

## Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España

Versión 19, de 24 noviembre 2023 (se pueden revisar todas las versiones al final del documento)

Fecha de publicación: 27 de noviembre de 2023

En el presente documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (en adelante AEMPS) para la realización de ensayos clínicos en España se proporciona, en un formato de preguntas y respuestas, información sobre los aspectos prácticos que conlleva la aplicación del Reglamento (UE) N° 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014 (en adelante «Reglamento») y del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (en adelante CEIm) y el Registro Español de Estudios Clínicos. El documento es complementario del «memorando de colaboración» entre la AEMPS y los CEIm también público. Los temas que necesiten de una mayor aclaración, o una rectificación en función de la experiencia adquirida, se revisarán en sucesivas versiones de este documento que pretende ser dinámico y, por tanto, fácil de actualizar.

Cualquier duda o comentario referente a la aplicación del nuevo real decreto o a este documento debe dirigirse a la dirección de correo electrónico [aecaem@aemps.es](mailto:aecaem@aemps.es) citando como referencia en el asunto «Preguntas y Respuestas».

Las incidencias o dudas relacionadas con el envío de una solicitud o comunicación sobre ensayos clínicos a través del Portal ECM deben dirigirse a [incidensayos@aemps.es](mailto:incidensayos@aemps.es).

Las incidencias, dudas o sugerencias relacionadas con el Registro Español de estudios clínicos (REec) deben dirigirse a [reec incidencias@aemps.es](mailto:reec incidencias@aemps.es).

Pueden ampliar información sobre ensayos clínicos en la Unión Europea y sobre el Clinical Trials Information System (CTIS) en [Clinical Trials in the European Union - EMA \(euclinicaltrials.eu\)](http://Clinical Trials in the European Union - EMA (euclinicaltrials.eu)). Las incidencias relacionadas con CTIS deben gestionarse a través del EMA Service Desk [Log in - Service Desk \(europa.eu\)](http://Log in - Service Desk (europa.eu)).



## ÍNDICE

<b>1. REGULACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN ESPAÑA .....</b>	<b>6</b>
1.1 Entrada en vigor y aplicación plena del Reglamento nº 536/2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.....	6
1.2 Presentación de solicitudes de un ensayo clínico.....	6
1.3 Ensayos transicionados .....	7
1.4 ¿Cuáles son los documentos que deben presentarse para solicitar la autorización de un ensayo clínico? .....	7
1.5 ¿Cuándo puede iniciarse un ensayo clínico en España? .....	8
1.6 ¿Debe enviarse la conformidad de la dirección de los centros participantes para obtener la autorización del ensayo?.....	8
<b>2. TASAS.....</b>	<b>9</b>
2.1 ¿Cuál es la tasa a pagar por la evaluación de un ensayo clínico?.....	9
2.2 Exenciones.....	9
2.3 Período de validez.....	10
<b>3. PROCEDIMIENTO DE AUTORIZACIÓN .....</b>	<b>11</b>
3.1 ¿Qué cambia respecto al procedimiento de autorización de un ensayo clínico?11	
3.2 ¿Cuál es el calendario que sigue una solicitud de autorización de ensayo clínico?.....	11
3.3 ¿Cómo debe solicitarse la autorización según la Ley 9/2003, de 25 de abril, en el caso de ensayos clínicos con medicamentos que incluyan un organismo modificado genéticamente? .....	11
3.4 ¿Es posible reiterar la solicitud de autorización del ensayo clínico después de un desistimiento o una denegación de la solicitud previa? .....	12
3.5 Particularidades en los plazos durante el periodo de Navidades.....	12
3.6 ¿Se mantiene la necesidad de la calificación de producto en fase de investigación clínica (PEI)? .....	12
<b>4. ENSAYOS DE BAJO NIVEL DE INTERVENCIÓN (BNI).....</b>	<b>13</b>
4.1 ¿Qué se considera un ensayo de BNI? .....	13
4.2 ¿Hay reglas distintas para un ensayo clínico de bajo nivel de intervención?.....	13



<b>5. ENSAYOS CLÍNICOS CON PRODUCTOS SANITARIOS.....</b>	<b>15</b>
5.1 Solicitudes iniciales presentadas bajo el Reglamento (Portal CTIS) .....	15
5.2 Modificaciones de ensayos autorizados bajo la Directiva (Portal ECM) que todavía no han sido transicionados.....	15
<b>6. MEDICAMENTOS AUXILIARES .....</b>	<b>18</b>
6.1 ¿Qué se considera medicamento auxiliar en un ensayo clínico?.....	18
6.2 ¿Debe proporcionar el promotor de un ensayo clínico los medicamentos en investigación y los medicamentos auxiliares del ensayo? .....	18
<b>7. INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON CÉLULAS Y/O TEJIDOS .....</b>	<b>19</b>
7.1 Células y/o tejidos que se van a destinar a la fabricación de medicamentos de terapia avanzada en Investigación .....	19
7.2 Investigación con células y/o tejidos que no tienen la consideración de medicamentos .....	19
<b>8. CEIM Y DOCUMENTACIÓN DE PARTE II .....</b>	<b>21</b>
8.1 ¿Qué CEIm pueden realizar la evaluación de un ensayo clínico?.....	21
8.2 ¿Qué tipo de Comité de Ética de la Investigación puede evaluar un estudio observacional con medicamentos o un estudio clínico con productos sanitarios? .....	21
8.3 ¿Qué documentos de parte II se deben presentar?.....	21
8.4 ¿Qué información debe proporcionarse al posible participante en el ensayo clínico antes de obtener su consentimiento informado?.....	22
8.5 ¿Qué debe incluir la memoria económica?.....	22
8.6 Modelo y gestión del contrato.....	23
<b>9. MODIFICACIONES .....</b>	<b>24</b>
9.1 ¿Qué se considera una modificación sustancial del ensayo?.....	24
9.2 ¿Cómo debe solicitarse la autorización de una modificación sustancial de un Ensayo Clínico?.....	24
9.3 ¿Cuál es el calendario que sigue una solicitud de autorización de modificación sustancial?.....	26
9.4 ¿Es posible el envío de varias modificaciones sustanciales de forma simultánea para un mismo ensayo? .....	26



9.5 ¿Es posible presentar una modificación sustancial al CEIm que solo implique cambios en la parte II antes de que el ensayo haya sido autorizado por la AEMPS? .....	26
9.6 ¿Cómo deben notificarse las modificaciones sustanciales que se refieran a cambios en la parte II no relacionados con un cambio en la parte I? .....	26
<b>10. NOTIFICACIONES .....</b>	<b>28</b>
10.1 Presentación de solicitudes y comunicaciones de un ensayo clínico .....	28
10.2 ¿Cómo debe comunicarse una finalización anticipada del EC cuando se prevé un seguimiento de los sujetos posterior a la fecha de finalización? .....	30
10.3 ¿Deben notificarse al CEIm las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas? .....	30
10.4 ¿Deben comunicarse las sospechas de reacciones adversas graves y el resto de comunicaciones necesarias sobre el ensayo a las CCAA? .....	31
10.5 Pasos a seguir en caso de que sea necesario un cambio en el CEIm evaluador de un ensayo autorizado .....	31
10.6 ¿Es necesario enviar un informe anual sobre la marcha del ensayo? .....	32
10.7 ¿Cómo presentar las medidas urgentes de seguridad incluidas las paralizaciones/interrupciones temporales de un ensayo clínico? .....	32
10.8 Comunicación de incumplimientos graves .....	33
<b>11. REEC .....</b>	<b>34</b>
11.1 ¿Qué información se publica en el REec? .....	34
11.2 Responsable del estudio en REec designado por el promotor .....	35
11.3 ¿Qué información puede gestionar el responsable del ensayo clínico en el REec? .....	35
11.4 ¿Cómo puedo cambiar el usuario responsable del ensayo clínico en REec? .....	35
11.5 Publicación de fechas y resumen del Informe final de resultados en el REec ...	36
11.6 Actualización de los centros participantes en un ensayo clínico en el REec .....	37
11.7 Contacto del promotor en el Reec .....	38
11.8 ¿Y los ensayos transicionados al Portal CTIS? .....	38
11.9 ¿Cuándo deberán cargarse en el REec los estudios observacionales? .....	38
<b>12. AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN/IMPORTACIÓN .....</b>	<b>39</b>



12.1 ¿En qué casos se necesitaría solicitar a la AEMPS la autorización del cumplimiento de las normas de correcta fabricación para la fabricación o distribución de medicamentos en investigación por el Servicio de Farmacia Hospitalaria? .....	39
12.2 ¿Se requiere autorización por parte de la AEMPS para elaborar una fórmula magistral destinada a un ensayo clínico? .....	40
12.3 ¿Cuál es el procedimiento para solicitar la autorización de fabricación/distribución por el Servicio de Farmacia Hospitalaria?.....	41
12.4 Importación/Exportación de medicamentos en investigación. ....	42
<b>13. ELEMENTOS DESCENTRALIZADOS.....</b>	<b>44</b>
13.1 Elementos Descentralizados en España.....	44
<b>14. TRANSPARENCIA Y PROTECCION DE DATOS .....</b>	<b>47</b>
14.1 Dónde puedo encontrar información sobre la publicación de información confidencial y datos personales? .....	47
14.2 ¿Dónde puedo encontrar más información sobre las corresponsabilidades en protección de datos? .....	47
14.3 ¿Dónde puedo encontrar una descripción general de la información y los documentos cargados en CTIS que están sujetos a publicación? .....	47
14.4 En el ámbito de la protección de datos ¿debería el monitor tener un contrato de encargado del tratamiento con cada centro donde intervenga por cuanto puede acceder a datos identificativos y de la historia clínica de los sujetos del ensayo?.....	48
<b>15. Anexos.....</b>	<b>49</b>



# 1. REGULACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN ESPAÑA

## 1.1 Entrada en vigor y aplicación plena del Reglamento nº 536/2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.

El 31 de julio de 2021, la Comisión Europea publicó en el Diario Oficial de la Unión Europea la [Decisión 2021/1240, de 13 de julio de 2021](#), sobre la plena funcionalidad del Portal del Sistema de Información de Ensayos Clínicos (CTIS, por sus siglas en inglés) y la base de datos de ensayos clínicos de la UE.

Por su parte, la aplicación plena del [Reglamento de Ensayos Clínicos \(UE\) nº 536/2014](#) (en adelante, Reglamento EC) en todos los países de la UE y del Espacio Económico Europeo (EEE) –Islandia, Liechtenstein y Noruega– tuvo lugar el 31 de enero de 2022. Se recomienda por tanto leer el Set de Documentación relacionado con el citado Reglamento en el [volumen 10 de Eudralex](#).

En las solicitudes que se envíen a través del Portal CTIS es importante tener en cuenta los aspectos específicos de este documento y en particular lo siguiente:

- Para nuevas solicitudes de ensayos deberá elegirse un CEIm adherido al nuevo Memorando de Colaboración y al trabajo en CTIS. Antes de enviar una solicitud de autorización de ensayo clínico, el promotor debe contactar con el CEIm seleccionado para confirmar que tiene disponibilidad para involucrarse en la evaluación de la solicitud en las fechas propuestas, tanto si España va a ser propuesta como RMS como si no. Puede consultar los **Comités adheridos al trabajo en CTIS** [aquí](#).
- El CEIm deberá seleccionarse en el proceso de pago telemático de tasas (ver apartado 2 de «Tasas»).
- Sigue siendo fundamental dar un nombre claro a los documentos que se carguen en CTIS, siguiendo las recomendaciones del Anexo I de este Documento de Instrucciones.

Puede encontrar información mucho más detallada en la **Guía de CTIS para promotores** publicada en la sección "Guías" de la [página web de la AEMPS](#)

## 1.2 Presentación de solicitudes de un ensayo clínico.

- Desde el 31 de enero de 2023 todas las solicitudes iniciales de ensayos clínicos deben presentarse de conformidad con el Reglamento EC y a través del Portal CTIS.
- Del 31 de enero de 2022 hasta el 31 de noviembre de 2024 los ensayos clínicos en curso, previamente autorizados, pueden permanecer bajo la legislación sobre la que se autorizaron o pueden acogerse a las disposiciones del Reglamento EC,



enviándose la solicitud de transición vía CTIS. Esto quiere decir que los promotores de ensayos clínicos en marcha pueden, en cualquier momento, acogerse a estas disposiciones a través de CTIS. Asimismo, los promotores deberán tener en cuenta que este periodo de adaptación puede oscilar de los 60 a los 106 días, por tanto, deben hacer la solicitud de transición con tiempo suficiente por si fuera necesario realizar aclaraciones.

Esta transición será necesaria y deberá hacerse en los próximos dos años para los ensayos clínicos que vayan a tener activo algún centro en la UE a fecha 31 de enero de 2025 (ver sección 11 del Q&A document, en el capítulo V del [volumen 10 de Eudralex](#)).

Todas las solicitudes y comunicaciones posteriores a la autorización de un ensayo clínico no cargado en CTIS deberán seguirse realizando a través del Portal ECM como máximo hasta la fecha en que se haya solicitado la transición del ensayo clínico en el Portal CTIS.

- El 31 de enero de 2025 se requerirá que todos los ensayos clínicos en curso hayan realizado la transición al Reglamento EC y su autorización conste en CTIS.

### 1.3 Ensayos transicionados

El procedimiento para transicionar un ensayo clínico al Portal CTIS se describe en **Guía de CTIS para promotores** publicada en la sección "Guías" de la [página web de la AEMPS](#).

Los documentos a presentar se indican en las preguntas 11.6 y 11.7 del Q&A document, en el capítulo V del [volumen 10 de Eudralex](#).

En el caso de presentar modificaciones sustanciales de ensayos transicionados evaluados inicialmente por un CEIm que no está adherido al Memorando y al trabajo en CTIS, es responsabilidad del promotor avisar al CEIm no adherido de que se selecciona un nuevo CEIm evaluador de las modificaciones sustanciales del ensayo tras su transición al Reglamento.

Las solicitudes iniciales de ensayos clínicos transicionados estarán exentas de pago de tasa.

No obstante cualquier modificación sustancial posterior sí estará sujeta al pago de tasa.

### 1.4 ¿Cuáles son los documentos que deben presentarse para solicitar la autorización de un ensayo clínico?



Las solicitudes y comunicaciones referentes a un ensayo clínico que se hagan a través del Portal CTIS deben ser conformes a lo indicado en la **Guía de CTIS para promotores**, publicada en la sección "Guías" de la [página web de la AEMPS](#).

El contenido del expediente de solicitud inicial es el que recoge el [Anexo I del Reglamento EC](#).

Las plantillas europeas disponibles pueden encontrarse en el Capítulo I del [volumen 10 de Eudralex](#) y, las plantillas nacionales, en los Anexos a este documento de instrucciones, en la sección "Guías" de la [página web de la AEMPS](#).

### **1.5 ¿Cuándo puede iniciarse un ensayo clínico en España?**

Los ensayos clínicos con medicamentos estarán sujetos a autorización previa por parte de la AEMPS, tras una evaluación científica y ética de las partes I y II.

Además, en el caso de un ensayo clínico con un medicamento que incluya un organismo modificado genéticamente será necesario que el promotor disponga de la autorización correspondiente según 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 (ver apartado 3.3).

Para poder iniciar un ensayo clínico en un centro participante, el promotor deberá disponer del dictamen favorable a la realización del ensayo clínico en dicho centro emitido por el CEIm, la resolución de autorización de la AEMPS y el contrato firmado con la dirección de dicho centro. Además, debe haber activado el centro para el ensayo en el Registro Español de Estudios Clínicos (REec) (ver apartado 11).

### **1.6 ¿Debe enviarse la conformidad de la dirección de los centros participantes para obtener la autorización del ensayo?**

No. Entre el centro y el promotor debe existir un acuerdo para la realización de un ensayo clínico que se expresa mediante el contrato. Sólo en ensayos clínicos en los que el promotor sea un investigador que pertenezca al centro y no se requiera la firma del contrato se precisará la conformidad expresa de la dirección del centro. Sin embargo, este es un documento solo para el promotor.

La conformidad de la dirección del centro tampoco debe seguir notificándose a la AEMPS en el caso de ensayos clínicos autorizados antes del 13 de enero de 2016. Bastará en estos casos con la activación del centro en el REec.

## 2.TASAS

### 2.1 ¿Cuál es la tasa a pagar por la evaluación de un ensayo clínico?

Las tasas vigentes para la AEMPS se indican en el artículo 123 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios y pueden pagarse de forma electrónica en la siguiente [dirección](#).

Durante el proceso de pago telemático de tasas se deberá seleccionar el CEIm evaluador del ensayo clínico (salvo en el caso de modificaciones sustanciales que afecten solo a la parte de calidad) **y prestar especial atención al introducir el EU Number/EudraCT.**

En los pagos realizados por transferencia bancaria, es fundamental poner en el concepto de dicha transferencia el número del modelo 317 de trece dígitos que se ha cumplimentado previamente.

En la presentación del ensayo se debe aportar tanto el modelo 317 como el justificante bancario.

Se debe tener en cuenta la información publicada en la página web de [Tasas](#).

### 2.2 Exenciones

A partir del 28 de junio de 2023 estarán exentos de pago de tasas los estudios clínicos que cumplan las siguientes características:

1. El promotor es una universidad, hospital, organización científica pública, organización sin ánimo de lucro, organización de pacientes o investigador individual.
2. La propiedad de los datos de la investigación pertenece al promotor desde el primer momento del estudio.
3. No hay acuerdos entre el promotor y terceras partes que permitan el empleo de los datos para usos regulatorios o que generen una propiedad industrial.
4. El diseño, la realización, el reclutamiento, la recogida de datos y la comunicación de resultados de la investigación se mantienen bajo el control del promotor.
5. Por sus características, estos estudios no pueden formar parte de un programa de desarrollo para una autorización de comercialización de un producto.

Deberá, por tanto, incluirse una declaración firmada por el promotor con estas consideraciones, documento que se subirá en la sección “Proof of payment” de CTIS.



Además, en estos casos será imprescindible indicar el CEIm evaluador de la solicitud en la cover letter.

En el caso de las modificaciones sustanciales de ensayos autorizados bajo la Directiva, esta declaración deberá adjuntarse junto con el resto de documentos de la solicitud en el Portal ECM.

También estarán exentos de pago los ensayos transicionados al portal CTIS que fueron autorizados inicialmente bajo la Directiva. No obstante cualquier modificación sustancial posterior sí estará sujeta al pago de tasa.

### **2.3 Período de validez**

Tal como se indica en el artículo 125.2 del Real Decreto Legislativo 1/2015, abonada la tasa, el sujeto pasivo deberá presentar la solicitud en el plazo máximo de **un mes** desde que se realizó el pago.

## 3. PROCEDIMIENTO DE AUTORIZACIÓN

### 3.1 ¿Qué cambia respecto al procedimiento de autorización de un ensayo clínico?

En el caso de solicitudes enviadas a través del Portal CTIS se aplicarán los plazos y proceso de evaluación coordinado respecto a la parte I fijados en el Reglamento 536/2014 (más información en la [Guía de CTIS para promotores](#)).

En el caso de que la solicitud no esté completa generalmente solo será viable una sola petición de información. Se espera que el promotor presente junto a la respuesta las versiones actualizadas de los documentos que correspondan. En la petición de información al promotor (RFI) solo se incluirán preguntas que de no responderse de forma satisfactoria motivarán la denegación de la solicitud o una condición en la autorización.

Se considera de interés que España pueda constar en la solicitud inicial de autorización del ensayo clínico recibiendo tanto la parte I como la parte II.

La autorización del ensayo caducará en los MSC en los que en el plazo de 2 años no se haya incluido ningún sujeto.

### 3.2 ¿Cuál es el calendario que sigue una solicitud de autorización de ensayo clínico?

El calendario de evaluación de una solicitud enviada por el Portal CTIS es el que consta en el Reglamento 536/2014. Consulte la sección 5 de la [Guía de CTIS para promotores](#) para más información.

### 3.3 ¿Cómo debe solicitarse la autorización según la Ley 9/2003, de 25 de abril<sup>(1)</sup>, en el caso de ensayos clínicos con medicamentos que incluyan un organismo modificado genéticamente?

Pueden obtener información al respecto en la página web del Ministerio para la Transición Ecológica [Procedimientos de autorización de liberaciones voluntarias de OMG \(miteco.gob.es\)](#).

---

<sup>1</sup>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.



### **3.4 ¿Es posible reiterar la solicitud de autorización del ensayo clínico después de un desistimiento o una denegación de la solicitud previa?**

Sí. En este caso, el promotor deberá mantener el mismo CEIm que en la solicitud previa.

Una nueva presentación implica que la solicitud fue retirada o denegada en todos los MSC involucrados en el ensayo, o que la solicitud caducó en todos los MSC después de la autorización.

Si la solicitud hubiera sido retirada o caducada en uno o varios MSC, pero no en todos, no es posible volver a presentarla. Los MSC que fueron retirados pueden añadirse mediante una solicitud adicional de MSC, de acuerdo con el artículo 14 del Reglamento.

Cuando la solicitud previa no se hubiera considerado válida o en caso de que el desistimiento de la solicitud previa tuviera lugar durante la fase de validación, el promotor podrá reutilizar la tasa previamente pagada a la AEMPS, **siempre y cuando se encuentre dentro de los 30 días posteriores al pago.**

El promotor deberá indicar qué es lo que ha cambiado respecto a la solicitud previa y únicamente deberá adjuntar las nuevas versiones de los documentos que hayan cambiado. En este caso, el documento deberá resumir en una sección cuáles son todos los cambios del documento, o en caso contrario se proporcionará este resumen de los cambios en un documento aparte.

### **3.5 Particularidades en los plazos durante el periodo de Navidades.**

Entre el 23 de diciembre y el 7 de enero habrá una parada de reloj en todos los plazos aplicables tanto a la AEMPS y CEIm como al promotor durante ese periodo.

### **3.6 ¿Se mantiene la necesidad de la calificación de producto en fase de investigación clínica (PEI)?**

No, con el nuevo Reglamento el concepto de PEI desaparece.

CTIS obtiene la información de los productos registrados en el xEVMPD, que es el diccionario centralizado de medicamentos gestionado por la EMA.

Si el medicamento no está incluido en ese diccionario el promotor debe proceder a incluirlo. Para ello debe estar previamente registrado en EudraVigilance.

Puede encontrar más información en la web de la [EMA](https://www.ema.europa.eu).

## 4. ENSAYOS DE BAJO NIVEL DE INTERVENCIÓN (BNI)

### 4.1 ¿Qué se considera un ensayo de BNI?

Se considera un ensayo clínico de bajo nivel de intervención aquel que cumpla todas las condiciones siguientes:

- a) los medicamentos en investigación, excluidos los placebos, están autorizados;
- b) según el protocolo del ensayo clínico, los medicamentos en investigación se utilizan de conformidad con los términos de la autorización de comercialización, o su uso se basa en pruebas y está respaldado por datos científicos publicados sobre la seguridad y eficacia de dichos medicamentos en alguno de los Estados miembros implicados, y
- c) los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo o carga adicional para la seguridad de los sujetos que es mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual en alguno de los Estados miembros implicados.

El anexo I del Q&A document (capítulo V del [volumen 10 de Eudralex](#)) incluye un árbol de decisión que puede utilizarse para determinar si un ensayo clínico se considera de bajo nivel de intervención, de acuerdo a la definición del Reglamento EC.

### 4.2 ¿Hay reglas distintas para un ensayo clínico de bajo nivel de intervención?

El proceso de autorización de un ensayo clínico de bajo nivel de intervención es el mismo y tiene lugar en los mismos plazos máximos que cualquier otro ensayo. Sin embargo, la documentación del ensayo y el seguro son más sencillos (ver Anexo I. Documentación del ensayo e identificación de los documentos al cargarlos en el Portal ECM o en el Portal CTIS). Además, la monitorización, el contenido del archivo maestro y la trazabilidad de los medicamentos en investigación pueden simplificarse y, en función de las características del ensayo, llegar a ser similares a las de la práctica clínica habitual.

Cuando el promotor solicite la calificación de estudio de bajo nivel de intervención deberá indicar que solicita la calificación de ensayo clínico de bajo nivel de intervención en la carta de presentación, y proporcionar la justificación para ello, indicando cuando proceda cuales son los procedimientos del ensayo adicionales con respecto a los que se hubieran realizado a los participantes en el contexto de la práctica clínica habitual.

En los casos en los que se solicite un ensayo clínico como de bajo nivel de intervención en el que los medicamentos se utilizan conforme a la Ficha Técnica autorizada, deberá indicarse de forma explícita. En caso contrario, deberá aportarse una justificación que se base en evidencia científica publicada que avale la eficacia y



seguridad de los medicamentos en investigación utilizados en las condiciones del ensayo. Esta evidencia puede incluir datos publicados en revistas científicas, así como protocolos de tratamiento o informes de evaluación nacionales, regionales o institucionales que sean relevantes.

Asimismo, cuando los procedimientos de diagnóstico o seguimiento sean conforme a la práctica clínica habitual deberá indicarse de forma explícita aclarando el contexto de práctica clínica habitual al que se refiere (en España, o en otro país de la UE, indicando cual), aportando en su caso la evidencia correspondiente. En caso contrario, deben identificarse los procedimientos que no se ajustan a la práctica clínica habitual y justificarse que los mismos no entrañan más que un riesgo o carga adicional mínimos para la seguridad de los sujetos comparado con los de la práctica clínica habitual.

Tal como recoge el [Memorando de Colaboración](#) entre la AEMPS y los CEIm, los ensayos de bajo nivel de intervención serán evaluados solamente por el CEIm.

## 5. ENSAYOS CLÍNICOS CON PRODUCTOS SANITARIOS

### 5.1 Solicitudes iniciales presentadas bajo el Reglamento (Portal CTIS)

Consultar el anexo I de la **Guía de CTIS para promotores** publicada en la página web de la AEMPS, en esta [sección](#).

En la carta de acompañamiento se indicará el uso del producto sanitario en el ensayo clínico, tanto si se trata de un producto sanitario sin marcado CE, un producto sanitario con marcado CE pero que no se usa conforme a su finalidad prevista o un producto integrado en el que la acción fundamental es la del medicamento.

### 5.2 Modificaciones de ensayos autorizados bajo la Directiva (Portal ECM) que todavía no han sido transicionados

#### A) Ensayo clínico con medicamentos en investigación y productos sanitarios sin marcado CE.

En los casos en los que en un ensayo clínico se pretenda utilizar algún producto sanitario sin marcado CE, o con marcado CE pero que no se usa conforme a su finalidad prevista, se trataría de un estudio combinado en el que habría, tanto un ensayo clínico con un medicamento, como una investigación clínica con un producto sanitario, o un estudio del funcionamiento con un producto sanitario de diagnóstico *in vitro*, según el caso, y es necesario solicitar a la AEMPS las autorizaciones pertinentes.

- En cuanto al **ensayo clínico con medicamentos**, se deberá enviar toda la documentación relativa al ensayo clínico a través del Portal ECM (en el caso de modificaciones de ensayos bajo directiva).
- En cuanto a las **investigaciones clínicas con productos sanitarios o los estudios del funcionamiento con productos sanitarios de diagnóstico in vitro cubiertos por el artículo 58 del Reglamento 2017/746**, la documentación requerida, así como el protocolo del ensayo clínico, se deberá presentar a través del Registro General de la AEMPS dirigida al Departamento de Productos Sanitarios. Esta vía se utilizará hasta que se encuentre operativa la base de datos europea Eudamed. Este mismo proceso aplica a las ampliaciones a nuevos centros.

Si se trata de una modificación de un ensayo bajo directiva en el que había un producto sanitario sin marcado CE implicado, aunque el estudio del funcionamiento o la investigación clínica con el producto sanitario se autorizase de manera conjunta a través del portal ECM, a partir de ahora, además de lo requerido en cuanto a la



modificación del ensayo clínico, se deberá enviar la solicitud de autorización de modificación sustancial del estudio del funcionamiento o de la investigación clínica por separado al Departamento de Productos Sanitarios de la AEMPS.

Del mismo modo, si una modificación de un ensayo bajo directiva tramitado y autorizado por el Portal ECM consiste en la inclusión de un nuevo producto sanitario sin marcado CE, además de lo requerido en cuanto a la modificación del ensayo clínico, la solicitud de autorización del estudio del funcionamiento o de la investigación clínica debe realizarse por separado al Departamento de Productos Sanitarios.

Ambas solicitudes deberán presentarse de manera simultánea para su evaluación, que se realizará de manera paralela siguiendo los plazos según la legislación aplicable a cada uno de ellos. El CEIm evaluador debe ser el mismo tanto para el ensayo clínico con medicamentos como para la investigación clínica con productos sanitarios o el estudio del funcionamiento de productos sanitarios para diagnóstico in vitro.

En cuanto a las tasas, deberán abonarse las correspondientes a la evaluación de modificaciones ensayos clínicos, así como la tasa de solicitud de autorización de investigaciones clínicas de productos sanitarios (o modificaciones, según corresponda). Para los estudios del funcionamiento de productos sanitarios para diagnóstico in vitro las tasas son las mismas que para las investigaciones clínicas de productos sanitarios.

Se otorgarán dos autorizaciones por separado: una para la investigación clínica con productos sanitarios o el estudio del funcionamiento de productos sanitarios para diagnóstico in vitro, y otra para la realización del ensayo clínico con medicamentos.

Para poder iniciar el ensayo o aplicar la modificación, es imprescindible que el promotor cuente con ambas autorizaciones.

## **B) Ensayo clínico con un producto integrado**

En los ensayos clínicos en los que se investigue un producto integrado que tenga componentes que, utilizados por separado, podrían considerarse un producto sanitario o un medicamento, la legislación aplicable al mismo varía dependiendo de la cualificación del producto en investigación como medicamento o producto sanitario según el mecanismo de acción a través del cual ejerce su acción. Cabe diferenciar dos situaciones:

- a) En el caso en el que la **acción fundamental sea la del medicamento**, el promotor deberá presentar la solicitud de autorización de la modificación del ensayo clínico a través del Portal ECM y únicamente se abonará la tasa correspondiente a ensayos clínicos. En este caso, no será necesario presentar ninguna solicitud al Departamento de Productos Sanitarios. La parte del



producto que por separado podría considerarse producto sanitario debe cumplir los requerimientos de seguridad y funcionamiento que se recogen en el Anexo I del Reglamento 2017/745 sobre los productos sanitarios.

b) En el caso en el que la **acción fundamental sea la del producto sanitario**, se trataría de una investigación clínica con productos sanitarios que deberá cumplir lo establecido en su legislación. La solicitud debe enviarse a través del Registro General de la AEMPS dirigida al Departamento de Productos Sanitarios y únicamente se abonará la tasa correspondiente a la investigación clínica de productos sanitarios.

En caso de dudas sobre ensayos clínicos con medicamentos pueden dirigirse a [aecaem@aemps.es](mailto:aecaem@aemps.es), y en caso de dudas con investigaciones clínicas con productos sanitarios a [psinvclinic@aemps.es](mailto:psinvclinic@aemps.es).

## 6. MEDICAMENTOS AUXILIARES

### 6.1 ¿Qué se considera medicamento auxiliar en un ensayo clínico?

El término medicamento auxiliar es equivalente al término medicamento no investigado. Por tanto, los medicamentos auxiliares se describen en el Reglamento 536/2014.

Para más información consultar las [Recomendaciones sobre medicamentos auxiliares en ensayos clínicos](#), en el capítulo III del [volumen 10 de Eudralex](#).

### 6.2 ¿Debe proporcionar el promotor de un ensayo clínico los medicamentos en investigación y los medicamentos auxiliares del ensayo?

El promotor es responsable de suministrar de forma gratuita los medicamentos en investigación. En los ensayos clínicos cuyo promotor sea un investigador del centro o una entidad no lucrativa de carácter científico, o en aquellos en los que exista común acuerdo con la dirección del centro donde vaya a desarrollarse el ensayo clínico, se podrán acordar con el centro otras formas de suministro, especialmente cuando el tratamiento de los pacientes en el ensayo, o parte de él, fuera el que recibirían en caso de haber decidido no participar en el ensayo. En todo caso, deberá asegurarse que la participación de un sujeto en el ensayo clínico no supondrá un coste para él adicional al que hubiera debido afrontar en el contexto de la práctica clínica habitual.

## 7. INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON CÉLULAS Y/O TEJIDOS

### 7.1 Células y/o tejidos que se van a destinar a la fabricación de medicamentos de terapia avanzada en Investigación

En el caso de que los medicamentos sean fabricados a partir de células y tejidos de origen humano, de acuerdo con el Reglamento 1394/2007 sobre medicamentos de terapia avanzada, la donación, obtención y verificación de estos tejidos o células se realizará de conformidad con la Directiva 2004/23/CE, traspuesta mediante el Real Decreto-ley 9/2014.<sup>(2)</sup>

Por tanto, los centros españoles en los que se vayan a obtener células o tejidos humanos destinados a la fabricación de medicamentos de terapia avanzada en investigación deberán estar adecuadamente autorizados para la donación del tipo celular o tejido específico que vaya a ser donado de acuerdo con los requisitos que establece el Real Decreto-ley 9/2014<sup>(3)</sup>. En caso de dudas respecto al procedimiento administrativo a seguir para obtener la autorización de donación pueden tramitar sus consultas a través del correo [ont@sanidad.gob.es](mailto:ont@sanidad.gob.es).

### 7.2 Investigación con células y/o tejidos que no tienen la consideración de medicamentos

La autorización de estudios de investigación clínica con células y/o tejidos humanos que no tienen consideración de medicamentos, pero sí la de trasplantes, se rige por lo especificado en el artículo 29 del Real Decreto-ley 9/2014.

El investigador principal, o en su caso el promotor, debe remitir el estudio para evaluación a un Comité de Ética de la Investigación (CEI), sin que sea necesario que tenga además la acreditación como CEIm y para su autorización a la autoridad competente de cada Comunidad Autónoma (habitualmente la Coordinación Autonómica de Trasplantes). Para la autorización es preceptivo el informe de los expertos de la Comisión de Trasplantes y Medicina Regenerativa del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Dicho informe será solicitado desde la coordinación autonómica de trasplantes. En caso de dudas respecto al procedimiento administrativo a seguir en dichos estudios pueden tramitar sus consultas a través del correo [ont@sanidad.gob.es](mailto:ont@sanidad.gob.es), indicando ESTUDIO CLÍNICO CON CÉLULAS y/o TEJIDOS.

<sup>2</sup> Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos.

<sup>3</sup> Las células y tejidos usados como material de partida en la fabricación de medicamentos de terapia avanzada autorizados deben cumplir el mismo requisito.



En caso de dudas respecto a si las células y/o tejidos humanos tienen la consideración de medicamento de terapia avanzada (en los que las células o tejidos sufren una manipulación sustancial y/o son utilizados con una función diferente de la que tienen en origen), el investigador principal, o en su caso el promotor, del estudio deberá enviar la solicitud de clasificación de producto de terapia avanzada a la AEMPS mediante el siguiente formulario:

[Formulario de solicitud – Clasificación TA.](#)

En todo caso la obtención de células y/o tejidos humanos en España para investigación clínica, **independientemente de su consideración final como producto sanitario, trasplante o material de partida para obtener un medicamento, sólo podrá llevarse a cabo en centros debidamente autorizados para la obtención de dichas células y/o tejidos** por parte de la autoridad sanitaria competente y de acuerdo con los requisitos establecidos en el Real Decreto-ley 9/2014.

## 8. CEIM Y DOCUMENTACIÓN DE PARTE II

### 8.1 ¿Qué CEIm pueden realizar la evaluación de un ensayo clínico?

El promotor podrá elegir el CEIm, de común acuerdo con dicho Comité, entre los Comités adheridos al nuevo Memorando de Colaboración y al trabajo en CTIS. Antes de enviar una solicitud de autorización de ensayo clínico, el promotor debe contactar con el CEIm seleccionado para confirmar que tiene disponibilidad para involucrarse en la evaluación de la solicitud en las fechas propuestas, tanto si España va a ser propuesta como RMS como si no.

Para obtener información de contacto de los CEIm, acceda al [Directorio de CEIm acreditados en España](#).

Para consultar los **Comités adheridos al trabajo en CTIS** pulse [aquí](#).

En todas las solicitudes de autorización de un ensayo clínico enviadas a través del Portal CTIS es altamente recomendable que el promotor indique en la carta de presentación el nombre del CEIm que evaluará la solicitud.

### 8.2 ¿Qué tipo de Comité de Ética de la Investigación puede evaluar un estudio observacional con medicamentos o un estudio clínico con productos sanitarios?

Los estudios observacionales con medicamentos y las investigaciones clínicas o los estudios observacionales con productos sanitarios, podrán evaluarse por cualquiera de los Comités que consten en el listado que puede consultarse en el directorio de CEIm acreditados en España, disponible en la URL [Directorio de los CEIm acreditados en España - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios \(aemps.gob.es\)](#)

Cuando sea necesario cambiar el Comité evaluador de un estudio observacional con medicamentos o de un estudio clínico con productos sanitarios el nuevo CEIm propuesto por el promotor debe haber aceptado previamente asumir la evaluación del estudio, para lo cual el promotor debe haberle proporcionado una versión completa de la documentación del mismo.

### 8.3 ¿Qué documentos de parte II se deben presentar?

En la página 18 de la [Guía de CTIS para promotores](#), se describen los requisitos de España para los documentos de parte II presentados por CTIS, así como las plantillas oficiales e idiomas aceptados.



#### **8.4 ¿Qué información debe proporcionarse al posible participante en el ensayo clínico antes de obtener su consentimiento informado?**

En el anexo VIIIA se proporciona una guía para la correcta elaboración de un modelo de hoja de información al participante en un ensayo clínico y respecto al documento de consentimiento informado. En el anexo VIIB se indican los párrafos a incluir en el consentimiento informado para la obtención y utilización de muestras biológicas en ensayos clínicos.

#### **8.5 ¿Qué debe incluir la memoria económica?**

Se debe presentar al CEIm una memoria económica única por ensayo que deberá incluir todos los aspectos del contrato de todos los centros participantes, sin que se pueda requerir por los centros importes adicionales a los previstos en la memoria económica presentada al CEIm, salvo aquellos que correspondan a tasas publicadas por la autoridad sanitaria competente central o autonómica en sus respectivos boletines oficiales.

Puede presentarse un único documento, la memoria económica única del ensayo, que incluya cantidades variables en algunos capítulos cuando ello sea necesario (por ejemplo, costes indirectos aplicables en el centro, costes de las pruebas extraordinarias, costes administrativos del centro, etcétera) o bien puede presentarse el conjunto de las memorias económicas de cada uno de los centros participantes.

En cualquier caso, la memoria económica única por ensayo, debe contener la siguiente información:

- Costes de las pruebas complementarias e importe por visita y paciente reclutado, con el compromiso del promotor de que el importe a abonar cubre los gastos generados por el estudio en cada centro, especificando que dichos importes pueden variar según el centro.
- Un texto breve indicando que los importes específicos y otros conceptos (costes indirectos y costes administrativos) estarán especificados en el contrato de cada centro.
- Una nota indicando que el promotor se compromete a aportar gratuitamente los medicamentos en investigación y garantiza que la participación de un sujeto en el ensayo no supondrá un coste para él adicional al que hubiera debido afrontar en el contexto de la práctica habitual o en caso contrario, justificación.
- Compensaciones previstas a los participantes, tanto la naturaleza y cantidad de la compensación como el procedimiento a seguir por el promotor para entregar las compensaciones previstas, siendo éste el aspecto de la memoria económica especialmente importante a revisar por el CEIm.



El CEIm, si lo considerase necesario para la valoración ética del estudio, podría solicitar los datos que considere relevantes de los acuerdos económicos individuales para cada centro.

Se considera necesaria la evaluación por el CEIm únicamente de aquellas modificaciones que impliquen cambios en las compensaciones a los participantes y a los investigadores presentadas en la memoria económica inicial.

## **8.6 Modelo y gestión del contrato**

Todavía **no existe un modelo único de contrato**, por lo que deben seguir utilizándose los modelos actualmente disponibles.

En el Anexo IX se incluye el acuerdo alcanzado el 6 de octubre de 2016 entre la AEMPS y los representantes de las Comunidades Autónomas implicados en aspectos de gestión de los ensayos clínicos, respecto a la documentación mínima necesaria para solicitar la gestión del contrato para la realización de ensayos clínicos entre el promotor y los centros de investigación, así como para solicitar el documento de idoneidad de las instalaciones.

Los puntos de contacto donde el promotor puede obtener información sobre los requisitos para la gestión del contrato con un centro de investigación se indican en el **Anexo X**.

## 9. MODIFICACIONES

### 9.1 ¿Qué se considera una modificación sustancial del ensayo?

Pueden encontrarse ejemplos de modificaciones sustanciales en el Q&A document del volumen 10 de Eudralex [EudraLex - Volume 10 \(europa.eu\)](http://europa.eu).

### 9.2 ¿Cómo debe solicitarse la autorización de una modificación sustancial de un Ensayo Clínico?

Para aquellos **Ensayos Clínicos autorizados bajo la Directiva (Portal ECM)** y que aún no han sido transicionados a CTIS, se seguirá el procedimiento realizado hasta ahora:

En la carta de presentación se indicará si la modificación se refiere únicamente a la parte I, únicamente a la parte II o a ambas partes. Además deberá indicarse si con el formulario actualizado que se adjunta varía algún dato de la información visible en REec (por ejemplo, criterios de inclusión) de cara a mantener actualizado el Registro.

Las modificaciones que solo afecten a la parte II deben enviarse solo al CEIm y las que afecten a la fabricación de los medicamentos o cumplimiento de normas de correcta fabricación, solo a la AEMPS.

Dado que una misma modificación sustancial puede hacer referencia a muchos cambios de diferente calado dentro del ensayo clínico autorizado, lo más importante de cara a su evaluación es que estos cambios se muestren de manera resumida y sencilla al evaluador.

La estructura del actual apartado F del formulario de la solicitud (que genera la tabla con el texto previo, el texto actual y su justificación), así como el uso que se hace de ella, no facilita una evaluación rápida de su contenido. Por este motivo, se solicita a los promotores la presentación de un documento adicional denominado «Resumen y justificación de los cambios».

El documento de «Resumen y justificación de los cambios» debe ser una síntesis de los cambios introducidos y sus motivaciones en no más de 1.200 palabras que permitan al evaluador acceder a esta información de forma resumida para poder tomar decisiones. Por tanto, en él, los cambios que se realizan deben estar adecuadamente explicados, sin ser una mera referencia a las secciones del documento que cambian, y deben acompañarse de una justificación clara del motivo de los mismos y una valoración de las consecuencias de los cambios para los participantes en el ensayo y para la solidez y fiabilidad de los resultados del ensayo. Este resumen se complementa con los documentos que correspondan en los que se muestre el texto antiguo y el nuevo y su justificación o con la tabla de cambios.



Cuando la información requerida en el «Resumen y justificación de los cambios» esté incluida en otro documento, esto se hará constar en la carta de presentación.

Es habitual que se incluya como justificación de una modificación el mero cambio realizado (por ejemplo, en la justificación de una modificación de un criterio de selección consignar «cambio en los criterios de selección»). Esta justificación no se considera aceptable, debiendo exponer brevemente los motivos por los que se realiza la modificación. En el caso de una actualización de diferentes puntos del manual del investigador, debe hacerse referencia a lo relevante de la información que se actualiza [por ejemplo, Se añaden los resultados de 4 nuevos ensayos clínicos y la evaluación de todos los acontecimientos adversos muestra un incremento (4% vs. 2%) en el número de cánceres en el grupo experimental respecto a placebo]. Se hace hincapié en que, este documento no debe ser la «tabla de cambios» en el apartado F del formulario de solicitud de modificación relevante, o en un documento aparte, donde se muestra un listado exhaustivo del «texto previo versus el texto nuevo» en las diferentes secciones o documentos en los que se refleja cada cambio indicado en el Resumen de Cambios, o el documento modificado con control de cambios aunque no los sustituye.

Las solicitudes que no incluyan el documento «Resumen y justificación de los cambios» que explique claramente los cambios y las razones de la modificación y consecuencias de las mismas o carezcan de documentos modificados con la traza de cambios y justificación de los mismos o en su defecto de una tabla de cambios no serán admitidas a trámite como válidas.

La autorización y el dictamen del CEIm respecto a la parte II se referirán únicamente a los cambios indicados en la tabla de cambios y en los documentos modificados con control y justificación de los cambios que se hayan explicado en el documento de «Resumen y justificación de los cambios». El promotor es el responsable de que todos los cambios reflejados en el resumen y justificación de los cambios se correspondan con los cambios incluidos en la tabla de cambios y en los documentos modificados con un control de cambios.

Cuando una modificación sustancial vaya a afectar a varios ensayos clínicos, es importante que se solicite de forma simultánea para todos los ensayos, identificando en la carta de presentación los ensayos clínicos a los que va a afectar. Esto es de especial interés en las modificaciones que se refieren a un cambio en la fabricación o en el manual del investigador del medicamento.

Cuando una modificación sustancial se refiera a cambios previamente autorizados para otro ensayo clínico o sea para documentar cambios ya adoptados como medidas urgentes de seguridad previamente comunicadas, este aspecto deberá indicarse en la carta de presentación.

Los documentos que deben presentarse con una modificación sustancial constan en el Anexo I.

**El promotor deberá enviar a la AEMPS el dictamen del CEIm, tan pronto como lo tenga, en el caso de una solicitud de modificación sustancial que afecte a las partes I y II. La autorización del ensayo siempre será posterior a la recepción de dicho documento.**



Para enviar el dictamen parte II a la AEMPS, el promotor podrá reenviar el correo del CEIm (enviado vía SIC-CEIC) a [aceaem@aemps.es](mailto:aceaem@aemps.es) manteniendo el asunto del correo o a través del portal ECM.

Para aquellos **Ensayos Clínicos autorizados bajo el Reglamento 536/2014** (CTIS) o que han sido ya transicionados, puede consultar la sección 10 de la [Guía CTIS para Promotores](#) y el documento [Questions&Answers del Reglamento](#).

### **9.3 ¿Cuál es el calendario que sigue una solicitud de autorización de modificación sustancial?**

En los memorandos publicados en la sección "Guías" de la [página web de la AEMPS](#) puede consultarse el calendario de autorización y evaluación de una Modificación Sustancial, tanto de aquellas presentadas a través del Portal ECM, como para las realizadas a través de CTIS.

### **9.4 ¿Es posible el envío de varias modificaciones sustanciales de forma simultánea para un mismo ensayo?**

Como norma general, no es aceptable. Sería admisible la presentación de varias solicitudes simultáneas cuando una de ellas afecte a cambios solo en la parte I y la otra solo a cambios en la parte II, no relacionados con el cambio en la parte I y cuando la modificación se refiera a la adopción de una medida de carácter urgente por razones de seguridad.

En el caso de solicitudes enviadas a través del Portal CTIS, consultar el documento [Questions&Answers del Reglamento](#).

### **9.5 ¿Es posible presentar una modificación sustancial al CEIm que solo implique cambios en la parte II antes de que el ensayo haya sido autorizado por la AEMPS?**

No, no es posible.

### **9.6 ¿Cómo deben notificarse las modificaciones sustanciales que se refieran a cambios en la parte II no relacionados con un cambio en la parte I?**

Con el fin de simplificar la evaluación, se recomienda al promotor que las modificaciones sustanciales que se refieran a un cambio del investigador principal o una adición de centros, se presenten en modificaciones sustanciales que solo se refieran a la parte II y por tanto dirigidas solo al CEIm.

Cuando la modificación se refiera a una ampliación de centros, el promotor deberá enviar una notificación de ampliación de centros a la AEMPS para que puedan verse



los nuevos centros en el REec. En dicha notificación enviará el dictamen favorable del CEIm para la modificación y el XML del formulario de la modificación sustancial con los centros incluidos en el dictamen. En el apartado 11.6 se indican los pasos necesarios para que el ensayo pueda iniciarse en un centro, manteniendo actualizada la información del ensayo en el REec.

En el caso de solicitudes enviadas a través del Portal CTIS, consultar el documento [Questions&Answers del Reglamento](#).

## 10. NOTIFICACIONES

### 10.1 Presentación de solicitudes y comunicaciones de un ensayo clínico

Todas las solicitudes y comunicaciones posteriores a la autorización de un **ensayo clínico no cargado en CTIS** deberán seguirse realizando a través del Portal ECM como máximo hasta la fecha en que se haya solicitado la transición del ensayo clínico en el Portal CTIS. Esta transición será necesaria y deberá hacerse en los próximos tres años para los ensayos clínicos que vayan a tener activo algún centro en la UE a fecha 31 de enero de 2025.

- La respuesta a una condición en la autorización de un ensayo clínico o de una modificación sustancial debe presentarse a la AEMPS a través del Portal ECM utilizando «C.- Respuesta a una condición en la autorización (de una solicitud inicial o de una MS) o respuesta a una solicitud de datos (ej. Seguridad)».

Cuando la condición se refiera a aspectos de la documentación del ensayo que recibe el CEIm se enviará a este una copia de la respuesta a través del Portal ECM como informe sobre la marcha del ensayo.

- El informe anual de seguridad (DSUR) se comunicará a la AEMPS a través del Portal ECM utilizando «E. iv) Informe anual de seguridad (DSUR)» como sigue:
  - Cuando un DSUR se refiera a un medicamento con calificación de producto en fase de investigación clínica (PEI)<sup>4</sup>, podrá enviarse una solicitud única y simultánea para todos los ensayos relacionados con dicho PEI. Para ello, deberá cargarse el XML del formulario de solicitud inicial de todos los ensayos clínicos a los que se refiere el DSUR, pulsando el botón «Añadir Ensayo» y contestando en todos los casos a la pregunta «3. ¿La solicitud se refiere a un medicamento calificado como producto en fase de investigación clínica (PEI)?» con un «SÍ» e indicando el nº de PEI correspondiente que deberá tener el formato «aa-*nnn*».
  - Cuando un ensayo clínico esté vinculado a más de un PEI, deberá enviarse el DSUR correspondiente a cada PEI en una solicitud separada, del modo que se indica en el párrafo anterior.
  - Cuando un DSUR vinculado a varios ensayos clínicos se refiera a medicamentos sin calificación de PEI deberá enviarse una solicitud para cada ensayo.

<sup>4</sup> Necesitan calificación de PEI los medicamentos no autorizados en algún país del Espacio Económico Europeo que contengan un principio activo o una combinación de principios activos no autorizados en España.



- El DSUR se enviará al CEIm a través del Portal ECM utilizando la opción de envío E ii) informe sobre la marcha del ensayo.

No obstante lo anterior, no será necesario enviar a través del Portal ECM el DSUR correspondiente a una sustancia activa que se esté investigando en un ensayo clínico en el que participe España que conste autorizado en el CTIS. En ese caso, será suficiente el envío del DSUR a través del Portal CTIS indicando a España como uno de los Estados miembros implicados (CMS). Ver sección 7 en el Q&A document del volumen 10 de Eudralex [EudraLex - Volume 10 \(europa.eu\)](http://eudralex.europa.eu).

- Los cambios en los datos de contacto del promotor, solicitante o representante legal y los cambios de solicitante deben comunicarse utilizando H.- Cambio en los datos de contacto. En este caso deberán enviarse como documentos adjuntos los formatos XML y PDF del formulario de solicitud actualizado. Si en el momento de hacer este envío, existe una Modificación sustancial (MS) en evaluación para el mismo ensayo, es conveniente que se indique en la carta de acompañamiento, para facilitar que se envíe la resolución de esa MS a la nueva dirección de contacto que se está comunicando. La forma en la que hay que comunicar las fechas del ensayo se indica en el apartado 11.5.
- El resumen de los resultados del ensayo debe enviarse a la AEMPS y al CEIm y también cargarse en EudraCT antes de transcurrido un año desde la fecha de finalización global del ensayo.

El envío debe realizarse a través del Portal ECM, seleccionando «EC autorizado» y la funcionalidad de «E.- Informe sobre el ensayo iii) Informe final de resultados».

El resumen de resultados debe seguir preferentemente el formato europeo requerido para EudraCT y deberá presentarse al menos la versión en español, siendo recomendable además presentar una versión en inglés; sin embargo, para ensayos autorizados antes del 2013 no es necesaria la traducción al castellano. Puede consultar un tutorial multimedia sobre como proporcionar los resultados en EudraCT en <https://eudract.ema.europa.eu/whatsnew.html> (se recomienda leer la “overview” en esa página antes de descargar y ver esos tutoriales).

- Resumen de resultados para personas legas (Lay summary): en el caso de los ensayos autorizados bajo el Reglamento es obligatorio presentar adicionalmente un resumen de resultados comprensible para personas legas.

Para los ensayos autorizados bajo Directiva este resumen es altamente recomendable pero no obligatorio.

Las solicitudes y comunicaciones referentes a un **ensayo clínico que se hagan a través del Portal CTIS** deben ser conformes a lo indicado en el Q&A document en el



capítulo V del volumen 10 de Eudralex [EudraLex - Volume 10 \(europa.eu\) y la CTIS Guidance](#).

La notificación por CTIS es única tanto para la AEMPS como para el CEIm.

## 10.2 ¿Cómo debe comunicarse una finalización anticipada del EC cuando se prevé un seguimiento de los sujetos posterior a la fecha de finalización?

En los casos en que un promotor decide finalizar un ensayo clínico de forma anticipada, en la notificación de fin del ensayo, indicará que se trata de una finalización anticipada y rellenará los apartados correspondientes.

Los motivos de una finalización anticipada deberán incluirse en español en el apartado D.2.2.1 del formulario de fin de ensayo para ser publicados en el REec.

En la carta de presentación (apartado 2 Comentarios a tener en cuenta con la solicitud) se indicará el plan de actuación y si está previsto o no que se lleve a cabo un seguimiento adicional de los sujetos en el ensayo y las características del mismo.

En aquellos casos en los que el seguimiento se considere necesario, la fecha de finalización del ensayo seguirá considerándose la fecha inicial en que el promotor comunicó la finalización anticipada del ensayo. No es necesario comunicar la fecha de finalización del periodo de seguimiento.

En el plazo de un año a partir de la fecha de finalización anticipada debe presentarse un resumen de los resultados del ensayo. Los resultados del periodo de seguimiento deben considerarse parte de los resultados del ensayo, pero se podrán presentar en fecha posterior como informe complementario de resultados.

Las notificaciones de finalización anticipada de **ensayos clínicos que consten en CTIS** serán notificadas en el Portal CTIS. Puede consultar la sección 9 de la [Guía CTIS para Promotores](#).

## 10.3 ¿Deben notificarse al CEIm las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas?

No. Las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas deben notificarse a la AEMPS pero no al CEIm. En todos los casos, tanto si la reacción adversa ha ocurrido en España como si ha ocurrido en otro país, la notificación debe hacerse únicamente a través de Eudravigilance\_CTM.

La narrativa de los casos podrá hacerse en inglés o en español, en este caso preferentemente acompañada de un resumen en inglés.



No es necesario enviar informes semestrales referentes a reacciones adversas graves e inesperadas.

#### **10.4 ¿Deben comunicarse las sospechas de reacciones adversas graves y el resto de comunicaciones necesarias sobre el ensayo a las CCAA?**

Desde el 31 de enero de 2022 no será necesaria la comunicación de las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas (SUSAR) ni de los informes anuales de seguridad a las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas.

#### **10.5 Pasos a seguir en caso de que sea necesario un cambio en el CEIm evaluador de un ensayo autorizado**

##### **A. Ensayos autorizados bajo la Directiva (Portal ECM)**

Cuando sea necesario cambiar el CEIm evaluador de un ensayo clínico:

1. El nuevo CEIm propuesto por el promotor debe haber aceptado previamente asumir la evaluación del Ensayo.
2. Antes de hacer una solicitud o comunicación al nuevo CEIm es necesario que cambie el CEIm en el sistema informático de la AEMPS y en SIC-CEIC. Para ello, debe hacerse lo siguiente:
  - a) Solicitar a la AEMPS un cambio de CEIm a través del Portal ECM mediante la opción «E i) Informes Ad Hoc o notificación inicial de medidas urgentes de seguridad ya adoptadas», indicando en el cuadro de texto libre de la carta de presentación que se solicita un cambio de CEIm y la justificación para ello, aportando como documentos adjuntos el XML y PDF del formulario de solicitud actualizado en el que conste el nuevo CEIm. Debe enviarse una solicitud diferente para cada ensayo.
  - b) Solicitar el cambio de CEIm enviando un correo en el que adjunten el acuse de recibo de haber enviado el informe Ad hoc a [incidensayos@aemps.es](mailto:incidensayos@aemps.es) para que se produzca el cambio en el sistema informático de SIC-CEIC.
3. Se podrá realizar la solicitud cuando el solicitante haya recibido un mensaje desde [incidensayos@aemps.es](mailto:incidensayos@aemps.es) confirmando que el nuevo CEIm se ha dado de alta en SIC-CEIC.

##### **B. Solicitudes presentadas bajo el Reglamento (Portal CTIS)**

Se debe incluir en la Cover letter la aceptación por parte del nuevo CEIm de la evaluación.



## **10.6 ¿Es necesario enviar un informe anual sobre la marcha del ensayo?**

No, no es necesario.

## **10.7 ¿Cómo presentar las medidas urgentes de seguridad incluidas las paralizaciones/interrupciones temporales de un ensayo clínico?**

Si se dieran circunstancias que pudieran poner en peligro la seguridad de los sujetos, el promotor y el investigador adoptarán las medidas urgentes oportunas para proteger a los sujetos de cualquier riesgo inmediato. El promotor informará lo antes posible tanto a la AEMPS como al CEIm de dichas circunstancias y de las medidas adoptadas para minimizar riesgos e inconvenientes para los participantes.

En dicha comunicación es necesario indicar la fecha en que se realizó la interrupción (en el caso de que implique una interrupción parcial o total del ensayo), la justificación para adoptar dicha medida, el efecto de la misma (países o centros afectados cuando no sean todos, interrupción del reclutamiento, interrupción del tratamiento, interrupción completa del ensayo, número de pacientes afectados, etcétera) y un informe sobre la situación actual del ensayo, al menos en España.

Esta notificación se hará a través del Portal ECM como una de las siguientes:

- «Informe ad hoc o notificación inicial de medidas urgentes de seguridad ya adoptadas»
- «Modificación sustancial»

Se utilizará la notificación como «Informe ad hoc o notificación inicial de medidas urgentes de seguridad ya adoptadas» cuando estas medidas no impliquen un cambio sustancial que afecte a alguno de los documentos del ensayo (por ejemplo, protocolo, manual del investigador, etc.) y cuando las medidas adoptadas impliquen cambios sustanciales pero en el momento de hacer la comunicación, todavía no están disponibles los documentos necesarios para solicitar la modificación sustancial.

También se utilizará el «Informe ad hoc o notificación inicial de medidas urgentes de seguridad ya adoptadas» para notificar las paralizaciones temporales del EC en todos los Estados miembros implicados por razones que no afecten a la relación beneficio riesgo.

Cuando se solicite la autorización de una «Modificación sustancial» en el formulario de modificación relevante se deberá marcar afirmativamente la casilla “E.2.5 Esta modificación se refiere a medidas urgentes de seguridad ya adoptadas”. Cuando la medida urgente de seguridad además implique una paralización temporal del ensayo en el formulario de modificación se marcará también afirmativamente la casilla “E.2.6 Esta modificación es para notificar una paralización urgente del EC” y se rellenará el apartado E.4. Además, como en el resto de modificaciones sustanciales se proporcionará el documento de «Resumen y justificación de los cambios» y la tabla de cambios o en su defecto los documentos modificados con control de cambios que correspondan.



Se recomienda indicar en el cuadro de texto libre de la carta de presentación si con carácter previo a la modificación se notificó la medida urgente de seguridad como informe ad hoc.

Si el ensayo finalizara como consecuencia del motivo que llevó a una paralización temporal, deberá realizarse la correspondiente notificación de finalización de un ensayo clínico.

En el caso de **solicitudes enviadas a través del Portal CTIS**, consultar el documento [Questions&Answers del Reglamento](#) y la [Guía de CTIS para promotores](#).

## 10.8 Comunicación de incumplimientos graves.

Para aquellos ensayos autorizados bajo la Directiva, el promotor de un ensayo clínico ha de atender al artículo 29 del RD 1090/2015 y deberá comunicar a la AEMPS y al CEIm los incumplimientos graves que hayan ocurrido en España, sin demoras y en el plazo máximo de siete días naturales a partir de la fecha en que haya tenido conocimiento del incumplimiento.

A estos efectos, se entenderá por incumplimiento grave aquel que puede comprometer significativamente la seguridad y/o los derechos de los sujetos de ensayo o la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en el ensayo clínico.

Los incumplimientos graves deberán comunicarse a la AEMPS al Departamento de Inspección y Control de Medicamentos al correo electrónico [incumplimientosgraves@aemps.es](mailto:incumplimientosgraves@aemps.es).

La comunicación se hará mediante el formulario y según lo indicado en el apartado «Publicación de fechas y resumen del Informe final de resultados en el Reec» en <http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/home.htm>.

La comunicación de los incumplimientos graves al CEIm se hará mediante correo electrónico.

A partir de la publicación de estas instrucciones únicamente deben comunicarse a la AEMPS y al CEIm las desviaciones que se consideren un incumplimiento grave. Las desviaciones que no se consideran incumplimiento grave no es necesario que se notifiquen **ni a la AEMPS ni al CEIm**; sin embargo, es importante destacar que una desviación que se repite varias veces podría considerarse incumplimiento grave.

En el caso de **solicitudes enviadas a través del Portal CTIS** se deberá atender el artículo 52 del Reglamento 536/2014. Para más información puede consultar el documento [Questions&Answers del Reglamento](#) y la [Guía CTIS para Promotores](#).

Las consultas sobre este tema deben dirigirse al correo [area\\_bpc\\_bpfv@aemps.es](mailto:area_bpc_bpfv@aemps.es).



## 11. REEC

### 11.1 ¿Qué información se publica en el REec?

#### A. Solicitudes presentadas bajo la Directiva (Portal ECM)

Los datos que se publican en el REec proceden del formulario de solicitud, fechas y resultados del ensayo proporcionados por el promotor a través del Portal ECM. La única información que debe ser incluida directamente en REec es la relativa a la gestión de los estados de los centros.

Desde el 31 de enero de 2023 ya no es necesario incluir la justificación del ensayo.

##### Gestión de los estados de los Centros

Se hace con un clic directamente sobre el centro en el detalle del estudio y se modifica el valor que tenga en ese momento pudiendo pasar de “no iniciado” a “activo” cuando se inicia el ensayo en dicho centro o a “cerrado” cuando ha finalizado.

##### Publicación de estudios Fase I que no incluyan población pediátrica

La publicación en el REec es automática para todos los ensayos clínicos autorizados. Sin embargo, cuando sean fase I y no incluyan población pediátrica se publica únicamente información reducida del ensayo (nº EudraCT, promotor, fase, tipo de población del estudio y nº de sujetos, ámbito del estudio, centros participantes, fechas del ensayo). El Responsable del REec puede ampliar la publicación a la información estándar para todos los ensayos.

##### Publicación de las fechas del ensayo y motivos de una finalización anticipada

Ver apartado 11.5.

##### Publicación del resumen de resultados del ensayo clínico

El resumen del informe de resultados enviado a la AEMPS se publicará de forma automática en el REec, tan pronto como se reciba siendo responsabilidad exclusiva del promotor la veracidad de los datos proporcionados.

#### B. Solicitudes presentadas bajo el Reglamento (Portal CTIS)

En el caso de ensayos autorizados en base al Reglamento, los datos que se publican automáticamente en REec desde la plataforma CTIS son: título del ensayo, enfermedad investigada, objetivos, variables, criterios de selección y las fechas del ensayo notificadas por CTIS.

La única información que debe ser incluida directamente en REec, a través del responsable del estudio, es la relativa a la gestión de los estados de los centros.



## 11.2 Responsable del estudio en REec designado por el promotor

El responsable del estudio en REec designado por el promotor es el responsable de actualizar la información del ensayo en el REec.

Para vincular un usuario REec a un ensayo presentado por el Portal CTIS, una vez autorizado es necesario enviar un correo a [reec\\_incidencias@aemps.es](mailto:reec_incidencias@aemps.es) con la siguiente información:

- EU Number
- Nombre completo
- CIF/NIF/NIE
- Correo electrónico

Una vez asignado recibirán un correo electrónico con las claves de acceso, las cuales podrán modificar.

El responsable del estudio en Reec podrá crear nuevos usuarios (sin límite) y asignarlos a sus ensayos clínicos o suprimirlos y deberá gestionar la activación o cierre de los centros.

En caso de dificultad, indique por favor cuál es el problema enviando un correo a [reec\\_incidencias@aemps.es](mailto:reec_incidencias@aemps.es)

## 11.3 ¿Qué información puede gestionar el responsable del ensayo clínico en el REec?

Al entrar en la página del REec con su usuario y contraseña el responsable del ensayo clínico podrá:

- Cambiar los estados de los centros del ensayo (no iniciado, activo, y cerrado).
- Asignar o suprimir usuarios a su estudio. Estos usuarios pueden ser creados por el propio responsable del REec.
- En un ensayo clínico fase I que no incluya población pediátrica, en el REec se publicará información reducida del ensayo. El responsable del estudio podrá hacer que se publiquen todos los datos de su ensayo pulsando el botón verde F1 “publicar datos de fase I” quedando así con la misma información que el resto de los ensayos publicados en REec

## 11.4 ¿Cómo puedo cambiar el usuario responsable del ensayo clínico en REec?

El responsable del ensayo en REec puede crear un nuevo usuario responsable y dejar de serlo. Para ello debe entrar en el registro con sus claves de acceso acceder al estudio y pulsar el botón azul “reasignación de estudios”.



## 11.5 Publicación de fechas y resumen del Informe final de resultados en el REec

### A. Solicitudes presentadas bajo la Directiva (Portal ECM)

El promotor deberá notificar a la AEMPS y al CEIm las siguientes fechas del ensayo:

#### 1. La fecha de inicio del ensayo en España.

En general es el primer acto de selección de **posibles sujetos** para un ensayo clínico. Podría entenderse como tal, la fecha de inicio del primer centro, es decir la fecha en que se considera que en el primer centro está todo listo para poder comenzar a reclutar.

#### 2. La fecha de la primera visita del primer sujeto incluido en España.

Debe entenderse como tal, la fecha en que el primer sujeto seleccionado en España o su representante legalmente designado firma el consentimiento informado para participar en el ensayo.

#### 3. La fecha de fin de reclutamiento en España.

Se considera la fecha en que se da por terminada la selección de sujetos en España.

#### 4. La fecha de finalización del ensayo en España y la fecha de finalización global.

En general la fecha de finalización del ensayo se considerará la fecha de la última visita del último paciente. En los casos en los que el ensayo finalice sin haber reclutado pacientes, la finalización del ensayo se considerará anticipada.

**En el caso de que la finalización del ensayo sea anticipada, se considerará esta fecha como la fecha de finalización del ensayo.**

El plazo máximo de comunicación en todos los casos será de 15 días naturales desde que haya tenido lugar dicha circunstancia, indicando los motivos en el caso de tratarse de una finalización anticipada (ver también el apartado 10.2).

Los motivos de una finalización anticipada deberán incluirse en español en el apartado D.2.2.1 del formulario de fin de ensayo para ser publicados en el REec.

Todas las fechas relativas al ensayo se comunicarán a través del Portal ECM utilizando las solicitudes para un ensayo clínico autorizado:

- La fecha de inicio del ensayo se indicará mediante el apartado «A.- Notificación de fecha de inicio del ensayo».
- La fecha de la primera visita del primer paciente, la fecha de fin de reclutamiento en España y la fecha de finalización global se indicarán en la carta de presentación del apartado «E) i) Informes Ad Hoc o notificación inicial de medidas urgentes de seguridad ya adoptadas».
- La fecha de finalización del ensayo en España se notificará utilizando «F. Notificación de fin del ensayo». En el caso de que la fecha de finalización en España y la fecha de finalización global coincidan o tengan una diferencia



menor de 15 días, se podrá realizar una sola notificación mediante «F. Notificación de fin del ensayo», indicando en la carta de acompañamiento esta situación y especificando la fecha de fin global cuando difiera de la de fin de España.

Además, el promotor enviará a la AEMPS y al CEIm una copia del **resumen de los resultados** que se publique en EudraCT no más tarde de un año después de la fecha de finalización del ensayo. El único caso en el que no será de aplicación el envío de resultados será cuando el ensayo se haya realizado únicamente en España y haya finalizado de forma anticipada sin haber reclutado pacientes.

Los resultados del ensayo deben enviarse a través del Portal ECM utilizando el apartado E.- Informe sobre el ensayo iii) Informe final de resultados.

Cuando el análisis de los resultados de un sub-estudio de un ensayo clínico finalice en fecha posterior al resto del ensayo será necesario que el resumen de sus resultados se presente a la AEMPS y al CEIm en el año siguiente a su finalización, sin que esto suponga retraso alguno en la presentación de los resultados del resto del ensayo.

Toda la información anteriormente mencionada se publicará sin retraso en el REec.

Es importante que el promotor comunique a la AEMPS todas las fechas e información que debe publicarse en el REec, aún en el caso de que haya algún retraso respecto a los plazos establecidos para dicha comunicación.

## **B. Solicitudes presentadas bajo el Reglamento (Portal CTIS)**

Para los ensayos autorizados en base al Reglamento consultar el apartado 9 (notificaciones) y 12 (resumen de resultados) de la [Guía CTIS para Promotores](#).

### **11.6 Actualización de los centros participantes en un ensayo clínico en el REec.**

Cuando la AEMPS autoriza un ensayo clínico o procesa una notificación de ampliación de centros, en el REec serán visibles los centros aceptados por el CEIm en el dictamen de la parte II constando como estado no iniciado.

Con el fin de facilitar la participación en el ensayo y que pueda hacerse un seguimiento de la actividad de los centros participantes en el ensayo, el responsable para actualizar la información en el REec designado por el promotor debe mantener actualizado el estado de los centros como sigue:

- **No iniciado:** el ensayo está autorizado y el centro dispone del dictamen favorable del CEIm para participar en el ensayo, pero el ensayo no ha comenzado en el centro (color rojo). Si el centro decidiese finalmente no participar en el ensayo



clínico se ha de dejar en estado “**No iniciado**” y no “**Cerrado**”, ya que podría generar confusión al parecer que haya estado abierto en algún momento.

- **Activo:** desde que el centro empieza a admitir nuevos sujetos para participar en el ensayo hasta que tiene lugar la última visita del último sujeto tratado y el centro se cierra (color verde).
- **Cerrado:** El ensayo ha terminado en ese centro (color blanco).

## 11.7 Contacto del promotor en el Reec

### A. Solicitudes presentadas bajo la Directiva (Portal ECM)

El contacto que se muestra para solicitar más información sobre el ensayo en el REec corresponde a la información en el apartado “B.5 punto de contacto designado por el promotor para obtener información adicional del ensayo clínico” del formulario de solicitud inicial.

### B. Solicitudes presentadas bajo el Reglamento (Portal CTIS)

En el caso de ensayos autorizados en base al Reglamento, el contacto que aparecerá por defecto en REec será el indicado en la sección “Public contact point” de CTIS.

Para modificarlo deberán enviar un correo a [reec\\_incidencias@aemps.es](mailto:reec_incidencias@aemps.es).

Dado que este es un contacto de interés para investigadores y posibles participantes en el ensayo, es necesario que el promotor seleccione un buzón de correo a ser posible institucional, donde sería recomendable poder responder en español a las consultas realizadas en dicho idioma. También es de gran interés y muy recomendable que el teléfono de contacto sea español.

## 11.8 ¿Y los ensayos transicionados al Portal CTIS?

Por el momento los ensayos autorizados bajo la Directiva que hayan sido transicionados a CTIS siguen apareciendo en REec asociados al Eudra CT inicial, y no al EU Number.

La AEMPS está trabajando en el sistema informático que ligue ambas solicitudes.

## 11.9 ¿Cuándo deberán cargarse en el REec los estudios observacionales?

Puede encontrar información en [Instrucciones-GESTO-REEC.pdf \(aemps.gob.es\)](#).



## 12. AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN/IMPORTACIÓN

### 12.1 ¿En qué casos se necesitaría solicitar a la AEMPS la autorización del cumplimiento de las normas de correcta fabricación para la fabricación o distribución de medicamentos en investigación por el Servicio de Farmacia Hospitalaria?

Se exigirá la citada **autorización para la fabricación** total o parcial de medicamentos en investigación, así como algunos procesos de división y acondicionamiento, quedando exentos los siguientes procesos:

- A) Reetiquetado.
- B) Reacondicionamiento, cuando consista en:
  - modificación del acondicionamiento secundario de todas las formas farmacéuticas.
  - modificación del acondicionamiento primario únicamente para sólidos orales (comprimidos y cápsulas).

Aunque en estos casos no se requiera la autorización, será necesario que, junto con la solicitud de autorización del ensayo clínico, se aporte la siguiente documentación:

- El procedimiento normalizado de trabajo (PNT) en el que se describan detalladamente las modificaciones, tanto del acondicionamiento primario como del acondicionamiento secundario, que se produzcan en los medicamentos en investigación.
  - En los casos de modificación del acondicionamiento primario, además se deberá aportar una evaluación del impacto que esta modificación pueda tener en la calidad final del producto, de manera que se justifique la idoneidad del nuevo acondicionamiento primario del medicamento en investigación y el periodo de caducidad y estabilidad del medicamento modificado en su nuevo envase.
- C) Reconstitución. La reconstitución se entenderá como un proceso sencillo de:
- disolver o dispersar el medicamento en investigación para la administración del producto al sujeto de ensayo,
  - o de diluir o mezclar el medicamento en investigación con alguna otra sustancia usada como un vehículo usado con el propósito de administrarlo (sin ser reenvasado en un nuevo envase).

La reconstitución no es la mezcla de diferentes componentes de la formulación, incluyendo la sustancia activa, para producir un medicamento en investigación.



El medicamento en investigación tiene que existir previamente, para que un proceso pueda definirse como reconstitución.

El proceso de reconstitución debe llevarse a cabo justo antes de la administración.

Este proceso se tiene que definir en la solicitud de ensayo clínico /dossier de medicamento en investigación y en el protocolo del ensayo clínico, o documento relacionado disponible en las instalaciones.

Cuando el/los medicamentos en investigación se **distribuyan desde un Servicio de Farmacia Hospitalaria** al resto de los centros participantes en el ensayo, también se deberá solicitar autorización del cumplimiento de las normas de correcta fabricación, en aquellos apartados aplicables a la distribución.

En cualquier caso, cuando se vaya a involucrar al Servicio de Farmacia en tareas distintas a la dispensación de los medicamentos en investigación, el promotor deberá informar al Servicio de Farmacia de los procedimientos que se pretendan llevar a cabo en dicho Servicio con carácter previo a la autorización del ensayo.

## 12.2 ¿Se requiere autorización por parte de la AEMPS para elaborar una fórmula magistral destinada a un ensayo clínico?

Las fórmulas magistrales y los preparados oficinales son medicamentos de uso humano que están definidos en el artículo 8, apartado 1b y 1c del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

En el caso de que el medicamento en investigación se ajuste a la definición de fórmula magistral o preparado oficial elaborado en un Servicio de Farmacia autorizado (según la definición del RD 175/2001), se tendrá en cuenta lo siguiente:

- A) Si se trata de **fórmulas magistrales tipificadas y preparados oficinales**, al ser de fórmulas conocidas y descritas en el Formulario Nacional fabricadas en un Servicio de Farmacia autorizado, no se requerirá solicitar ninguna autorización de fabricación a la AEMPS. En este caso se deberá proceder de la siguiente manera:
- Adjuntar, junto con el resto de la documentación del ensayo, un documento que referencie la Fórmula Magistral en el Formulario Nacional. Se admitiría una copia de la página correspondiente del Formulario Nacional en donde conste esta Formulación.
  - Reflejarlo en la carta de acompañamiento.
- B) Si se trata de **fórmulas magistrales no tipificadas** (no descritas en el Formulario Nacional), sí se deberá solicitar la correspondiente autorización a la AEMPS. Se seguirá el procedimiento detallado en el siguiente punto de estas Instrucciones.



Si se diera el caso de que esta fórmula magistral no tipificada, se elaborara de forma habitual en el Servicio de Farmacia, deberán hacer constar este hecho en la carta de acompañamiento y proporcionar los datos disponibles sobre la eficacia y seguridad del citado tratamiento.

### **12.3 ¿Cuál es el procedimiento para solicitar la autorización de fabricación/ distribución por el Servicio de Farmacia Hospitalaria?**

En el mismo momento en que se realice la presentación de la solicitud de autorización del ensayo clínico, se deberá incluir la solicitud de autorización de fabricación por el Servicio de Farmacia, aportando la siguiente documentación:

1. ESCRITO DE SOLICITUD de autorización de fabricación en el que conste:
  - Título del ensayo y el nº EudraCT.
  - El medicamento en investigación que se desea fabricar y su forma farmacéutica (esto incluye al placebo).
  - Servicio de Farmacia en el que se va a realizar el proceso de fabricación.
  - Si hay distribución del medicamento en investigación desde un Servicio de Farmacia al resto de los centros participantes.

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.
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. Esta conformidad es distinta a la Conformidad de la Dirección de centro para la realización del Ensayo Clínico.
5. PNT DE DISTRIBUCIÓN de los medicamentos en investigación, cuando el Servicio de Farmacia vaya a enviar los medicamentos a otros centros del ensayo

Estos documentos se adjuntarán en la sección de CTIS: "Part I – Product- Test - GMP Compliance."

En la carta de acompañamiento se deberá indicar la participación del Servicio de Farmacia en la fabricación.



## 12.4 Importación/Exportación de medicamentos en investigación.

### 12.4.1. Importación

La solicitud de autorización de importación de medicamentos de uso humano para ensayos clínicos debe ser realizada por un laboratorio importador debidamente autorizado para el ejercicio de la actividad de importador de medicamentos en investigación y de acuerdo con lo establecido en el Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación.

En el caso de medicamentos de uso humano en investigación destinados a ensayos clínicos autorizados en España, así como sus productos intermedios y graneles, la autorización de importación también podrá solicitarla el promotor, siempre y cuando se cumpla lo establecido en el punto 1.2.4 de la [Circular 1/2015 de Comercio exterior de medicamentos](#).

Estas solicitudes de importación se presentarán a través del Portal de ensayos clínicos con medicamentos, accesible a través de la web de la AEMPS, adjuntando el **anexo III** de la Circular 1/2015 cumplimentado, hasta que esté disponible la vía electrónica que contemple el procedimiento completo para su tramitación.

Para medicamentos en investigación de **ensayos clínicos autorizados bajo el Reglamento 536/2014** de Ensayos Clínicos, y que por tanto se hayan tramitado a través del Portal CTIS, las solicitudes de autorización de importación se remitirán por correo electrónico al Área de Ensayos Clínicos del Departamento de Medicamentos de Uso Humano a través del buzón [aecaem@aemps.es](mailto:aecaem@aemps.es) , adjuntando el **anexo III**, hasta que esté disponible la vía electrónica que contemple el procedimiento completo para su tramitación.

Es posible solicitar la autorización de importación junto con la solicitud de autorización del ensayo, pero quedará condicionada a la autorización previa del ensayo.

Todo lo anteriormente establecido también resulta de aplicación a medicamentos en investigación sin autorización de comercialización destinados a un ensayo clínico no autorizado en España cuando se hayan utilizado previamente en un ensayo clínico autorizado en España.

### 12.4.2. Exportación

La solicitud de autorización de exportación de medicamentos de uso humano en investigación destinados a centros de otros países participantes en un ensayo clínico autorizado en España, así como sus productos intermedios o graneles, deberá acompañarse de la documentación que refleje la aprobación del ensayo o la



autorización de la importación en el país de destino. La solicitud deberá realizarse por los laboratorios farmacéuticos fabricantes. Asimismo, la solicitud de exportación también podrá realizarse por el promotor del ensayo clínico.

Todas las solicitudes se remitirán al Área de Ensayos Clínicos del Departamento de Medicamentos de Uso Humano a través del buzón [aecaem@aemps.es](mailto:aecaem@aemps.es) , adjuntando el **anexo X**, hasta que esté disponible la vía electrónica que contemple el procedimiento completo para su tramitación.

Todo lo anteriormente establecido también resulta de aplicación a medicamentos en investigación sin autorización de comercialización destinados a un ensayo clínico no autorizado en España cuando se hayan utilizado previamente en un ensayo clínico autorizado en España.

Para más información sobre importación/exportación puede consultar [Circular 1/2015 de Comercio exterior de medicamentos](#).

## 13. ELEMENTOS DESCENTRALIZADOS

En los últimos años y, en especial, durante la crisis del COVID-19, cada vez son más los ensayos clínicos que incorporan el uso de herramientas digitales y elementos descentralizados.

**Las medidas adoptadas durante la pandemia se seguirán aceptando de manera general una vez concluida la misma.** No obstante, ya no será necesario el envío de las medidas excepcionales COVID-19 ni al CEIm ni a la AEMPS.

A finales de diciembre de 2022 se publicó en Europa el [Documento de recomendaciones sobre el uso de elementos descentralizados en los ensayos clínicos](#), con el fin de facilitar la realización de ensayos clínicos descentralizados (DCT) a la vez que salvaguardar los derechos y el bienestar de los pacientes así como la robustez y la fiabilidad de los datos recogidos.

El objetivo de los DCT es facilitar la participación de los pacientes en ensayos clínicos al reducir la necesidad de desplazarse al centro de ensayo. Este enfoque permite mejorar el reclutamiento y reducir las tasas de abandono.

El documento de recomendaciones incluye una descripción general de las disposiciones nacionales para elementos DCT de los ensayos clínicos, tales como visitas médicas domiciliarias, monitorización y diagnósticos remotos, envío directo al paciente de los medicamentos del estudio y el consentimiento informado electrónico.

Se recomienda a los promotores que en **la carta de presentación incluyan un resumen de los elementos DCT del ensayo**. Además, será necesario realizar una evaluación de riesgos específica y documentada de aquellos elementos DCT que puedan tener impacto significativo en la validez científica, la integridad de los datos, la relación beneficio-riesgo o en los derechos de los participantes.

### 13.1 Elementos Descentralizados en España

Además de las recomendaciones generales, en el caso de España deben atenderse los aspectos específicos de su legislación y que afectan, principalmente, a los siguientes puntos:

#### 13.1.1 Consentimiento informado.

Como parte del proceso de obtención del consentimiento informado se considera esencial una entrevista cara a cara entre el posible participante en el ensayo y el investigador, o una persona cualificada designada por el investigador. En el caso de



que la entrevista sea en remoto, deberá realizarse a tiempo real, de modo que ambas partes puedan verse y comunicarse tanto por audio como por vídeo.

El consentimiento debe obtenerse preferiblemente por escrito. No obstante, en circunstancias excepcionales y justificadas se permite la obtención del consentimiento de manera oral documentándolo en la historia clínica del paciente, y ratificándolo posteriormente por escrito mediante la firma del paciente y del investigador. El investigador principal o la persona que haya designado deberá enviar la hoja de información (HIP) al paciente por correo electrónico o por mensajería. La ratificación posterior por escrito mediante la firma del paciente y del investigador podrá realizarse por correo, por medios audiovisuales o imágenes digitales. El paciente puede enviar la HIP firmada escaneada por correo electrónico, o puede hacer una foto del consentimiento firmado y enviarla a un teléfono únicamente accesible para el equipo investigador. Ese archivo de imagen debe imprimirse y mantenerse en el archivo del investigador como prueba de la firma.

El consentimiento informado electrónico es posible siempre que se obtenga con una firma de nivel de seguridad alto de acuerdo al [Reglamento eIDAS n° 910/2014](#)<sup>5</sup> y se garantice la confidencialidad y seguridad de los datos personales así como el acceso seguro a los mismos. Sólo este tipo de firmas presentan especificaciones, procedimientos o controles cuyo objetivo es evitar el uso indebido o alteración de la identidad.

Se deben además tener en cuenta las directrices técnicas de la EMA [Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials](#) y el capítulo 3 del [Documento de recomendaciones sobre el uso de elementos descentralizados en los ensayos clínicos](#).

Para garantizar una revisión ética adecuada, en la documentación de parte II presentada a los CEIm deberá describirse el procedimiento de obtención del consentimiento informado.

### 13.1.2 Envío de la medicación a casa del paciente.

El envío directo de la medicación por el promotor al domicilio del paciente no es posible sin su paso previo por un Servicio de Farmacia.

En el caso de ensayos clínicos que se realicen en centros de investigación que no posean servicios de farmacia será posible el envío de los medicamentos en investigación por el promotor al centro de investigación, asumiendo el investigador de dicho centro las responsabilidades relativas a la correcta administración, custodia

---

<sup>5</sup> REGLAMENTO (UE) No 910/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 23 de julio de 2014 relativo a la identificación electrónica y los servicios de confianza para las transacciones electrónicas en el mercado interior y por la que se deroga la Directiva 1999/93/CE



y entrega de dichos medicamentos de acuerdo con lo especificado en el protocolo del estudio.<sup>6</sup>

Los Servicios de Farmacia de los hospitales podrán tomar las medidas que consideren necesarias, por ejemplo, la dispensación a una persona autorizada por el paciente del ensayo de un tratamiento que deba tomarse en casa o el envío desde el Servicio de Farmacia del tratamiento al domicilio del paciente cuando sus circunstancias lo hagan aconsejable y siempre que suponga una clara ventaja para el paciente.

En relación con esto último, deberá asegurarse la conservación del tratamiento durante el transporte y la comunicación con el paciente que permita la recepción y adecuada administración del mismo.

En el caso excepcional de que, siendo necesario, el Servicio de Farmacia no pueda enviar el tratamiento del ensayo al domicilio del paciente, dicho Servicio podrá considerar otras alternativas y encargar al promotor que organice el envío a través de un distribuidor de medicamentos autorizado.

El envío de medicamentos al domicilio del paciente bajo la responsabilidad del Servicio de Farmacia debe estar contemplado en el protocolo del ensayo clínico autorizado y debe documentarse adecuadamente durante el ensayo.

### 13.1.3 Monitorización remota

La verificación remota de datos fuente podrá considerarse para todos los ensayos clínicos siempre y cuando se haga con las salvaguardas y precauciones indicadas en las directrices de la UE y con los requisitos establecidos por la Agencia Española de Protección de Datos<sup>7</sup>, y, por tanto, requerirá la aprobación previa de cada centro con el visto bueno del delegado de protección de datos del mismo.

No se requerirá la aprobación previa de una Modificación Sustancial por el CEIm ni la autorización de la AEMPS. Tampoco será necesario un consentimiento expreso del paciente para llevar a cabo la verificación de datos fuente durante la monitorización remota.

---

<sup>6</sup> Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

<sup>7</sup> <https://www.aepd.es/es/documento/monitorizacion-remota-verificacion-datos-fuente.pdf>

## 14. TRANSPARENCIA Y PROTECCION DE DATOS

### 14.1 Dónde puedo encontrar información sobre la publicación de información confidencial y datos personales?<sup>(8)</sup>

Consulte la [Guía sobre la publicación de información comercial confidencial y datos personales](#) y el ACT EU\_Q&A asociado [sobre la protección de información comercialmente confidencial y datos personales durante el uso de CTIS \(europa.eu\)](#) que incluye recomendaciones sobre las preguntas frecuentes de los estados miembros y propietarios de productos.

Más información en el [Appendix on Disclosure Rules, to the “Functional specifications for the EU Portal and EU database to be audited – EMA/42176/2014”](#).

### 14.2 ¿Dónde puedo encontrar más información sobre las corresponsabilidades en protección de datos?<sup>(8)</sup>

Consulte el [Acuerdo de control conjunto con respecto a CTIS](#) y el [documento de Q&A relacionado](#).

### 14.3 ¿Dónde puedo encontrar una descripción general de la información y los documentos cargados en CTIS que están sujetos a publicación?<sup>(8)</sup>

Consulte la sección “Materiales de referencia para patrocinadores de ensayos clínicos” en el [Sistema de Información de Ensayos Clínicos: formación y apoyo | Agencia Europea de Medicamentos \(europa.eu\)](#) donde se publican formularios de datos estructurados para solicitudes, modificaciones, notificaciones, solicitudes de información e informes anuales de seguridad. Estas listas brindan una descripción completa de los campos de datos y documentos por tema e indican si están sujetos a publicación y si la publicación es aplazable.

---

<sup>8</sup> <https://euclinicaltrials.eu/guidance-and-q-as/#qas-transparency>



**14.4 En el ámbito de la protección de datos ¿debería el monitor tener un contrato de encargado del tratamiento con cada centro donde intervenga por cuanto puede acceder a datos identificativos y de la historia clínica de los sujetos del ensayo?**

No. La monitorización del ensayo es una actividad legalmente requerida y el monitor es el profesional capacitado y elegido por el promotor para garantizar su obligación de seguimiento directo de la realización del ensayo de conformidad con lo establecido en el artículo 40 del Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. Dado que el promotor ya firma un contrato con cada centro participante, dicho contrato debe entenderse que cubre todas las actividades que implica la realización del ensayo.

La necesaria separación de funciones que prevé la legislación sobre investigación clínica, distinguiendo claramente las actividades de investigación que se realizan en un determinado centro por los investigadores del ensayo, con las de monitorización del mismo, no puede verse condicionada por instrucciones de dicho centro al monitor sobre la monitorización del Ensayo.

## 15. Anexos

Los anexos de este documento se publican por separado y constan a continuación:

***Anexo I. Documentación del ensayo e identificación de los documentos al cargarlos en el Portal ECM o en el Portal CTIS.***

***Anexo II. Suprimido.***

***Anexo III. Suprimido.***

***Anexo IV. Idoneidad de las instalaciones.***

***Anexo VA. Modelo de certificado de seguro.***

***Anexo VB. Compromiso de responsabilidad adicional en relación con la cobertura de los seguros de ensayos clínicos***

***Anexo VI. Modelo de compromiso del promotor para ensayos clínicos sin ánimo comercial.***

***Anexo VII. Modelo de certificado del representante del centro u organización para ensayos clínicos de bajo nivel de intervención.***

***Anexo VIIIA. Guía para la correcta elaboración de un modelo de hoja de información al paciente y consentimiento informado (HIP/CI).***

***Anexo VIIIB. Párrafos a incluir en el Consentimiento Informado para la obtención y utilización de muestras biológicas en ensayos clínicos.***

***Anexo IX. Documentación mínima necesaria para solicitar la gestión del contrato para la realización de ensayos clínicos entre el promotor y los centros de investigación. Fecha: 6 de octubre de 2016.***

***Anexo X. Contactos para la gestión del contrato con un centro de investigación.***

***Anexo XI. Suprimido.***

***Anexo XII. Suprimido.***

***Anexo XIII- Cumplimiento Normativa para la Gestión de Muestras Biológicas.***



## Listado de Versiones del Documento de Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España

Versión 1: 13 de enero de 2016

Versión 2: 03 de febrero de 2016

Versión 3: 09 de mayo de 2016

Versión 4: 10 de noviembre de 2016

Versión 5: 18 de abril de 2017

Versión 6: 08 de mayo de 2017

Versión 7: 23 de junio de 2017

Versión 8: 22 de febrero de 2018

Versión 9: 27 de julio de 2018

Versión 10: 17 de diciembre de 2018 (corrección de errores 11 de enero de 2019)

Versión 11: 10 de diciembre de 2019

Versión 12: 29 de junio de 2020

Versión 13: 30 de noviembre de 2020

Versión 14: 30 de abril de 2021

Versión 15: 16 de septiembre de 2021

Versión 16: 31 de enero de 2022

Versión 17: 18 de noviembre de 2022

Versión 18: 26 de junio de 2023

**Versión 19: 24 de noviembre de 2023**