes (que puede consultarse en www.agemed.es, “Investigación clínica”, “Ensayos clínicos con medicamentos de uso humano” y “Normativa europea”) no deben ser remitidas ni a la AEMPS ni a los CEICs. Sin embargo, el promotor debe llevar un registro de las mismas y realizar un seguimiento de su aplicación en los centros del ensayo. Este registro deberá estar disponible en caso de una inspección.

18. Obtención del dictamen único en la evaluación de nuevos protocolos o modificaciones relevantes de ensayos clínicos multicéntricos por los CEICs

Será de aplicación lo especificado en el Anexo 2 de este documento.

19. Notificación de la paralización o finalización del ensayo clínico

Se utilizará el formulario que consta en el anexo 1 D para todos los ensayos clínicos, con independencia de la normativa que les sea de aplicación. En el caso de ensayos clínicos autorizados según el RD 561/93 se utilizará este formulario, pero el espacio referente al nº EudraCT se dejará en blanco.

Es necesario notificar la finalización del ensayo clínico en España y la notificación de la finalización mundial del ensayo, no siendo necesario notificar la finalización del ensayo en cada uno de los centros españoles, excepto cuando se trate de una finalización prematura.

20. Modificaciones relevantes a ensayos clínicos autorizados según el RD 223/2004 cuando el dictamen inicial del ensayo por el CEIC se hubiera otorgado según el RD 561/93

En aquellos ensayos clínicos autorizados según el Real Decreto 223/2004, aceptando la evaluación por los CEIC según el Real Decreto 561/93 porque se había solicitado el dictamen de algún CEIC con anterioridad al 1 de mayo de 2004, en las modificaciones a la documentación del ensayo que deban realizarse será aplicable el dictamen único desde el 1 de junio de 2005.

Para ello, el promotor elegirá al CEIC de referencia entre los CEICs implicados en el ensayo. La elección será de común acuerdo con el CEIC.



De acuerdo con el procedimiento habitual de dictamen único, corresponderá al promotor del ensayo elegir el CEIC que actuará de referencia e informar de la relación de CEIC implicados en la modificación en la carta de acompañamiento que presentará con la solicitud de modificación relevante al CEIC de referencia y a los CEIC implicados, simultáneamente.

21. Puntos de contacto referentes a ensayos clínicos en las Comunidades Autónomas

Podrán consultarse en la web del Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/ceic/home.htm>

22. Comités Éticos de Investigación Clínica acreditados en España

Podrán consultarse en la web del Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/ceic/home.htm>.

23. ¿Qué es EudraCT?

EudraCT es una aplicación informática europea que tiene como objeto recoger información sobre todos los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano en los que participe algún centro en la Comunidad Europea, de acuerdo con el artículo 11 de la Directiva 2001/20/CE, para facilitar el intercambio de información y la cooperación entre los Estados.

Además, este sistema proporciona a los promotores una herramienta que facilita la cumplimentación de los formularios de solicitud de ensayos clínicos dirigidos tanto a las autoridades competentes como a los Comités Éticos.

Las autoridades competentes de los Estados, la EMEA y la Comisión son los únicos usuarios que tienen acceso a esta base de datos.

La web <https://eudract.emea.europa.eu/eudract/index.do> proporciona las siguientes utilidades:

a) Solicitud del N° EudraCT

El número EudraCT tiene el formato AAAA-NNNNNN-CC, donde:

- AAAA es el año en el que se emite dicho número.
- NNNNNN es un número secuencial de seis dígitos
- CC es un número de control que permite comprobar de manera automática que el número se ha escrito correctamente.



Cuando se trate de un protocolo en el que participen centros de otros estados miembros de la Comunidad Europea, deberá verificarse que el número EudraCT no se haya obtenido desde otro país, ya que dicho número es único para el protocolo y por tanto debe utilizarse el mismo en todos los países que participen en el ensayo.

Este número se obtiene mediante dos pasos, obtención del código de seguridad, y después la propia solicitud del Número EudraCT.

Paso 1 para obtener el número EudraCT - Solicitud de un código de seguridad

El primer paso consiste en obtener un código de seguridad. Este será enviado a la dirección de correo electrónico especificado por el promotor o persona autorizada por él en la solicitud y es necesario para poder realizar posteriormente la solicitud de número EudraCT. El código de seguridad será válido para un solo número EudraCT y caducará en 24 horas.

Paso 2 para obtener el número EudraCT - Solicitud del numero EudraCT

Esta es propiamente la solicitud del número EudraCT que permitirá al promotor obtener dicho número. El número EudraCT se enviará a la dirección de correo electrónico especificada por el promotor en la solicitud.

b) Formulario de solicitud en formato electrónico (entrada “Create new clinical trial application”)

Esta utilidad permite rellenar el formulario de solicitud en formato electrónico, almacenar los datos incluidos en forma de fichero XML únicamente en el ordenador del usuario (mediante la opción “*save as full XML*”) e imprimir el formulario de solicitud en español tanto para la AEMPS como para el CEIC (utilizando “*get printable copy*”, y *seleccionando como idioma el español*).

La información en el formulario de solicitud dirigido a la AEMPS es la misma que la que consta en el formulario para el CEIC, excepto en los apartados C (applicant identification) y J (Ethics Committee/MS Competent Authority Information). En el apartado J debe seleccionarse la opción Ethics Committee cuando se esté rellenando el formulario dirigido a la AEMPS, y la opción “MS Competent Authority Information” cuando se esté rellenando el formulario dirigido al CEIC.

Una vez relleno el formulario, es conveniente utilizar la opción “validate application” del menú inicial para verificar que se han rellenado todos los apartados antes de guardar el fichero XML en el ordenador e imprimir el formulario. Para la impresión, se seleccionará “get printable copy” en el menú principal; en la siguiente pantalla se marcará “continue to PDF creation” y en la siguiente, se seleccionará como idioma el español y marcará la opción “down load current form for Ethics Committee” o “down load current form for MS Competent Authority” según corresponda. Finalmente, se imprimirá el documento que aparece en pantalla.

c) Modificación de un formulario de solicitud previamente completado (entrada “Load saved clinical trial application”)

El archivo XML puede reutilizarse mediante esta opción y modificarse para ser completado o



subsanan errores. Con esta utilidad el archivo también puede guardarse con otro nombre para ser remitido a la autoridad competente de otro país (si el ensayo es internacional) o para obtener el archivo XML de otro ensayo similar aprovechando parte de los datos y evitando tener que introducir toda la información de nuevo.

d) Entorno de entrenamiento (“EudraCT training environment”)

A través de la pantalla inicial de la web <http://eudract.emea.europa.eu/> se puede acceder a un entorno de entrenamiento que permite familiarizarse con las utilidades anteriormente mencionadas utilizando protocolos ficticios. En este caso el número EudraCT que se obtiene empieza por TEST. El número obtenido a través del entorno de entrenamiento no será válido para la solicitud formal de un ensayo clínico.

24. Ensayos clínicos en población pediátrica

De acuerdo con el artículo 7.3.4º del RD 223/2004 el promotor deberá poner en conocimiento del Ministerio Fiscal las autorizaciones de los ensayos clínicos cuya población incluya a menores. Para el cumplimiento de este requerimiento el promotor comunicará la autorización del ensayo al Ministerio Fiscal en la audiencia provincial de las provincias donde se vaya a realizar el mismo. Las direcciones de las Audiencias provinciales, en las que se encuentra el Ministerio Fiscal se indican en el anexo C de este documento.

De acuerdo con el artículo 7.3.1º del RD 223/2004 el documento de consentimiento informado de los padres será válido siempre que vaya firmado por uno de ellos y el otro no se oponga expresamente. No será válido el consentimiento informado firmado por el progenitor que haya sido privado de la patria potestad.

25. Notificación expeditiva de reacciones adversas graves e inesperadas en un EC

La vigilancia de la seguridad de los medicamentos en investigación debe realizarse de acuerdo con lo establecido en el Real Decreto 223/2004 y teniendo en cuenta la guía detallada sobre la recogida, verificación y presentación de las notificaciones de reacciones adversas ocurridas en ensayos clínicos con medicamentos de uso humano <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev10.htm>

El procedimiento de notificación expeditiva de reacciones adversas graves e inesperadas (RAGI) asociadas a medicamentos en investigación que se indica a continuación será de aplicación desde la fecha de publicación de este documento para cualquier ensayo clínico, con independencia del Real Decreto con el que hubiera sido autorizado. La notificación a Eudravigilance – CT, en el caso de RA ocurridas en ensayos clínicos autorizados según el Real Decreto 561/93 es recomendable pero no tiene carácter obligatorio.



Deberán notificarse todas las reacciones adversas graves e inesperadas (RAGI) asociadas a medicamentos en investigación que hayan ocurrido en el ensayo tanto en España como en otros países tanto si el medicamento en investigación está autorizado en la UE como si no lo está. Además, cuando el medicamento en investigación que se utiliza en el ensayo no esté autorizado en ningún país de la UE el promotor deberá notificar también aquellas RAGI de las que tenga conocimiento que ocurran fuera del ensayo (i.e. en otros ensayos clínicos realizados con el medicamento en investigación, notificación espontánea si el medicamento está autorizado en un tercer país, uso compasivo, etc.).

El plazo máximo de notificación es de 15 días naturales desde que el promotor tiene conocimiento de la sospechas de RAGI y de 7 días, si la RAGI ha ocasionado la muerte o puesto en peligro la vida del sujeto.

Para las sospechas de reacciones adversas que ocurran en ensayos clínicos realizados en España autorizados según el Real Decreto 561/1993 se deberá mencionar explícitamente el número asignado por la AEMPS al protocolo correspondiente. Para las sospechas de reacciones adversas que ocurran en ensayos clínicos realizados en España autorizados según el Real Decreto 223/2004 se deberá mencionar el número EudraCT del ensayo. En el caso de las sospechas de reacciones adversas ocurridas fuera del ensayo, en la carta de acompañamiento se hará referencia al nº de PEI y según proceda, a los números EudraCT o números asignados por la AEMPS de los ensayos clínicos afectados.

26. Notificación expeditiva de RAGI en un EC a la AEMPS

25.1. Notificación de RAGI ocurridas fuera de España

El proceso a seguir cuando la notificación se realice a través de Eudravigilance será el siguiente:

La notificación a la AEMPS de RAGI ocurridas fuera de España se considerará realizada cuando ésta se haya remitido a Eudravigilance-CT; para ello, el promotor deberá registrarse como usuario de Eudravigilance (ver <http://eudravigilance.emea.europa.eu/human/index.asp>). En este caso el promotor deberá poner en conocimiento del Área de Ensayos clínicos de la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS la fecha a partir de la cual todas las notificaciones de RAGI ocurridas fuera de España pasan a ser comunicadas a través de Eudravigilance –CT.

El proceso a seguir cuando la notificación no se realice a través de Eudravigilance será el siguiente:



Se aceptará la notificación en español o en inglés y se podrá utilizar el formulario CIOMS I. Las notificaciones habrán de enviarse en soporte digital (<http://www.agemed.es/aplicaciones/home.htm>), o cuando esto no sea viable en papel, por correo postal o bien ser entregadas personalmente en la Unidad de Registro y Tasas de la AEMPS (**Parque Empresarial Las Mercedes Edificio 8, C/ Campezo 1 - 28022 Madrid**) dirigidas a:

a) Cuando se trate de sospechas de reacciones adversas que ocurran con medicamentos no autorizados en España o con medicamentos autorizados en España que se utilicen en indicaciones no autorizadas, la notificación se dirigirá al Área de Ensayos clínicos de la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano. Las notificaciones se acompañarán de la carta de acompañamiento indicada en el anexo A4 o A5 según corresponda.

b) Cuando se trate de sospechas de reacciones adversas que ocurran con medicamentos autorizados en España que se utilicen en las indicaciones autorizadas, la unidad de destino será la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano. Las notificaciones se acompañarán de la carta de acompañamiento A4.

25.2 Notificación de RAGI ocurridas en España

Para las sospechas de reacciones adversas que ocurran en territorio español, solo se aceptará la lengua española oficial del Estado y se utilizará el formulario de notificación que aparece en el anexo D de este documento.

En cualquier caso se recomienda que, además de la notificación a la AEMPS en soporte digital (<http://www.agemed.es/aplicaciones/home.htm>), o cuando ésta no sea viable en papel, el promotor realice la notificación en formato electrónico de todas las RAGI ocurridas en España también a Eudravigilance-CT.

En el anexo D se indicará si se ha realizado la notificación a Eudravigilance-CT.

25. 2.1. RAGI asociadas a medicamentos en investigación no autorizados en España y RAGI asociadas a medicamentos en investigación autorizados en España utilizados en indicaciones no autorizadas

La notificación podrá realizarse por fax (+34 918225076) o bien por correo postal o bien se podrá entregar personalmente en la Unidad de Registro y Tasas de la AEMPS (**Parque Empresarial Las Mercedes Edificio 8, C/ Campezo 1 - 28022 Madrid**) dirigida al Área de Ensayos clínicos de la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano. Las sospechas de reacciones adversas se acompañarán de la carta de acompañamiento indicada en el anexo A4 o A5 según corresponda.



25. 2.2. RAGI asociadas a medicamentos en investigación autorizados en España utilizados en las indicaciones autorizadas

La notificación podrá realizarse por fax (+34 918225336) o bien por correo postal o bien se podrá entregar personalmente en la Unidad de Registro y Tasas de la AEMPS (**Parque Empresarial Las Mercedes Edificio 8, C/ Campezo 1 - 28022 Madrid**) dirigida a la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano. Las sospechas de reacciones adversas se acompañarán de la carta de acompañamiento indicada en el anexo A4.

La AEMPS hará pública la fecha a partir de la cual aceptará la notificación electrónica remitida por los promotores. Así mismo, la AEMPS determinará la fecha límite a partir de la cual no aceptará las notificaciones en soporte digital o papel, salvo motivos justificados. Hasta entonces los promotores podrán seguir realizando las notificaciones en formato de papel, sin perjuicio de que en el caso de notificaciones de RAGI ocurridas fuera de España cuando la RAGI se notifique a Eudravigilance no sea necesaria la notificación adicional a la AEMPS.

27. Notificación expeditiva de reacciones adversas graves e inesperadas en un EC a los CEIC y CCAA

Se deberá notificar a cada uno de los CEIC implicados en un ensayo clínico todas las RAGI que hubieran ocurrido en los sujetos participantes en los centros de su área de influencia.

Asimismo, se deberá notificar al órgano competente de cada una de las Comunidades Autónomas donde se realiza el ensayo las sospechas de RAGI ocurridas en los centros sanitarios de su Comunidad (ver apartado 20 respecto a las direcciones de contacto).

En ambos casos, se utilizará para ello el formulario de notificación que consta como anexo D.

El promotor no debe notificar a los CEIC o a las CCAA otras RAGI distintas de las anteriormente mencionadas, salvo que exista una solicitud expresa al respecto.

28. Delegación por el promotor de las tareas de la notificación de reacciones adversas a terceros

El promotor puede delegar tareas en terceros si bien la responsabilidad última seguirá siendo del promotor.

En el caso de estudios promovidos por investigadores o centros sanitarios en los que se delegue la responsabilidad de la notificación de reacciones adversas a una compañía farmacéutica, deberá quedar claro en el contrato, el carácter independiente del investigador y que a él le corresponde la propiedad exclusiva de los datos.



29. Distribución de los medicamentos en investigación

Como cualquier otro medicamento, los medicamentos en investigación deben distribuirse a través de los Servicios de Farmacia, de acuerdo con lo establecido en la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

30. Utilización en el ensayo clínico de medicación comercializada obtenida por los cauces habituales del Sistema Nacional de Salud

Hay casos en los que es admisible que el proceso de obtención del medicamento sea el habitual, ej. para los ensayos clínicos que se aproximan mucho a la práctica clínica habitual en su realización y que buscan comparar la eficacia o seguridad de tratamientos utilizados de forma indistinta en la asistencia médica. El tratamiento no debe suponer una carga económica adicional para el sujeto participante en la investigación. Para obtener el dictamen favorable del CEIC y la conformidad de la Dirección del centro, el procedimiento previsto para obtener el medicamento debe constar en el protocolo. El promotor siempre está obligado a garantizar la trazabilidad de todos los medicamentos que se utilicen en el ensayo clínico.

31. Suscripción de una póliza de seguro en un ensayo clínico con medicamentos

En los ensayos clínicos deberá existir cobertura con un seguro específico de ensayos clínicos, de acuerdo con el Art.8 RD 223/2004 a menos que se cumplan estas dos condiciones:

1. Los medicamentos que se utilizan en el ensayo están autorizados en España y su uso se ajusta a las condiciones autorizadas.
2. El Comité Ético de Investigación Clínica considera que las intervenciones a las que serán sometidos los sujetos por su participación en el ensayo suponen un riesgo equivalente o inferior al que correspondería a su atención en la práctica clínica habitual.

32. Tomador de la póliza de seguro

La póliza puede ser suscrita por el promotor del estudio o por otras instituciones o entidades, pero debe cubrir las responsabilidades de promotor, investigadores y centros en los que se realice el ensayo.

En el caso de ensayos clínicos promovidos por investigadores, debido a los costes en que puede incurrirse si las pólizas se contratan de forma individual para un ensayo, se aconseja a los investigadores promotores que se aseguren de que los distintos Servicios de Salud, hospitales o Fundaciones para la investigación se responsabilizan de proporcionar la cobertura necesaria para cubrir estos proyectos de investigación.

33. Responsabilidad civil del promotor del ensayo clínico en caso de daños reclamados por

los participantes

Según el artículo 8 del Real Decreto 223/2004, el promotor, el investigador principal y el hospital o centro donde se realice el ensayo serán responsables solidariamente, sin necesidad de que medie culpa, del daño que en su salud sufra el sujeto sometido al ensayo clínico, así como de los perjuicios económicos que se deriven, incumbiéndoles la carga de la prueba de que no son consecuencia del ensayo clínico o de las medidas terapéuticas o diagnósticas que se adopten durante su realización.

De acuerdo con el artículo 16 h) del RD 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, cuando en un ensayo clínico no exista seguro, deberá presentarse al CEIC como parte de la documentación del ensayo un documento firmado de asunción de responsabilidad en caso de daños producidos como consecuencia del ensayo.

34. Cumplimiento de normas de Buena Práctica Clínica (BPC) en los ensayos clínicos promovidos por investigadores o centros sanitarios

El Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, exige que todos los ensayos que se realicen en España cumplan las normas de BPC.

En el Anexo III se interpretan algunos de los requisitos del archivo maestro aceptables en el caso de ensayos clínicos promovidos por investigadores.

El monitor no debe formar parte del equipo investigador.

35. Reiteración de una solicitud de ensayo clínico con medicamentos a la AEMPS o al CEIC después de un dictamen desfavorable o de que la autorización haya sido denegada

En este caso, el promotor presentará una nueva solicitud en la que el protocolo mantendrá el mismo nº EudraCT pero tendrá una nueva fecha cuando se haya modificado; en apartado A.7 del formulario de solicitud se indicará la letra correspondiente (A, B, etc) según el nº de reiteración de la solicitud que corresponda (en ningún caso se indicará “First submission”) y en la carta de acompañamiento se hará referencia a los motivos de la no autorización o dictamen desfavorable previo, indicando los nuevos datos que se aportan o las medidas correctoras propuestas en la nueva solicitud.

Las reiteraciones de una solicitud deberán presentarse al mismo CEIC que evaluó la solicitud previa.

A criterio del CEIC de referencia y dependiendo de la magnitud de los cambios introducidos, la reiteración de la solicitud podría tramitarse en los plazos de una modificación relevante.



Anexo I ¿ES UN ENSAYO CLINICO CON MEDICAMENTOS?

Traducción de la tabla incluida en capítulo 5 del Volumen 10 de EUDRALEX titulado “Preguntas y respuestas”, de abril de 2006. Disponible en URL: <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev10.htm> El siguiente algoritmo y sus notas aclaratorias ayudan a responder a esta pregunta. Se debe comenzar en la COLUMNA A y seguir las instrucciones. Por favor, lea las notas aclaratorias en la hoja siguiente.

A	B	C	D	E
ENSAYO CLINICO CON MEDICAMENTOS				ESTUDIO OBSERVACIONAL
¿Es un medicamento?⁽¹⁾	¿No es un medicamento?	¿Qué efecto se quiere conseguir con el medicamento?	¿Por qué se buscan esos efectos?	¿Cómo se buscan estos efectos?
Si se contesta NO a <u>todas</u> las preguntas de la columna A, el estudio realizado no es un ensayo clínico con medicamentos. Si se contesta SI a <u>alguna</u> de las siguientes preguntas debe continuarse en la columna B	Si se contesta SI a la pregunta de la columna B, el estudio no es un ensayo clínico con medicamentos Si se contesta NO a esta pregunta, debe continuarse en la columna C	Si se contesta NO a <u>todas</u> las preguntas de la columna C, el estudio no es un ensayo clínico dentro del ámbito de aplicación de la Directiva 2001/20/CE (RD 223/2004) Si se contesta SI a <u>alguna</u> de las siguientes preguntas, debe continuarse en la columna D	Si se contesta NO a <u>todas</u> las preguntas de la columna D, el estudio no es un ensayo clínico incluido en el ámbito de aplicación de la Directiva 2001/20/CE (RD 223/2004). Si se contesta SI a <u>alguna</u> de las siguientes preguntas, debe continuarse en la columna E.	Si se contesta SI a <u>todas</u> las preguntas siguientes, el estudio es observacional, el cual se encuentra fuera del ámbito de aplicación de la Directiva 2001/20/CE. Si las respuestas a las preguntas de las columnas A, B, C y D le llevan a la columna E y contesta NO a <u>alguna</u> de las siguientes preguntas, el estudio es un ensayo clínico incluido en el ámbito de aplicación de la Directiva 2001/20/CE (RD 223/2004).



<p>A.1 ¿Es una sustancia ⁽²⁾ o combinación de sustancias que se presenta como poseedora de propiedades para tratar o prevenir enfermedades en seres humanos?</p> <p>A.2 ¿La sustancia actúa como un medicamento? P. ej.: ¿puede administrarse en seres humanos para restaurar, corregir o modificar funciones fisiológicas por medio de una acción farmacológica, inmunológica o metabólica o para realizar un diagnóstico médico o administrarse con algún otro propósito médico?</p> <p>A.3 ¿Es un principio activo en una forma farmacéutica?</p>	<p>B.1 ¿Se administra <u>únicamente</u> alguna de las siguientes sustancias?</p> <ul style="list-style-type: none">• Sangre humana completa⁽³⁾;• Células sanguíneas humanas;• Plasma humano;• Tejidos o células, a excepción de medicamentos de terapia celular somática⁽⁴⁾;• Un producto alimentario ⁽⁵⁾ (incluyendo los suplementos dietéticos) que no se presente como un medicamento.• Un producto cosmético ⁽⁶⁾;• Un producto sanitario.	<p>C.1 ¿Descubrir o verificar/comparar su efecto clínico?</p> <p>C.2 ¿Descubrir o verificar/comparar su efecto farmacológico, P. ej. farmacodinámico.?</p> <p>C.3 ¿Identificar o verificar/comparar sus reacciones adversas?</p> <p>C.4 ¿Estudiar o verificar/comparar su absorción, distribución, metabolismo o excreción?</p>	<p>D.1 Comprobar o verificar/comparar la eficacia ⁽⁷⁾ del medicamento?</p> <p>D.2 Comprobar o verificar/comparar la seguridad del medicamento?</p>	<p>E.1 ¿Es un estudio referente a uno o más medicamentos comercializados en España?</p> <p>E.2 ¿Se prescriben los medicamentos conforme a las condiciones de uso autorizadas (ficha técnica)?</p> <p>E.3 ¿La asignación de los pacientes a una estrategia terapéutica concreta viene determinada por la práctica clínica habitual y no está condicionada de antemano por un protocolo de ensayo clínico?⁽⁸⁾</p> <p>E.4 La decisión de prescribir un determinado medicamento ¿está claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio?</p> <p>E.5 ¿Los procedimientos diagnósticos o de seguimiento, aplicados son los propios de práctica médica habitual?</p> <p>E.6 ¿Se utilizarán métodos epidemiológicos en el análisis de los datos procedentes del estudio?</p>
--	--	---	---	---

(1) Definición de medicamento recogida en la el artículo 8.a de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios.



- (2) Sustancia hace referencia a toda materia, cualquiera que sea su origen humano, animal, vegetal o químico que se puede administrar al ser humano.
- (3) No incluye derivados de la sangre humana completa, células sanguíneas humanas y plasma humano en los que estén implicados procesos de fabricación.
- (4) Medicamento de terapia celular somática (definición recogida en el artículo 47.2 de la Ley de Garantías y Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios): La utilización en seres humanos de células somáticas vivas, tanto autólogas, procedentes del propio paciente, como alogénicas, procedentes de otro ser humano, o xenogénicas, procedentes de animales, cuyas características biológicas han sido alteradas sustancialmente como resultado de su manipulación para obtener un efecto terapéutico, diagnóstico o preventivo por medios metabólicos, farmacológicos e inmunológicos. Dicha manipulación incluye la expansión o activación de poblaciones celulares autólogas «ex vivo», tal como la inmunoterapia adoptiva, y la utilización de células alogénicas y xenogénicas asociadas con productos sanitarios empleados «ex vivo» o «in vivo», tales como microcápsulas, matrices y andamiajes intrínsecos, biodegradables o no biodegradables.
- (5) Se considera alimento cualquier producto ingerido que no sea un medicamento. Un alimento no debe clasificarse como medicamento a menos que contenga uno o más ingredientes considerados como medicamento y que estén indicados con propósito médico.
- (6) El artículo 8.º de la Ley de Garantías y Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios, define cosmético como toda sustancia o preparado destinado a ser puesto en contacto con las diversas partes superficiales del cuerpo humano (epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos) o con los dientes y las mucosas bucales, con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto, y/o corregir los olores corporales, y/o protegerlos o mantenerlos en buen estado.
- (7) El concepto de eficacia, derivado de la legislación farmacéutica de la Unión Europea, consiste en la demostración científica de que un medicamento es capaz de diagnosticar, prevenir o tratar enfermedades.
- (8) La asignación aleatoria de los pacientes a un grupo de tratamiento predeterminado en un protocolo de ensayo clínico, no debe considerarse práctica clínica habitual.

Anexo II Estructura estándar de un protocolo de ensayos clínicos con medicamentos

PROTOCOLO DEL ENSAYO CLÍNICO Y MODIFICACIONES AL PROTOCOLO

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

6.1 Información General

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

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

Comentario: En los ensayos clínicos internacionales, cuando el *promotor en España* sea diferente del promotor en otros países participantes en el ensayo, el promotor en España también deberá constar en el protocolo.

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

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

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

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

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

6.2 Justificación

Justificación de la pertinencia de realizar el ensayo planteado (qué aportará el ensayo en relación con lo que ya se conoce), estimando los *riesgos y beneficios para la población participante en el mismo*. En su caso, se deberá *justificar la inclusión de poblaciones vulnerables* (ej. menores, incapaces, embarazadas, etc.).

6.2.1 Nombre y descripción del medicamento en investigación.

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

- 6.2.3 Resumen de los riesgos y beneficios conocidos y potenciales, si los hubiera, para los seres humanos
- 6.2.4 Descripción y justificación de la vía de administración, dosis, pauta de dosificación y periodo de tratamiento.
- 6.2.5 Declaración de que el ensayo será realizado de acuerdo con el protocolo, la BPC y los requisitos legales pertinentes.
- 6.2.6 Descripción de la población a estudiar.
- 6.2.7 Referencias de la literatura y datos que sean relevantes para el ensayo y que proporcionen una justificación del mismo.

6.3 Objetivo y Finalidad del Ensayo

Descripción detallada de los objetivos y finalidades del ensayo.

6.4 Diseño del Ensayo

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

- 6.4.1 Descripción específica de las variables principales y secundarias, si las hubiera, que se evaluarán en el ensayo.
- 6.4.2 Una descripción del tipo/diseño del ensayo que se realizará (por ejemplo, doble ciego, controlado con placebo, diseño paralelo) y un diagrama esquemático del diseño del ensayo, procedimientos y periodos.
- 6.4.3 Una descripción de las medidas tomadas para minimizar o evitar sesgos, tales como:
 - a) aleatorización
 - b) enmascaramiento
- 6.4.4 Una descripción de los tratamientos del ensayo y de la dosis y pauta de tratamiento del medicamento(s) en investigación. Además, deberá incluir una descripción de la forma farmacéutica, envasado y etiquetado del medicamento(s) en investigación.
- 6.4.5 La duración esperada de la participación de los sujetos y una descripción de la secuencia y duración de todos los periodos del ensayo, incluyendo el seguimiento, cuando proceda.
- 6.4.6 Una descripción de los “criterios de finalización” y de los “criterios de interrupción”, de parte o durante todo el estudio o de los sujetos.
- 6.4.7 Los procedimientos para contabilizar (reconciliar) el medicamento en investigación, incluyendo el placebo y el comparador, si lo hubiera.
- 6.4.8 El mantenimiento de los códigos de aleatorización del tratamiento del ensayo y los procedimientos para la apertura de los mismos.



- 6.4.9 La identificación de todos los datos que deban ser recogidos directamente en el CRD y que deban ser considerados como dato fuente (es decir, no existe ningún registro escrito o electrónico de los datos).
- 6.4.10 La definición de lo que se considerará *final del ensayo*, proporcionando una justificación cuando esta fecha no sea la de la última visita del último sujeto reclutado.

6.5 Selección y Retirada de Sujetos

- 6.5.1 Criterios de inclusión de los sujetos
- 6.5.2 Criterios de exclusión de los sujetos.
- 6.5.3 Criterios de retirada de los sujetos (es decir, finalizar el tratamiento del ensayo) y los procedimientos que especifican:
- a) Cuándo y cómo retirar a los sujetos del ensayo o del tratamiento con el medicamento en investigación.
 - b) El tipo de datos y el calendario en que se recogerán los datos de los sujetos retirados.
 - c) Si van a ser reemplazados los sujetos y cómo se realizará.
 - d) El seguimiento de los sujetos retirados del ensayo o del tratamiento con el medicamento en investigación.

6.6 Tratamiento de los Sujetos

- 6.6.1 Los tratamientos que se administrarán, incluyendo el nombre de todos los medicamentos, la dosis, esquema de dosificación, la vía o modo de administración y los periodos de tratamiento incluyendo los periodos de seguimiento para los sujetos de cada grupo o brazo de tratamiento del ensayo.
- 6.6.2 Los medicamentos o tratamientos permitidos (incluyendo la medicación de rescate) y no permitidos antes de y/o durante el ensayo.
- 6.6.3 Los procedimientos para monitorizar el cumplimiento del sujeto.

6.7 Valoración de la Eficacia

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

6.8 Valoración de Seguridad

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

6.8.3 Los procedimientos para obtener los informes de los acontecimientos adversos y enfermedades intercurrentes y para el registro y comunicación de los mismos y de las reacciones adversas a los medicamentos que se investigan.

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

6.9 Estadística

6.9.1 Descripción de los métodos estadísticos que se usarán, incluyendo el calendario de todos los análisis intermedios planificados.

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

6.9.3 El nivel de significación que será utilizado.

6.9.4 Los criterios para la finalización del ensayo.

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

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

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

6.10 Acceso Directo a los Datos/Documentos Fuente

El promotor garantizará que se especifica en el protocolo u otro acuerdo por escrito que el investigador o la institución permitirá el acceso directo a los datos o documentos fuente para la realización de la monitorización, la auditoría, la revisión por el CEIC, así como la inspección del ensayo por las autoridades sanitarias.

6.11 Control y Garantía de Calidad

6.12 Ética

Descripción de las consideraciones éticas relacionadas con el ensayo

6.13 Manejo de los Datos y Archivo de los Registros

6.14 Financiación y Seguros

La financiación y el seguro, si no se contemplan en un contrato independiente. Debe hacerse referencia a que se tendrán en cuenta los requisitos de la normativa vigente en España.



6.15 Política de Publicación

La política de publicación. Debe constar en el protocolo, o en el resumen del protocolo el compromiso expreso del promotor de publicar los resultados del ensayo tanto si fueran positivos como si fueran negativos.

6.16 Nota complementaria

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



Anexo III Interpretación de los requisitos que debe cumplir el archivo maestro de un ensayo clínico con promotor investigador

Título del documento	Comentarios
Manual del Investigador y sus actualizaciones	El manual del investigador puede no ser necesario cuando el medicamento utilizado en el estudio esté comercializado, presentándose en su lugar la Ficha Técnica. En este caso, la Ficha Técnica y sus versiones posteriores deberán constar en el archivo maestro del ensayo.
Curriculum vitae u otros documentos pertinentes que justifiquen la cualificación de los investigadores y personal que participen en el estudio. Curriculum vitae de los nuevos investigadores y personal que participen el estudio.	Dependiendo de la naturaleza del estudio y la extensión de la delegación de las tareas del investigador principal, podría bastar la confirmación por dicho investigador de que un investigador o un miembro del equipo tienen un reconocido cargo como especialista. El personal vinculado al estudio estará bajo la supervisión del investigador principal, que por tanto será responsable del trabajo referente al estudio que realicen en el centro. Solo será necesario mantener en el archivo maestro del estudio el listado del personal autorizado para participar en el estudio, con su título (médico, Diplomado de Enfermería...) y tareas en el estudio.
Rango normal de los resultados de laboratorio, de los procedimientos médicos y técnicos así como de las pruebas incluidas en el protocolo y sus actualizaciones posteriores.	Muchos de los procedimientos médicos, de laboratorio, técnicos y pruebas serán llevados a cabo por laboratorios del hospital que deberán archivar esta documentación. Los rangos esperados de normalidad así como los rangos correspondientes al ensayo deberán ser especificados en el protocolo. En caso necesario se documentará en el archivo las diferencias existentes en los rangos de normalidad de los laboratorios de los centros. Todas las actualizaciones deberán incluirse en el protocolo haciendo referencia a los cambios en el archivo maestro.
Procedimientos médicos, de laboratorio y técnicos así como las pruebas y sus actualizaciones posteriores.	Muchos de los procedimientos médicos, de laboratorio, técnicos y las pruebas serán llevados a cabo por laboratorios que deberán archivar esta documentación. Muchos Estados Miembros tienen sistemas nacionales de control de calidad para los laboratorios de los hospitales y su certificación o acreditación será parte del programa de garantía de calidad nacional. En este caso, se recomienda archivar la documentación correspondiente en el archivo maestro.
Lista maestra de randomización	Puede ser un programa en vez de una lista como tal y estar en poder del estadístico del estudio. En este caso en el archivo se documentarán los parámetros utilizados en el programa.
Instrucciones para el manejo de los medicamentos en investigación y los materiales relacionados del estudio.	Muchos estudios utilizan los medicamentos de la Farmacia que tienen una autorización de comercialización por lo que el almacenamiento y las instrucciones de dispensación serán parte de los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) para el manejo de los materiales de ensayo clínico seguidos en el Servicio de Farmacia. En este caso, en el archivo maestro del ensayo se hará constar la conformidad de los PNT, con la legislación vigente y las guías pertinentes incluyendo los registros pertinentes en el archivo maestro.



Título del documento	Comentarios
<p>Registro del envío de los medicamentos en investigación y los materiales relacionados con el ensayo.</p> <p>Documentación del envío de los medicamentos en investigación y los materiales de envío relacionados con el ensayo.</p>	<p>Muchos estudios utilizan los medicamentos comercializados de la Farmacia y el seguimiento de los lotes, las condiciones de envío y el recuento de la medicación será parte de los PNT de la Farmacia para ensayos clínicos.</p> <p>En este caso, en el archivo maestro del ensayo se hará constar la conformidad de los PNT, con la legislación vigente y las guías pertinentes incluyendo los registros pertinentes en el archivo maestro.</p>
<p>Certificados de análisis o certificado de liberación de los lotes de los medicamentos en investigación.</p> <p>Certificados de análisis de los nuevos lotes de los medicamentos en investigación</p>	<p>Muchos estudios utilizan los medicamentos de la Farmacia que tienen una autorización de comercialización por lo que la información referente al medicamento será parte de los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) para el manejo de los materiales de ensayo clínico seguidos en el Servicio de Farmacia.</p> <p>En este caso, en el archivo maestro del ensayo se hará constar la conformidad de los PNT, con la legislación vigente y las guías pertinentes incluyendo los registros pertinentes en el archivo maestro.</p>
<p>Informe de monitorización previo al inicio del estudio</p>	<p>En algunos estudios los promotores consideran que no es necesaria una visita previa al inicio del estudio en alguno o todos los centros que participan en el estudio. Esta decisión deberá constar por escrito en el archivo maestro del estudio.</p> <p>Las cartas o acuerdos firmados con esta decisión o acuerdo servirán para verificar que un centro tiene suficientes medios para llevar a cabo el estudio, por lo que deberá conservarse en el archivo maestro.</p>
<p>Informe de monitorización del inicio del estudio</p>	<p>En algunos estudios los promotores consideran que no es necesaria una visita de inicio del estudio en alguno o todos los centros del estudio. Esta decisión deberá constar en el archivo.</p> <p>En algunos casos se llevan a cabo reuniones de formación antes del inicio del estudio con lo que la visita de inicio puede no ser necesaria.</p> <p>Las cartas firmadas o los acuerdos alcanzados servirán para verificar que los procedimientos del estudio se han comprendido, por lo que deberán conservarse en el archivo.</p>
<p>Informe de las visitas de monitorización</p>	<p>La determinación de la extensión y naturaleza de la monitorización debe basarse en consideraciones tales como el objetivo, diseño, complejidad, tamaño etc., del estudio.</p> <p>Deberá documentarse en el archivo.</p>
<p>El recuento de los medicamentos en Investigación en el centro</p>	<p>En los estudios “no comerciales” la información referente al uso de medicamentos en investigación, de acuerdo con el protocolo, suele estar en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD). Si fuera así, los PNT de la Farmacia seguirán las guías y legislación vigente incluyendo el mantenimiento de la documentación que deberá incluirse en el archivo maestro.</p> <p>En algunos estudios, puede ser necesario un registro detallado del recuento de los medicamentos.</p>
<p>Documentación de la destrucción de un medicamento en</p>	<p>Si procede será necesario documentar en el archivo maestro que los PNT de la Farmacia son conformes con las guías pertinentes y la legislación</p>



Título del documento	Comentarios
investigación.	vigente. En algunos ensayos, si los PNT de la Farmacia no cubren este aspecto, será necesario hacer una reconciliación de los medicamentos recibidos, utilizados y devueltos antes de destruir el medicamento, así como un minucioso registro de la contabilización de los medicamentos.
Informe de monitorización de la visita de cierre.	Las cartas o acuerdos firmados pueden utilizarse para verificar que se han completado todas las actividades relacionadas con el ensayo, que todas las copias de los documentos esenciales se mantienen en los archivos correspondientes y que no se requieren más visitas de monitorización al centro. Estos documentos, de existir deberán constar en el archivo maestro del ensayo.



Anexos A1 y A1B Carta de acompañamiento de una solicitud inicial y anexo en caso de utilizarse en el EC algún medicamento no autorizado y registrado en España

Consultar el anexo en documento aparte.



Anexo A2 Carta de acompañamiento de una solicitud referente a un EC en trámite

Consultar el anexo en documento aparte.



Anexo A3 Carta de acompañamiento referente a un ensayo autorizado

Consultar el anexo en documento aparte.



Anexo A4 Carta de acompañamiento: Notificación de RAGI asociadas a un medicamento en investigación autorizado en la UE



Anexo A5 Carta de acompañamiento: Notificación de RAGI asociadas a un medicamento en investigación no autorizado en la UE



Anexo B Firma del protocolo por el investigador

Consultar el anexo en documento aparte.



Anexo C Direcciones de las Audiencias provinciales donde se encuentra el Ministerio Fiscal

La autorización del ensayo se pondrá en conocimiento del Ministerio Fiscal en todas las provincias correspondientes a los centros participantes en el ensayo.

En <http://www.cgpe.es/demarcacion.aspx> debe especificarse la provincia de interés. Una vez seleccionado el partido judicial correspondiente al nombre de la provincia, en el vínculo “Juzgados y Tribunales” se tiene acceso a la dirección de la Audiencia Provincial Presidente. El envío se remitirá a esta dirección indicando como destinatario el Ministerio Fiscal.



Anexo D Formulario de notificación de reacción adversa grave e inesperada ocurrida en España
Consultar el anexo en documento aparte.



Anexo 1B Formulario de conformidad de la dirección del centro a la fabricación por el Servicio de Farmacia

Consultar en documento aparte.



Anexo 1C Formulario de solicitud de modificación relevante

Consultar en documento aparte.



Anexo 1D Formulario de declaración de final de ensayo clínico

Consultar en documento aparte.



Anexo 2 Criterios y procedimientos para la obtención del dictamen único en la evaluación de protocolos de ensayos clínicos multicéntricos por los CEIC

Consultar en documento aparte.