

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

Versión de 23 de junio de 2017

Fecha de publicación: 29 de junio de 2017

El 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 introduce modificaciones sustanciales en la legislación nacional con el objetivo de hacer posible la aplicación del Reglamento (UE) N° 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014 (en adelante «Reglamento») y desarrollar aquellos aspectos que el mismo deja al desarrollo de la legislación nacional.

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 nuevo real decreto resaltando los cambios respecto al real decreto previo. Este documento pretende cubrir aquellos aspectos que el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, deja al desarrollo de instrucciones por parte de la AEMPS así como cualquier otro que requiera de aclaraciones. El documento es complementario del «memorando de colaboración» entre la AEMPS y los CEIm al que hace referencia el artículo 18 del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, que será 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 debe 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).



## **INDICE** (en color se indican las preguntas nuevas o con cambios en relacion a la version anterior)

<b>INDICE</b> (en color se indican las preguntas nuevas o con cambios en relacion a la version anterior) .....	2
1. ¿Cuándo entra en vigor el nuevo real decreto?.....	5
2. ¿Qué solicitudes deben presentarse de acuerdo al nuevo real decreto? .....	5
3. ¿Hay reglas distintas para un ensayo clínico de bajo nivel de intervención? .....	6
4. ¿Qué CEIm pueden realizar la evaluación de un ensayo clínico? .....	6
5. ¿Qué tipo de Comité de Ética de la Investigación puede evaluar un estudio observacional con medicamentos o un estudio clínico con productos sanitarios? .....	7
6. Presentación de solicitudes y comunicaciones de un ensayo clínico .....	7
7. ¿Cómo debe comunicarse una finalización anticipada del EC cuando se prevé un seguimiento de los sujetos posterior a la fecha de finalización? .....	9
8. ¿Deben notificarse al CEIm las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas? .....	10
9. ¿Cómo deben comunicarse las sospechas de reacciones adversas graves y el resto de comunicaciones necesarias sobre el ensayo a las CCAA? .....	10
10. Pasos a seguir en caso de que sea necesario un cambio en el CEIm evaluador de un ensayo autorizado .....	10
11. ¿Cuáles son los documentos que deben presentarse para solicitar la autorización de un ensayo clínico? .....	11
12. ¿Qué información que debe proporcionarse al posible participante en el ensayo clínico antes de obtener su consentimiento informado?.....	11
13. ¿Cómo debe solicitarse la autorización de una modificación sustancial de un ensayo clínico? .....	11
14. Formularios web de la AEMPS.....	13
15. ¿Qué debe incluir la memoria económica? .....	13
16. ¿Cuál es el modelo de contrato que debe seguirse?.....	14
17. ¿Cuál es la documentación mínima para iniciar la negociación del contrato con un centro de investigación?.....	14
18. Contactos para obtener información sobre los requisitos para gestionar un contrato con un centro de investigación .....	14
19. ¿Cuándo puede iniciarse un ensayo clínico en España? .....	15
20. ¿Debe enviarse la conformidad de la dirección de los centros participantes para obtener la autorización del ensayo?.....	15
21. ¿Cuál es la tasa a pagar por la evaluación de un ensayo clínico? .....	16
22. ¿Qué cambia respecto al procedimiento de autorización de un ensayo clínico?.....	16
23. ¿Cuál es el calendario que sigue una solicitud de autorización de ensayo clínico? .....	17
24. ¿Se entenderá desestimada la solicitud en el caso de ensayos clínicos que requieran resolución expresa, si en el plazo de 5 días indicado la AEMPS no ha enviado la resolución de autorización? ...	19



25. ¿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? .....	19
26. ¿Qué real decreto debe aplicarse a los contratos de ensayos clínicos que ahora están tramitándose para ensayos clínicos cuya autorización seguirá el RD 223/2004? .....	19
27. ¿Qué ocurre si el promotor desiste respecto a una de las partes del ensayo o si no responde a una petición de información?.....	19
28. ¿Es posible reiterar la solicitud de autorización del ensayo clínico después de un desistimiento o una denegación de la solicitud previa?.....	20
29. ¿Es necesario enviar un informe anual sobre la marcha del ensayo?.....	20
30. ¿Qué se considera una modificación sustancial del ensayo?.....	21
31. ¿Cuál es el calendario que sigue una solicitud de autorización de modificación sustancial? .....	21
32. ¿Cómo debe presentarse una modificación sustancial que conlleva cambios en las partes I y II a la AEMPS y al CEIm? .....	22
33. ¿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? .....	22
34. ¿Es posible el envío de varias modificaciones sustanciales de forma simultánea para un mismo ensayo?.....	22
35. ¿Cómo deben notificarse las modificaciones sustanciales que se refieran a cambios en la parte II no relacionados con un cambio en la parte I? .....	23
36. ¿Cómo presentar las medidas urgentes de seguridad incluidas las paralizaciones/interrupciones temporales de un ensayo clínico? .....	23
37. Particularidades en los plazos durante el periodo de Navidades.....	24
38. Particularidades en el caso de que el promotor presente un ensayo clínico en el que el CEIm participe en el procedimiento voluntario de armonización (VHP) .....	24
39. ¿Qué se considera medicamento auxiliar en un ensayo clínico? .....	25
40. ¿Debe proporcionar el promotor de un ensayo clínico los medicamentos en investigación y los medicamentos auxiliares del ensayo?.....	26
41. Publicación de las fechas inicio del ensayo, de la inclusión del primer sujeto, de finalización del reclutamiento, de finalización del ensayo, de los motivos de una finalización anticipada y del resumen del Informe final de resultados en el REec .....	26
42. Actualización de los centros participantes en un ensayo clínico en el REec .....	27
43. Quedará constancia en el REec de la fecha de activación de los centros. Contacto del promotor en el REec .....	28
44. Responsable del estudio en REec designado por el promotor .....	28
45. ¿Qué información puede gestionar el responsable del ensayo clínico en el REec? .....	28
46. ¿Cómo puedo cambiar el usuario responsable del ensayo clínico en REec?.....	29
47. ¿Qué información se publica en el REec?.....	29
48. Informe intermedio de resultados e informe final de resultados.....	30



49. Aspectos que el promotor debe tener en cuenta para que la recogida de datos en el Cuaderno de recogida de datos (CRD) cumpla con la legislación en materia de protección de datos.....	31
50. ¿Cuánto tiempo debe conservarse el archivo maestro de un ensayo autorizado con el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos?.....	32
51. ¿Cuándo deberán cargarse en el REec los estudios observacionales? .....	33
52. ¿Cómo deben comunicarse los incumplimientos graves a los que se refiere el artículo 29? .....	33
53. Aclaración sobre la aplicación en España del anexo VI del Reglamento (UE) Nº. 536/2014 sobre el etiquetado de los medicamentos en investigación y de los medicamentos auxiliares .....	33
54. ¿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?.....	34
55. ¿Se requiere autorización por parte de la AEMPS para elaborar una fórmula magistral destinada a un ensayo clínico?.....	35
56. ¿Cuál es el procedimiento para solicitar la autorización de fabricación/distribución por el Servicio de Farmacia Hospitalaria?.....	36
Anexo I. Documentación del ensayo e identificación de los documentos al cargarlos en el Portal ECM.....	37
Anexo II. Documentación de seguridad que el promotor debe remitir a las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas. ....	37
Anexo III. Idoneidad del investigador. ....	37
Anexo IV. Idoneidad de las instalaciones. ....	37
Anexo V. Modelo de certificado de seguro. ....	37
Anexo VI. Modelo de compromiso del promotor para ensayos clínicos sin ánimo comercial. ....	37
Anexo VII. Modelo de certificado del representante del centro. /organización para ensayos clínicos de bajo nivel de intervención.....	37
Anexo VIII. Guía para la correcta elaboración de un modelo de hoja de información al paciente y consentimiento informado (HIP/CI) (se incluye versión en inglés).....	37
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. ....	37
Anexo X. Contactos para la gestión del contrato con un centro de investigación.....	37
Anexo XI. Informe anual de seguimiento del ensayo clínico.....	37



## **1. ¿Cuándo entra en vigor el nuevo real decreto?**

v.13 de enero de 2016

El real decreto 1090/2015 entró en vigor el 13 de enero de 2016.

## **2. ¿Qué solicitudes deben presentarse de acuerdo al nuevo real decreto?**

v.13 de enero de 2016; actualizada v. 3 de febrero de 2016;

El Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, aplica a todas las solicitudes de autorización de un ensayo clínico y a las solicitudes de modificaciones sustanciales o notificaciones referentes a los ensayos clínicos autorizados que estén en marcha o para los que todavía no se haya presentado el informe de resultados realizadas a partir del 13 de enero de 2016. El Real Decreto 223/2004 únicamente seguirá siendo de aplicación a las solicitudes presentadas al CEIC o a la AEMPS antes de esta fecha que se encuentren pendientes de resolución por parte de la AEMPS. También a los ensayos para los que se haya enviado una solicitud de evaluación por el procedimiento VHP antes del 13 de enero de 2016.

Las solicitudes realizadas a partir del 13 de enero de 2016 serán presentadas a un único CEIm siguiendo las reglas del apartado 6.

No deben presentarse modificaciones sustanciales al CEIm para ensayos que aun disponiendo del dictamen favorable según el RD 223/2004 todavía no tienen la autorización de la AEMPS. El promotor tiene la opción de solicitar al CEIm (CEIC de referencia previo) que deje sin efecto el dictamen para poder reiterar la solicitud conforme al nuevo real decreto, incluyendo los cambios que considere y presentándola de forma simultánea al CEIm y a la AEMPS.

Las disposiciones transitorias segunda y tercera del nuevo real decreto indican aquellos aspectos que estarán vigentes únicamente hasta que el Reglamento sea de plena aplicación. Se resume en los siguientes puntos:

- Las solicitudes de autorización de un ensayo siempre deberán presentarse completas (es decir, parte I y parte II).
- Se mantiene el envío a través del Portal ECM y la necesidad de la calificación de producto en fase de investigación clínica (PEI) actual.
- Los plazos de validación y de evaluación son los indicados en el reglamento, pero el plazo de evaluación se contará a partir de la fecha de entrada de una solicitud válida.
- El informe de resultados deberá presentarse a la AEMPS y al CEIm (no solo a EudraCT).
- Cuando un promotor, por falta de recursos y hasta la plena aplicación del reglamento, no pueda realizar las notificaciones de reacciones adversas graves e inesperadas a través de Eudravigilance\_CTM, podrá notificarlas a la AEMPS a través del número de FAX, +34 918225076 (ver también apartados 8 y 9).



### **3. ¿Hay reglas distintas para un ensayo clínico de bajo nivel de intervención?**

v. 10 de noviembre de 2016; actualizada v. 18 de abril de 2017

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). 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, apartado 2 Comentarios a tener en cuenta con la solicitud, 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 la resolución emitida por la AEMPS constará si se ha aceptado la calificación o, en su caso, las razones para la no aceptación.

### **4. ¿Qué CEIm pueden realizar la evaluación de un ensayo clínico?**

v. 13 de enero de 2016; actualizada v. 3 de febrero de 2016 y v. 9 de mayo de 2016

Los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) actualmente acreditados podrán asumir las responsabilidades que el real decreto establece para un CEIm hasta que tenga lugar su re-acreditación conforme a lo dispuesto en la disposición adicional primera del nuevo real decreto.

El promotor podrá elegir el CEIm, de común acuerdo con dicho Comité, entre los CEIC acreditados que acepten asumir la evaluación cumpliendo los requisitos del nuevo real decreto y el memorando de colaboración.

La lista de CEIC adheridos al memorando de colaboración y que, por tanto, pueden asumir las responsabilidades de CEIm puede consultarse en la siguiente dirección web: <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm>.

En el caso de ensayos clínicos autorizados de acuerdo con el RD 223/2004, se considerará que, respecto a las solicitudes enviadas a partir del 13 de enero de 2016, el CEIC de referencia que realizó la evaluación inicial será el único comité encargado de la evaluación del ensayo, respecto a los aspectos generales y locales conforme a lo indicado en el Real Decreto 1090/2015 y en el memorando de colaboración.

En caso de que el CEIC de referencia no se hubiera adherido al memorando de colaboración, el promotor deberá elegir otro comité que sí lo esté, de común acuerdo con el mismo.





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

v. 9 de mayo de 2016

Los estudios observacionales con medicamentos y las investigaciones clínicas o los estudios observacionales con productos sanitarios podrán evaluarse por cualquiera de los CEIC actualmente acreditados por una Comunidad Autónoma, aunque no se hayan adherido al memorando de colaboración anteriormente mencionado.

## **6. Presentación de solicitudes y comunicaciones de un ensayo clínico**

v.13 de enero de 2016; actualizada v. 9 de mayo de 2016, v. 10 de noviembre de 2016

y v. 18 de abril de 2017; actualizada en v. 8 de mayo de 2017

En el futuro, todas las solicitudes se presentarán a través del portal mencionado en el artículo 80 del Reglamento. Hasta que éste sea operativo, todas las solicitudes y comunicaciones de un ensayo clínico deberán ir dirigidas a la AEMPS y al CEIm que haya aceptado la evaluación y serán presentadas a través del portal de ensayos clínicos con medicamentos (<https://ecm.aemps.es/ecm/paginaPresentacion.do>).

Las solicitudes deben enviarse una sola vez y únicamente a través del Portal ECM.

El solicitante será quien reciba las comunicaciones de la AEMPS sobre la parte I y del CEIm sobre la parte II. El solicitante para el CEIm puede ser diferente al solicitante para la AEMPS.

La solicitud de autorización de un ensayo clínico deberá presentarse con firma electrónica. En los casos en que el solicitante no tenga firma electrónica, la fecha de recepción de la solicitud será la de presentación en el registro de la AEMPS/CEIm del justificante de envío telemático y la carta de presentación con la firma manuscrita.

Pueden encontrar información sobre los certificados de firma electrónica válidos para las solicitudes que se presenten a través del Portal ECM en la dirección web: <https://sede.aemps.gob.es/certDig/home.htm>

Las solicitudes deben presentarse simultáneamente a la AEMPS y al CEIm. Dado que el Portal ECM actualmente no lo permite, la presentación debe ser consecutiva, primero al CEIm e inmediatamente después a la AEMPS. Hasta que el Portal ECM permita la presentación de la documentación de una sola vez, se considerará como fecha de entrada a efectos de tramitación del procedimiento la fecha de la solicitud presentada en último lugar.

Con el fin de poder identificar la fecha de entrada a efectos de la tramitación e identificar los casos en que seguiría siendo aplicable el Real decreto 223/2004, el promotor debe indicar en el cuadro de texto libre de la carta de presentación el día en que se ha enviado la solicitud al CEIm.

Todas las solicitudes pueden ser presentadas en cualquier momento del mes y la fecha de entrada es la fecha en la que se presentan.



Las solicitudes deben ser completas desde la fecha de presentación. No se aceptará el envío de documentación adicional que no haya sido solicitada por la AEMPS o por el CEIm después de esa fecha. En caso de que se reciba documentación posterior a la fecha de validación, se retrasará el calendario de evaluación <sup>(1)</sup>.

Con el nuevo real decreto está previsto que se pueda pedir información adicional tanto en las solicitudes iniciales como en las modificaciones sustanciales, y tanto sobre la parte I como sobre la parte II. Ello supone un cambio con respecto a la situación previa para la que los sistemas de información todavía no están adaptados. Por ello, **la presentación de una respuesta a una petición de información sobre la parte I en una solicitud inicial y todas las respuestas a una petición de información sobre una modificación sustancial se enviarán al CEIm** por correo electrónico mientras no se indique que es factible su presentación a través del Portal ECM.

**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** 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>2</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.

**El DSUR se enviará al CEIm a través del Portal ECM como informe sobre la marcha del ensayo.**

<sup>1</sup> Las instrucciones sobre cómo comunicar las fechas del ensayo se indican en el apartado 41.

<sup>2</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.





No deben enviarse ni a la AEMPS ni al CEIm modificaciones que no sean sustanciales.

Las actualizaciones del manual del investigador que no conlleven una modificación sustancial únicamente podrán presentarse como anexo al informe anual de seguridad.

**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.

La forma en la que hay que **comunicar las fechas** del ensayo se indica en el apartado 41.

El **resumen de los resultados** del ensayo debe enviarse a la AEMPS y al CEIm 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. 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).

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

*v. 18 de abril de 2017*

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 (ver también apartado 41).

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.



## **8. ¿Deben notificarse al CEIm las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas?**

v.3 de febrero de 2016; actualizada v. 10 de noviembre de 2016

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.

Hasta la fecha de plena aplicación del Reglamento, cuando un promotor, por falta de recursos no pueda ser usuario de Eudravigilance\_CTM, podrá notificar las sospechas de reacción adversa grave e inesperada a la AEMPS únicamente a través del número de FAX, +34 918 225 076.

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.*

## **9. ¿Cómo deben comunicarse las sospechas de reacciones adversas graves y el resto de comunicaciones necesarias sobre el ensayo a las CCAA?**

v.3 de febrero de 2016; v. 18 de abril de 2017; actualizada en v. 8 de mayo de 2017

En el **Anexo II** se indica la documentación sobre aspectos de seguridad que debe enviarse a las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas y donde debe remitirse.

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

v 10 de noviembre de 2016

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

1. El nuevo CEIm (CEIC adherido al memorando de colaboración) propuesto por el promotor debe haber aceptado previamente asumir la evaluación del ensayo.
2. Antes de hacer una solicitud o comunicación al nuevo CEIm (por ejemplo, modificación sustancial, envío de DSUR, etcétera) 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.

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

v.13 de enero de 2016; actualizada v. 9 de mayo de 2016, v. 10 de noviembre de 2016 y v. 18 de abril de 2017

Los documentos del ensayo siguen siendo esencialmente los mismos que actualmente, aunque se han clasificado en parte I y parte II. Para facilitar la validación y agilizar los plazos, es necesario que el nombre de los documentos electrónicos enviados reflejen claramente su contenido y, en su caso, fecha de versión e identificar el tipo de documento de forma correcta cuando los documentos se cargan en el Portal ECM, para que la solicitud pueda considerarse válida (ver Anexo I. Documentación del ensayo e identificación de los documentos al cargarlos en el Portal ECM).

Cuando el promotor considere que el ensayo es de bajo nivel de intervención deberá indicarlo en el apartado de comentarios de la carta de presentación que se rellena en el Portal ECM y proporcionar la justificación correspondiente para ello (ver Anexo I. Documentación del ensayo e identificación de los documentos al cargarlos en el Portal ECM).

Los documentos de idoneidad del investigador y de idoneidad de las instalaciones deberán ajustarse a los modelos indicados en los anexos III y IV.

Los documentos de prueba de la cobertura de seguro o garantía financiera constan en los anexos V a VII.

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

v. 10 de noviembre de 2016, actualizada v. 18 de abril de 2017

En el anexo VIII 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.

### **13. ¿Cómo debe solicitarse la autorización de una modificación sustancial de un ensayo clínico?**

v.3 de febrero de 2016; actualizada v. 9 de mayo de 2016 y v.18 de abril de 2017

**En la carta de presentación (apartado 2 Comentarios a tener en cuenta con la solicitud) se indicará si la modificación se refiere únicamente a la parte I, únicamente a la parte II o a ambas partes.**



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.

Ver también los apartados 30 a 36.

#### **14. Formularios web de la AEMPS**

v.3 de febrero de 2016

La Agencia va a actualizar próximamente las referencias legales en el Portal ECM y en la página web para adaptarlos a lo requerido en el Real decreto 1090/2015. Mientras tanto, son aceptables la carta de presentación y formularios del Portal ECM y página web actuales.

#### **15. ¿Qué debe incluir la memoria económica?**

v.3 de febrero de 2016; actualizada v. 9 de mayo de 2016

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.

La AEMPS está valorando la posibilidad de incluir en futuras ediciones de las presentes Instrucciones un modelo de memoria económica para el CEIm.

## **16. ¿Cuál es el modelo de contrato que debe seguirse?**

v.3 de febrero de 2016

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

## **17. ¿Cuál es la documentación mínima para iniciar la negociación del contrato con un centro de investigación?**

v. 10 de noviembre de 2016; actualizada v.18 de abril de 2017

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.

## **18. Contactos para obtener información sobre los requisitos para gestionar un contrato con un centro de investigación**

v. 18 de abril de 2017; actualizada en v. 8 de mayo de 2017

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**.





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

v.13 de enero de 2016

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 25).

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).

Si el promotor tuviera problemas técnicos para activar el centro en el REec, podrá iniciar el ensayo en el centro, después de haber comunicado el problema a [incidensayos@aemps.es](mailto:incidensayos@aemps.es).

Con el objetivo de que la información del REec se encuentre actualizada con respecto a los centros participantes y resulte de utilidad a los pacientes, en las modificaciones sustanciales que impliquen una adición de un centro, el promotor deberá enviar a la AEMPS, una vez que tenga autorizada la modificación sustancial, la **notificación de ampliación de centros** utilizando la opción: D i) del Portal ECM para un ensayo autorizado (ver también el apartado 35).

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

v.13 de enero de 2016; actualizada v. 3 de febrero de 2016

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.



## **21. ¿Cuál es la tasa a pagar por la evaluación de un ensayo clínico?**

v.13 de enero de 2016; actualizada v. 3 de febrero de 2016 y v.10 de noviembre de 2016

En el Reglamento está previsto que haya un pago único de tasa por país que aún no está vigente. Por tanto, las tasas correspondientes a la AEMPS y al CEIm son las establecidas hasta ahora y deben seguir pagándose por separado.

Las tasas vigentes para la AEMPS se indican en el artículo 123 Grupo V 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 <https://sede.aemps.gob.es/home.htm>.

Por otra parte la exención de tasas actual es la que se contempla en el artículo 121 apartado 3 del Real Decreto legislativo previamente mencionado, y solo se aplica a los ensayos clínicos que investigan medicamentos de terapia avanzada.

Ver apartado 28 en relación con las posibilidades de reutilización de una tasa previamente pagada a la AEMPS.

La AEMPS informará puntualmente de cualquier cambio que se produzca a este respecto.

## **22. ¿Qué cambia respecto al procedimiento de autorización de un ensayo clínico?**

v.13 de enero de 2016; actualizada v. 9 de mayo de 2016

Un solo CEIm evaluará el ensayo. Este CEIm será quien comunique al promotor si la parte II de la solicitud es válida y el dictamen sobre la parte II.

La AEMPS será quien comunique al promotor si la parte I de la solicitud es válida y el calendario de evaluación, así como el resultado de la evaluación sobre la parte I que reflejará la valoración tanto de la AEMPS como del CEIm integrada en una posición única. Sin embargo, el promotor deberá enviar su respuesta a una petición de información sobre la parte I tanto a la AEMPS como al CEIm (ver apartado 6 respecto a cómo debe enviarse esta información al CEIm).

También la AEMPS adoptará la decisión sobre el ensayo que podrá expresarse como una autorización, una autorización con condiciones o una denegación. Para que la decisión sea que el ensayo es autorizable o autorizable con condiciones, ésta debe ser la conclusión sobre la parte I y en el dictamen del CEIm sobre la parte II.

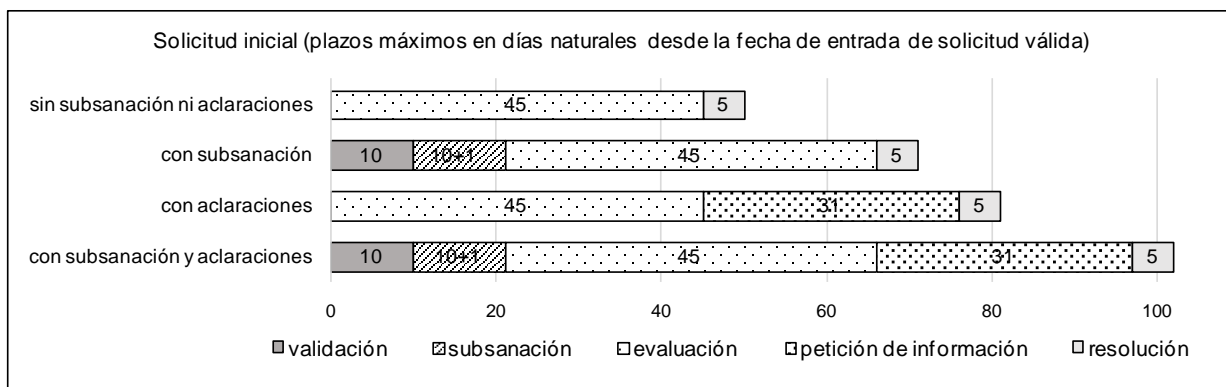
Las responsabilidades de la AEMPS y del CEIm respecto al ensayo, así como el intercambio de información entre ambos se establecen en el memorando de colaboración que se publicará en la página web de la AEMPS.

De forma temporal, hasta que se disponga de un sistema de información común para la AEMPS y los CEIm el promotor deberá enviar a la AEMPS el dictamen del CEIm, tan pronto como lo tenga, tanto en el caso de una solicitud inicial como en el de una modificación sustancial que afecte a las partes I y II. La autorización del ensayo siempre será posterior a la recepción de dicho documento.

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

v.13 de enero de 2016; actualizada v. 3 de febrero de 2016 y v. 9 de mayo de 2016

El proceso que sigue una solicitud desde la fecha de entrada se resume en la figura siguiente. En el apartado 6 se explica cuál será la fecha de entrada en caso de solicitudes no simultáneas a la AEMPS y al CEIm, y en caso de envío de una solicitud sin firma electrónica.



El CEIm validará la parte II y la AEMPS la parte I en un plazo máximo de 10 días naturales. En caso de ser necesario subsanar la solicitud el promotor dispondrá de 10 días naturales para presentar la información solicitada<sup>(3)</sup> y la AEMPS (parte I) y el CEIm (parte II) de 5 días naturales para comunicar al promotor si la solicitud es válida o no.

En caso de que la parte I o la parte II no se consideraran válidas, la solicitud completa se considerará no válida.

En caso de que el promotor no responda a una petición de subsanación de la solicitud respecto a la parte I o a la parte II en el plazo solicitado se considerará que ha desistido de la solicitud completa del ensayo.

El plazo máximo de evaluación será de 45 días naturales a partir de la fecha de solicitud válida.

La fecha de solicitud válida es el día natural siguiente a la última de las fechas de entrada efectiva de una solicitud que contiene toda la documentación necesaria para la AEMPS y el CEIm, teniendo en cuenta que la fecha de entrada en el caso de una solicitud sin firma electrónica, será la fecha entrada del justificante de envío telemático firmado.

Si hay petición de subsanación, esta fecha será el día natural siguiente a la fecha de la respuesta del promotor a la petición de subsanación por la AEMPS o el CEIm. La última fecha si se responde en relación con la parte I y con la parte II.

<sup>3</sup>En el caso de ensayos clínicos sin ánimo comercial el plazo máximo para que el promotor conteste a una petición de subsanación de la solicitud será de 30 días naturales.



Sin embargo, actualmente no es factible que la AEMPS conozca si el CEIm ha pedido una subsanación respecto a la parte II. Por tanto, de forma transitoria, el plazo de evaluación de la parte II empezará a contar desde el día siguiente a la fecha de envío de la respuesta a dicha petición de subsanación.

Tanto para la parte I como para la parte II se podrá solicitar información complementaria una sola vez, extendiendo en ese caso dicho plazo en 31 días naturales (12 días para que el promotor responda y 19 para evaluar la respuesta).

En caso de que el promotor no responda a una petición de información complementaria durante la evaluación respecto a la parte I o a la parte II en el plazo solicitado se considerará que ha desistido de la solicitud completa del ensayo.

En caso de que el promotor desista de la parte I o de la parte II, el desistimiento aplicará a la solicitud completa del ensayo, y el promotor recibirá una resolución comunicándole que se acepta dicho desistimiento.

La AEMPS enviará la resolución de la solicitud al promotor y al CEIm en los 5 días naturales posteriores a la fecha en que se haya completado el plazo de evaluación de la parte I<sup>(4)</sup> y el promotor haya remitido a la AEMPS el dictamen del CEIm de la parte II. Cuando la conclusión sobre la parte I sea que el ensayo es autorizable o autorizable con condiciones, las conclusiones sobre la parte I se comunicarán al promotor en la resolución de autorización del ensayo. Solo en el caso de que la conclusión de la parte I sea denegar la autorización del ensayo se comunicarán las razones al promotor 5 días antes de que reciba la resolución.

Se considerará que el ensayo está autorizado si el solicitante indicado por el promotor no ha recibido la resolución de autorización en los 5 días naturales siguientes al envío a la AEMPS del dictamen del CEIm sobre la parte II y a la fecha límite para la recepción de las conclusiones de la parte I (la fecha que sea posterior).

Como excepción al párrafo anterior, se necesitará una autorización por escrito en los siguientes casos:

- Cuando el ensayo clínico se refiera a un medicamento que necesite o tenga una calificación de producto en fase de investigación clínica (PEI), a un medicamento de terapia avanzada o a un medicamento que contenga un organismo modificado genéticamente.
- Cuando la AEMPS haya comunicado al promotor una solicitud de aclaraciones sobre la parte I dentro del plazo de 45 días desde la fecha de solicitud válida o el dictamen del CEIm sea desfavorable.

---

<sup>4</sup> En caso de que se hubiera solicitado información complementaria sobre la parte I pero no sobre la parte II, el plazo de evaluación de la parte I podría alargarse hasta 31 días naturales respecto al plazo de evaluación de la parte II.



**24. ¿Se entenderá desestimada la solicitud en el caso de ensayos clínicos que requieran resolución expresa, si en el plazo de 5 días indicado la AEMPS no ha enviado la resolución de autorización?**

v. 3 de febrero de 2016

No se desestimará la solicitud en el caso de ensayos clínicos que requieran resolución expresa, si en los 5 días siguientes a haber recibido el dictamen favorable de la parte II y una vez completado el plazo límite para la notificación de las conclusiones respecto a la parte I, el promotor no ha recibido la autorización. La AEMPS hará una resolución en todos estos casos.

**25. ¿Cómo debe solicitarse la autorización según la Ley 9/2003, de 25 de abril <sup>(5)</sup>, en el caso de ensayos clínicos con medicamentos que incluyan un organismo modificado genéticamente?**

v. 13 de enero de 2016; actualizada v 10 de noviembre de 2016

Pueden obtener información al respecto en la página web del Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente (<http://www.magrama.gob.es>) en la “Guía práctica para la remisión de solicitudes de liberación voluntaria para llevar a cabo ensayos clínicos con medicamentos que consistan o contengan organismos modificados genéticamente” que pueden consultar en la siguiente dirección: [http://www.magrama.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/biotecnologia/guiapracticaensayosclnicosrev105-2016\\_tcm7-420117.pdf](http://www.magrama.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/biotecnologia/guiapracticaensayosclnicosrev105-2016_tcm7-420117.pdf)

**26. ¿Qué real decreto debe aplicarse a los contratos de ensayos clínicos que ahora están tramitándose para ensayos clínicos cuya autorización seguirá el RD 223/2004?**

v. 3 de febrero de 2016

Teniendo en cuenta que el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, será de aplicación a estos ensayos una vez que estén autorizados, es aceptable que el contrato se complete haciendo referencia al nuevo real decreto.

**27. ¿Qué ocurre si el promotor desiste respecto a una de las partes del ensayo o si no responde a una petición de información?**

v. 3 de febrero de 2016

Cualquier desistimiento de la solicitud, ante la AEMPS o el CEIm conlleva el desistimiento respecto a la solicitud completa del ensayo. Esto también se aplica cuando el promotor no responde a la petición de información durante la validación de la solicitud o a la petición de

---

<sup>5</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.



información suplementaria durante la evaluación por parte de la AEMPS o el CEIm. Durante la validación el promotor será informado del calendario de evaluación y de un punto de contacto al que dirigirse en caso de dudas.

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

v. 13 de enero de 2016; actualizada v. 10 de noviembre de 2016

Sí. En este caso, el promotor deberá mantener el mismo número EudraCT para el ensayo clínico y el mismo CEIm que en la solicitud previa. En el apartado A.6 del formulario de solicitud deberá indicarse la letra que corresponda respecto al nº de reiteración de la solicitud, A para la primera, B para la segunda, etcétera.

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 ésta hubiera sido la misma que corresponda a la reiteración de la solicitud, sin tener que volver a pagarla.

El promotor deberá indicar en el cuadro de texto libre de la carta de presentación que se rellena en el portal de ensayos clínicos con medicamentos 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 cuales son todos los cambios del documento, o en caso contrario se proporcionará este resumen de los cambios en un documento aparte. El formulario de solicitud no debe enviarse como documento adjunto. Ver además el anexo I.

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

v. 3 de febrero de 2016; y v. 05 de abril 2017 y v 18 de abril de 2017 actualizada en v. 8 de mayo de 2017

*Sí es necesario. El informe anual tiene como objetivo facilitar las tareas de seguimiento del ensayo tal como se contempla en el apartado 4.10 de las directrices ICH de Buena Práctica Clínica y debe ajustarse al formato y contenido indicado en el anexo XI.*

*Debe presentarse de forma anual a partir de la fecha de **inicio** del ensayo en España y hasta la fecha de fin del ensayo en España. Sus datos respecto al nº de participantes en el ensayo serán acumulativos y se presentarán datos anuales referentes a incumplimientos graves, retiradas y abandonos y medidas correctivas adoptadas.*

**No deben presentarse informes anuales para los ensayos finalizados antes del 18 de abril. El informe anual se presentará en la fecha que corresponda y en caso de ser el primer informe remitido presentará datos acumulativos desde el inicio del ensayo en España.**

*Se presentará a la AEMPS a través del Portal ECM utilizando la opción “E ii) Informe sobre la marcha del ensayo” en “EC autorizado” y al CEIm por correo electrónico.*



### 30. ¿Qué se considera una modificación sustancial del ensayo?

v. 13 de enero de 2016

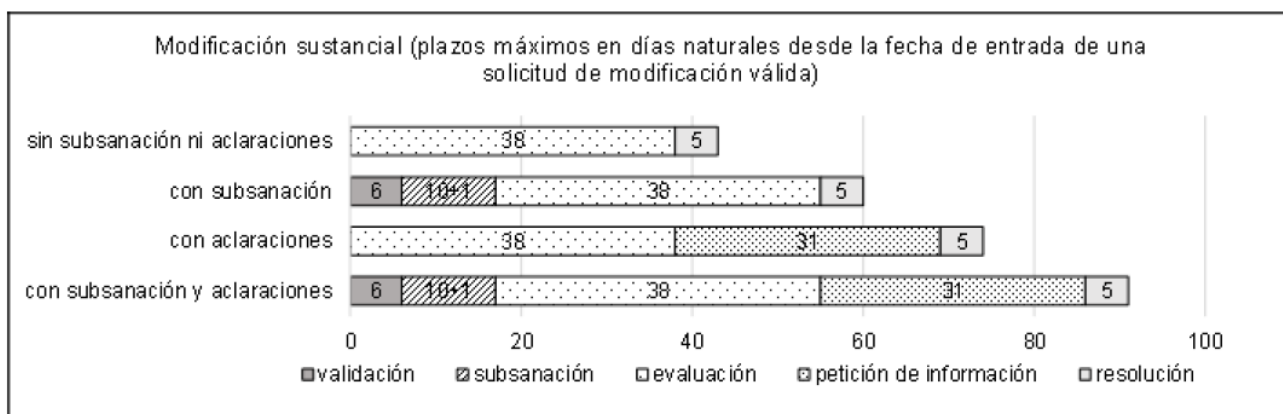
Pueden encontrarse ejemplos de modificaciones sustanciales que afectan a la parte I en el documento CT-1 del capítulo I del volumen 10 Eudralex que puede consultarse en [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2010\\_c82\\_01/2010\\_c82\\_01\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2010_c82_01/2010_c82_01_es.pdf).

### 31. ¿Cuál es el calendario que sigue una solicitud de autorización de modificación sustancial?

v.13 de enero de 2016; actualizada v. 9 de mayo de 2016

El proceso que sigue una solicitud desde la fecha de entrada se resume en la figura siguiente. En el apartado 6 se explica cuál será la fecha de entrada en caso de solicitudes a la AEMPS y al CEIm y en caso de envío de una solicitud sin firma electrónica.

Será de aplicación lo mismo que en el caso de la validación de la solicitud inicial de autorización de un ensayo clínico, pero el plazo de validación será de 6 días naturales.



El procedimiento de evaluación de una modificación sustancial será el mismo que el de una solicitud inicial pero el plazo de evaluación será de 38 días naturales desde la fecha de solicitud válida.

La respuesta a una petición de información sobre la parte I deberá presentarse tanto al CEIm como a la AEMPS simultáneamente.

En el caso de una modificación sustancial que solo afecte a la parte II, la autorización se entenderá concedida o denegada en la fecha en que el CEIm comunique al promotor su dictamen con las conclusiones de la parte II del informe de evaluación.

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.



Las modificaciones sustanciales que conlleven cambios en la parte I y en la parte II, se considerarán autorizadas si el solicitante indicado por el promotor no ha recibido la resolución de autorización en los 5 días naturales siguientes a la comunicación a la AEMPS del dictamen favorable del CEIm sobre la parte II, una vez finalizado el plazo de evaluación de la parte I (la fecha que sea posterior).

Las modificaciones sustanciales que solo conlleven cambios en la parte I se considerarán autorizadas si el solicitante indicado por el promotor no ha recibido la resolución de autorización en los 5 días naturales siguientes a la finalización del plazo de evaluación.

No obstante lo indicado en el párrafo anterior, se necesitará una autorización por escrito en los siguientes casos:

- Cuando la modificación se refiera a cambios en la fabricación de alguno de los medicamentos del ensayo que necesite o tenga una calificación de producto en fase de investigación clínica (PEI), de un medicamento de terapia avanzada o de un medicamento que contenga un organismo modificado genéticamente.
- Cuando la AEMPS haya comunicado al promotor una petición de información sobre la parte I dentro del plazo de 38 días naturales desde la fecha de solicitud válida o el dictamen del CEIm sea desfavorable.

### ***32. ¿Cómo debe presentarse una modificación sustancial que conlleva cambios en las partes I y II a la AEMPS y al CEIm?***

v. 3 de febrero de 2016; actualizada v. 10 de noviembre de 2016

La solicitud debe presentarse a través del Portal ECM a la vez (primero al CEIm e inmediatamente después a la AEMPS) aportando la documentación indicada en el apartado 13.

### ***33. ¿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?***

v. 3 de febrero de 2016

No, no es posible.

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

v. 3 de febrero de 2016

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.



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

v. 13 de enero de 2016

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 19 se indican los pasos necesarios para que el ensayo pueda iniciarse en un centro, manteniendo actualizada la información del ensayo en el REec.

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

v. 10 de noviembre de 2016; actualizada v. 18 de abril de 2017

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 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.

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.

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

v. 13 de enero de 2016; actualizada v. 10 de noviembre de 2016

Tal como se acepta actualmente en el proceso voluntario de armonización - VHP (ver «key documents list» en <http://www.hma.eu/ctfg.html>) y, de acuerdo con lo indicado en las especificaciones funcionales para el portal y base de datos de la UE que será auditable<sup>(6)</sup>, 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, salvo que previamente a la solicitud se haya pactado con la AEMPS y el CEIm que la evaluación pueda llevarse a cabo sin esa parada de reloj.

### **38. Particularidades en el caso de que el promotor presente un ensayo clínico en el que el CEIm participe en el procedimiento voluntario de armonización (VHP)**

v.13 de enero de 2016; actualizada v. 9 de mayo de 2016 y v. 18 de abril de 2017

Se considera necesario involucrar al CEIm en las solicitudes VHP que afecten a España, dado que según el nuevo real decreto la evaluación de la parte I es responsabilidad de la AEMPS y del CEIm tal como se indica en el memorando de colaboración. Cuando el CEIm haya participado en el procedimiento VHP (ver «key documents list» en <http://www.hma.eu/ctfg.html>), la posición indicada por la AEMPS en el VHP será vinculante también para el CEIm.

Cuando se presente al coordinador del VHP una solicitud inicial de ensayo clínico o una modificación sustancial que se refiera al protocolo o al manual del investigador para su evaluación, se debe indicar en la carta de presentación la aceptación de que el Comité Ético correspondiente en España (indicar el nombre) participe en la evaluación VHP.

<sup>6</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2014/12/WC500179339.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/12/WC500179339.pdf)



Para que el CEIm indicado por el promotor participe en el VHP hay dos opciones, que el promotor presente simultáneamente la parte I al coordinador del VHP y la solicitud completa del ensayo o modificación sustancial a través del Portal ECM al CEIm (los mismos documentos que correspondan de la parte I presentados por VHP y si procede, la parte II), o que sea la AEMPS quien envíe al CEIm la documentación correspondiente de la solicitud VHP. En ambos casos, la AEMPS transmitirá en el VHP la posición global de España sobre la parte I (integrando la opinión del CEIm) y la opinión expresada en el VHP será vinculante tanto para la AEMPS como para el CEIm.

Cuando se presente al CEIm una solicitud inicial de dictamen para un ensayo clínico o una modificación sustancial que se haya evaluado o se vaya a evaluar por VHP, se debe indicar en la carta de presentación esta circunstancia para facilitar su diferenciación respecto al resto de solicitudes.

Una vez finalizado el VHP, la solicitud de autorización que se envíe a la AEMPS debe incluir necesariamente el dictamen del CEIm siempre y cuando se trate de una solicitud inicial o referente a una modificación sustancial parte I que implique también cambios en la parte II, aunque en el caso de que el CEIm no hubiera participado en la evaluación del VHP, eso suponga retrasar la solicitud de la autorización del ensayo.

En el caso de una modificación sustancial debe indicarse en la carta de presentación si la modificación afecta solo a la parte I, o a la parte I y II.

Si la solicitud de dictamen al CEIm no se hubiera presentado en paralelo con el VHP a través del Portal ECM, el CEIm deberá recibirla posteriormente. Esta solicitud incluirá la documentación evaluada y aceptada por el VHP así como la correspondiente a la parte II, si procede.

En caso de que el CEIm no hubiera participado en la evaluación VHP, cuando reciba la solicitud de dictamen se aplicarán los plazos máximos de evaluación del calendario nacional, y en el caso de que el CEIm necesitara información adicional sobre la parte I esta solicitud se dirigirá directamente por el CEIm al promotor. El promotor incluirá una copia de dicha respuesta en la solicitud de autorización del ensayo o Modificación Sustancial que remita a la AEMPS.

Las solicitudes de modificaciones sustanciales que solo afecten a la parte I en las que el CEIm no hubiera participado en la evaluación se presentarán a la AEMPS una vez finalizada la evaluación VHP e inmediatamente después de su presentación al CEIm.

La autorización del ensayo una vez recibida la solicitud oficial en la AEMPS después de finalizado el VHP tendrá lugar en el plazo de diez días, aunque el promotor recibirá el escrito de comunicación de que la solicitud es válida con el calendario estándar de evaluación.

### **39. ¿Qué se considera medicamento auxiliar en un ensayo clínico?**

v.13 de enero de 2016

El término medicamento auxiliar es equivalente al término medicamento no investigado. Por tanto, los medicamentos auxiliares se describen en la directriz [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/imp\\_03-2011.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/imp_03-2011.pdf)



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

v.13 de enero de 2016

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 asegurar 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.

#### **41. Publicación de las fechas inicio del ensayo, de la inclusión del primer sujeto, de finalización del reclutamiento, de finalización del ensayo, de los motivos de una finalización anticipada y del resumen del Informe final de resultados en el REec**

v.13 de enero de 2016; actualizada v. 10 de noviembre de 2016; y v.18 de abril de 2017 actualizada en v. 8 de mayo de 2017

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 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 7). 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».

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.

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.

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

v. 10 de noviembre de 2016; actualizada v.18 de abril de 2017

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 inactivo.

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 (rojo).



- **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 (verde).
- **Cerrado:** El ensayo ha terminado en ese centro (blanco).

### **43. Quedará constancia en el REec de la fecha de activación de los centros. Contacto del promotor en el REec**

v. 10 de noviembre de 2016

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.

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 sea factible responder en español a consultas realizadas en español y también es de gran interés y muy recomendable que el teléfono sea español.

### **44. Responsable del estudio en REec designado por el promotor**

v. 10 de noviembre de 2016

El Responsable del estudio en REec designado por el promotor es el responsable de actualizar la información del ensayo en el REec. Con el envío de la solicitud de autorización del ensayo, el solicitante indicará en la carta de presentación el correo electrónico del responsable designado por el promotor para el REec como sigue: al lado del literal: “Responsable de la información del estudio en REec” debe seleccionarse “Usuario responsable en REec” y donde se indica «Especifique el correo electrónico del usuario responsable de la información en REec» es muy importante incluir una dirección de correo electrónico. Dicho responsable recibirá, en el correo indicado, un mensaje para que active su cuenta en REec cuando se publique el ensayo por haber sido autorizado. Si esta información no es correcta se mandarán de forma automática las claves al correo electrónico indicado en el punto C.1.4.6 del formulario de solicitud inicial: Solicitante a la AEMPS.

El responsable del estudio en REec será quien lleve el control de la información en el REec. Podrá crear nuevos usuarios (sin límite) y asociarlos o desasociarlos a sus ensayos clínicos y deberá añadir la justificación del estudio y gestionar la activación o desactivación de los centros.

### **45. ¿Qué información puede gestionar el responsable del ensayo clínico en el REec?**

v. 10 de noviembre de 2016; actualizada v. 18 de abril de 2017

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



- Editar la justificación del estudio.
- Cambiar los estados de los centros del ensayo (*no iniciado*, *activo*, y *cerrado*).
- Asignar, desasignar o asociar usuarios a su estudio. Estos usuarios pueden ser dados de alta por el propio responsable del REec.
- Cuando solicite a la AEMPS la publicación de forma voluntaria de 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 como para el resto de los ensayos.

#### **46. ¿Cómo puedo cambiar el usuario responsable del ensayo clínico en REec?**

v. 10 de noviembre de 2016

El responsable del ensayo en REec puede crear un nuevo usuario responsable y desasignarse de serlo.

#### **47. ¿Qué información se publica en el REec?**

v. 10 de noviembre de 2016; actualizada v. 5 de abril 2017

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 se reduce a la justificación del ensayo y la activación de los centros.

##### Activación de 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 (ver también el apartado 42).

##### Justificación o resumen

El responsable del ensayo clínico en REec debe incluir esta información en los 14 días siguientes a la publicación del ensayo y en la AEMPS se valida. Será público cuando la AEMPS lo haya validado.

##### Gestión de usuarios propios y asignación de los mismos a los estudios

Los responsables de estudios designados por el promotor en el REec pueden crear nuevos usuarios y asociarlos a sus estudios.

Un responsable de ensayos clínicos en REec trabajará con sus estudios y sus usuarios. Nunca podrá administrar estudios que no se hayan asignado a él en la publicación o usuarios que no haya creado él.

##### Publicación de estudios



Con la publicación de un estudio el responsable del estudio en REec recibirá una confirmación de la publicación del estudio.

Si el responsable del estudio en REec no tuviera ningún estudio asignado en REec previamente (es decir, no consta como usuario registrado en REec), recibirá un correo en el momento de la publicación del ensayo clínico una vez autorizado para que se active como usuario.

Si constara como usuario registrado en REec, se le envía un correo electrónico informativo indicando que se ha publicado un nuevo estudio asociado a su usuario.

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

La publicación en el REec es automática para todos los ensayo clínico autorizados excepto cuando sean fase I y no incluyan población pediátrica. En este último caso la publicación se habilita a petición previa del Responsable del estudio en REec.

Cuando se recibe la petición de publicación del ensayo, por defecto se publica únicamente información reducida (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 41.

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

El informe de resultados enviado a la AEMPS (ver apartado 6) se publicará de forma automática en el REec, tan pronto como se reciba siendo responsabilidad exclusiva del promotor la veracidad de los datos proporcionados.

### **48. Informe intermedio de resultados e informe final de resultados**

*v. 18 de abril de 2017*

En un ensayo clínico puede preverse que existan varios análisis de resultados que se realicen en distintos tiempos (ej. eficacia y seguridad después de que todos los pacientes hayan seguido un año de tratamiento y después de 3 años de tratamiento). En estos casos, tal como se requiere en el artículo 37.8 del Reglamento 536/2014, es necesario que dichos resultados se comuniquen a los Estados Miembros. Por otra parte, es común que se realice una publicación del análisis de resultados intermedios.

Cuando en un ensayo se prevea la realización de análisis intermedios, el promotor deberá indicar si prevé que dichos análisis sean públicos antes de que esté disponible el análisis final de resultados. En el caso de que el protocolo autorizado prevea la publicación de resultados intermedios antes de la finalización del ensayo, el promotor deberá enviar un resumen de los resultados intermedios para su publicación en el REec antes de transcurrido un año del análisis de datos intermedios.



El resumen de resultados intermedios no debe ser un análisis preliminar/borrador sino contener los datos finales del análisis.

#### **49. Aspectos que el promotor debe tener en cuenta para que la recogida de datos en el Cuaderno de recogida de datos (CRD) cumpla con la legislación en materia de protección de datos**

*v. 18 de abril de 2017*

El CRD cuaderno de recogida de datos de un ensayo clínico no es un documento a incluir en la solicitud de autorización del ensayo y por tanto no debe presentarse ni a la AEMPS ni al CEIm. En este apartado se resaltan los aspectos claves para que el promotor pueda cumplir la normativa vigente.

El REGLAMENTO (UE) N° 536/2014 exige que los datos de los sujetos del ensayo sean tratados de conformidad con la legislación de la unión en materia de protección de datos. En España están en vigor la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal (LOPD), resultado de la trasposición de la Directiva Europea 95/46/CE y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la LOPD. Este Real Decreto exige la aplicación de medidas de seguridad de nivel alto en el manejo de los datos de salud, de manera que la distribución de los soportes se realice cifrando dichos datos o bien utilizando otro mecanismo que garantice que dicha información no sea accesible o manipulada durante su transporte.

Los datos relacionados con la salud son considerados por la LOPD datos especialmente protegidos, que merecen un régimen de protección más estricto, siendo éste un concepto amplio que incluye las informaciones concernientes a la salud pasada, presente y futura, física o mental, de un individuo, incluyendo el porcentaje de discapacidad y su información genética. Por este motivo, el cuaderno de recogida de datos únicamente debe incluir un código que no permita la identificación del sujeto. Además, no podrá recoger datos identificativos de los sujetos participantes en el estudio: el número de historia clínica o similar asignado por la Administración, el nombre, los apellidos, iniciales del sujeto, la dirección postal o la dirección de correo electrónico, el número de teléfono, el número de identificación fiscal, la huella digital, el ADN, una fotografía, el número de seguridad social,...<sup>7</sup>.

En determinados ensayos clínicos, en los que el promotor pudiera requerir el acceso a datos de carácter personal de los sujetos que participan en una investigación clínica, esta situación deberá justificarse en el protocolo y reflejarse en el consentimiento informado del sujeto participante. En este caso, el Promotor está obligado a declarar un fichero de Cuadernos de Recogida de Datos (FCRD) en el Registro de la Agencia Española de Protección de Datos (AEPD) de forma previa a su creación.

---

<sup>7</sup> referencia en: Código Tipo de Farmaindustria de protección de datos personales en el ámbito de la investigación clínica y de la Farmacovigilancia



## **50. ¿Cuánto tiempo debe conservarse el archivo maestro de un ensayo autorizado con el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos?**

v. 9 de mayo de 2016

La legislación que aplica al período de custodia del archivo maestro desde la entrada en vigor del RD 1090/2015, de 4 de diciembre, es su art. 43, según el cual “1. *El archivo maestro del ensayo clínico cumplirá con lo establecido en los artículos 57 y 58 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014. Su contenido deberá tener en cuenta las orientaciones suplementarias al respecto publicadas por la Comisión Europea. 2. El promotor y el investigador conservarán el contenido del archivo maestro en formato papel o digital de cada ensayo clínico **durante al menos veinticinco años tras la finalización del ensayo**, o durante un período más largo si así lo disponen otros requisitos aplicables, como en el caso de que el estudio se presente como base para el registro de un medicamento en que se deberá cumplir el anexo I del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, o un acuerdo entre el promotor, el investigador y el centro.(...)*”.

En este sentido, según la Disposición derogatoria única del RD 1090/2015, de 4 de diciembre, quedan derogados el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, así como la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano, **motivo por el cual no puede seguir vigente el plazo de conservación de 5 años del archivo maestro regulado en el real decreto anterior.**

En relación con la irretroactividad, el RD 1090/2015, de 4 de diciembre no tiene carácter retroactivo, puesto que, en concordancia con el artículo 2, apartados 2 y 3 del Código Civil: “2. *Las leyes sólo se derogan por otras posteriores. La derogación tendrá el alcance que expresamente se disponga y se extenderá siempre a todo aquello que en la ley nueva, sobre la misma materia, sea incompatible con la anterior. Por la simple derogación de una ley no recobran vigencia las que ésta hubiere derogado. 3. Las leyes no tendrán efecto retroactivo, si no dispusieren lo contrario*”.

En consecuencia, para los ensayos clínicos que hayan sido autorizados en el marco del RD 223/2004, de 6 de febrero, debemos de tener en cuenta lo siguiente. Independientemente de que no tenga efecto retroactivo, el RD 1090/2015, de 4 de diciembre, es el marco actual regulatorio de los ensayos clínicos en España y, dado que no existe ninguna disposición transitoria relativa al período de conservación del archivo maestro, e independientemente de que el ensayo clínico haya sido aprobado según el RD 223/2004, de 6 de febrero –pues éste se encuentra derogado–, el período de conservación del archivo maestro del ensayo clínico debe ser el de veinticinco años del artículo 43 del RD 1090/2015, de 4 de diciembre, puesto que es la legislación aplicable actualmente a los ensayos clínicos.





Finalmente, en relación a los ensayos clínicos que hayan concluido bajo la vigencia del RD 223/2004, de 6 de febrero, el período de archivo de la documentación será el dispuesto en dicho real decreto; es decir, cinco años.

### **51. ¿Cuándo deberán cargarse en el REec los estudios observacionales?**

v.3 de febrero de 2016; actualizada v. 10 de noviembre de 2016

Una vez que se disponga de la actualización de la normativa aplicable a estos estudios, se indicarán directrices para facilitar esta tarea.

### **52. ¿Cómo deben comunicarse los incumplimientos graves a los que se refiere el artículo 29?**

v.3 de febrero de 2016; v.18 de abril de 2017 actualizada en v. 8 de mayo de 2017

El promotor de un ensayo clínico debe comunicar a la AEMPS y al CEIm los incumplimientos graves –de la legislación vigente de ensayos clínicos o de la versión del protocolo autorizada en el momento del incumplimiento- 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 los derechos de los sujetos de ensayo o la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en el ensayo clínico.

Hasta que sea factible el envío a través del Portal ECM 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 «4. Notificación de Incumplimientos graves de un ensayo clínico» 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 consultas sobre este tema deben dirigirse al correo [area\\_bpc\\_bpfv@aemps.es](mailto:area_bpc_bpfv@aemps.es).**

### **53. Aclaración sobre la aplicación en España del anexo VI del Reglamento (UE) Nº. 536/2014 sobre el etiquetado de los medicamentos en investigación y de los medicamentos auxiliares**

v. 10 de noviembre de 2016

Mientras no sea de plena aplicación el citado reglamento, en España sigue siendo aceptable la aplicación del anexo 13 "Fabricación de medicamentos en investigación" de las Normas de Correcta Fabricación.



## **54. ¿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?**

v. 23 de junio de 2017

**54.1 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:**

- Reetiquetado.
- 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.*
- *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.*

**54.2. 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.**

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

v. 23 de junio de 2017

*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: en el apartado “Descripción de los procesos realizados por la oficina de Farmacia”, elegir la opción “Otras” y especificar “Fórmula Magistral tipificada”.*

*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 el apartado de “comentarios” de la carta de acompañamiento y proporcionar los datos disponibles sobre la eficacia y seguridad del citado tratamiento.*



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

v. 23 de junio de 2017

*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.*

Los anexos de este documento se publican por separado y constan a continuación. Constan en rojo los anexos *modificados*.



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

***Anexo II. Documentación de seguridad que el promotor debe remitir a las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas.***

***Anexo III. Idoneidad del investigador.***

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

***Anexo V. Modelo de certificado de seguro.***

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

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

***Anexo VIII. Guía para la correcta elaboración de un modelo de hoja de información al paciente y consentimiento informado (HIP/CI) (se incluye versión en inglés).***

***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. Informe anual de seguimiento del ensayo clínico.***