



JORNADA INFORMATIVA SOBRE LOS NUEVOS REALES DECRETOS DE PRODUCTOS SANITARIOS

Investigaciones clínicas

M^a. Concepción Rodríguez Mateos.

Subdirección General de Productos Sanitarios

17 Diciembre 2009

DEFINICIONES

- **Producto destinado a investigaciones clínicas:**

Cualquier producto destinado a ser puesto a disposición de un facultativo especialista para llevar a cabo las investigaciones contempladas en el apartado 2.1 del anexo X (1591) - 7 (1616), efectuadas en un entorno clínico humano adecuado.

DEFINICIONES

- **Datos clínicos:** La información en materia de seguridad y/o prestaciones derivadas del uso de un producto. Los datos clínicos se obtienen de:
 - La investigación clínica del producto en cuestión o
 - La investigación clínica y otros estudios mencionados en publicaciones científicas, de un producto similar cuya equivalencia con el producto en cuestión pueda demostrarse,
o
 - Informes publicados o no sobre otras experiencias clínicas con el producto en cuestión, o con un productos similar cuya equivalencia con aquel pueda demostrarse.

ÍNDICE

- Art. 17 (1591/2009) - Art.15 (1616/2009) "Productos destinados a investigaciones clínicas".
- Arts. 30 y 31 (1591/2009) - Arts. 26 y 27 (1616/2009) "Investigaciones clínicas" y "Procedimiento para la autorización de investigaciones clínicas".
- Infracciones y Anexo I (Datos proporcionados por el fabricante).
- Anexo VIII (1591/2009) - Anexo 6 (1616/2009) "Declaración relativa a los productos con una finalidad especial".
- Anexo X (1591/2009) - Anexo 7 (1616/2009) "Evaluación clínica".

Artículo 17 (1591) - artículo 15 (1616) Productos destinados a investigaciones clínicas

1. No llevarán marcado CE ni tendrá que realizarse la comunicación de comercialización y puesta en servicio.
2. Solo podrán ser puestos a disposición de un facultativo especialista para su utilización en I. C. cuando:
 - a) Fabricante o R.A. haya seguido anexo VIII (1591) - anexo 6 (1616)
 - b) La I.C. se atenga a lo dispuesto en los artículos 30 y 31 (1591) - 26 y 27 (1616)
3. El fabricante o R.A. debe tener a disposición de las A. C, durante un período de 5 años (15 en los productos implantables) la declaración que figura en el apartado 2.2. del Anexo VIII (1591) - Anexo 6 (1616), la documentación del apartado 3.2 de dicho anexo, así como el informe contemplado en el apartado 2.3.7. del anexo X (1591) - 7 (1616).

Artículo 30 (1591) - 26 (1616) Investigaciones clínicas

1. Principios éticos, metodológicos y de protección de los sujetos del ensayo, contemplados en el **R. D. 223/2004**, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, así como lo establecido en el **anexo X (1591) - 7 (1616)**.

En el caso de que las **I. C.** se realicen con productos con **marcado CE**, no les resultará de aplicación el **art. 31 (1591) - 27 (1616)**, salvo que dichas investigaciones tengan por objeto utilizar los productos en una **indicación diferente** de la contemplada en el procedimiento pertinente de evaluación de la conformidad.

Seguirán siendo **aplicable anexo X (1591) - 7 (1616)**, con excepción del apartado 3.

Artículo 30 (1591) - 26 (1616) Investigaciones clínicas

2. Los productos destinados a I. C. solo podrán ser puestos a disposición de los facultativos si la investigación cuenta con el **dictamen favorable del CEIC** acreditado por el órgano competente de la comunidad autónoma, de acuerdo con lo establecido en el art. 60 de la Ley 29/2006.

También será necesaria la **conformidad de la dirección del centro** donde vaya a realizarse.

Esta previsión se extenderá a las **modificaciones** de I. C. en curso que puedan suponer un aumento de riesgo para los sujetos participantes en el ensayo.

Artículo 30 (1591) - 26 (1616)

Investigaciones clínicas

3. La AEMPS mantendrá actualizado un **registro** con todas las investigaciones clínicas comunicadas. Dicho registro estará a disposición de las autoridades sanitarias competentes de las comunidades autónomas.

4. La AEMPS adoptará las medidas adecuadas para garantizar la salud y el orden público. Cuando una **I. C. se deniegue o suspenda**, la AEMPS **comunicará** su decisión y las razones en las que se basa a la **C. E.** y a todos los **E. M.**

En el caso de que la AEMPS solicite una **modificación significativa o una suspensión temporal** de una **I. C.**, informará a los **E. M. afectados** sobre estas acciones y las razones en las que se basan las medidas adoptadas.

Artículo 30 (1591) - 26 (1616) Investigaciones clínicas

5. El promotor informará a la AEMPS cuando se produzca la finalización de la I. C. En caso de **finalización anticipada**, el **promotor** deberá presentar una **justificación**. Si la finalización anticipada de la I. C. fuese por **razones de seguridad**, esta **notificación** se transmitirá a la **C. E.** y a todos los **E. M.** El promotor deberá mantener a disposición de las **A. C.** el informe al que se refiere el punto 2.3.7. del anexo X (1591) - 7 (1616).

6. La **AEMPS** informará a las **C. A.** correspondientes de las decisiones que se adopten para garantizar la seguridad de las I. C.

Artículo 31 (1591) - 27 (1616)

Procedimiento para la autorización de las Investigaciones clínicas

1. Al menos 60 días antes del comienzo de las investigaciones, el promotor **solicitará la autorización** correspondiente a la AEMPS, acompañando la **documentación** señalada en el apartado 2.2. del anexo VIII (1591) - 6 (1616). Esta solicitud se realizará sin perjuicio de la comunicación que, en su caso, sea exigida por la autoridad sanitaria de la C. A. correspondiente.

2. La AEMPS **verificará** que la **solicitud** reúne los requisitos previstos en el párrafo anterior y notificará al solicitante su **admisión a trámite**.

En el caso de que la **solicitud** o la **documentación** presentada no reúna los **requisitos** establecidos, se requerirá al **solicitante** para que **subsane las deficiencias** en el plazo máximo de **10 días**, con indicación de que si así no lo hiciera se le tendrá por desistido de su petición. Transcurrido el plazo sin que se produzca la subsanación, la AEMPS resolverá, comunicando el desistimiento al interesado.

Artículo 31 (1591) - 27 (1616)

Procedimiento para la autorización de las Investigaciones clínicas

3. La AEMPS evaluará la documentación presentada y resolverá autorizando las investigaciones o comunicando una decisión en contra basada en consideraciones de salud pública o de orden público. Podrán iniciarse las investigaciones si transcurridos 60 días desde la notificación de admisión a trámite de la solicitud, la AEMPS no hubiese comunicado objeciones motivadas al solicitante, siempre que se cuente con el informe favorable del CEIC acreditado correspondiente sobre el programa de investigación de que se trate, incluida la revisión del PIC, así como de la conformidad de la Dirección del centro donde vaya a realizarse la investigación.

Artículo 31 (1591) - 27 (1616) Procedimiento para la autorización de las Investigaciones clínicas

4. Si se precisa **información complementaria**, se solicitará por escrito al solicitante. El plazo de 60 días se suspenderá en la fecha de emisión del escrito y se reanudará a partir de la fecha de entrada en la AEMPS de la última información solicitada.

La falta de presentación de la información solicitada trascurridos tres meses de su solicitud producirá la caducidad del procedimiento y el archivo de las actuaciones, salvo que en ese plazo la AEMPS haya autorizado, a petición motivada del solicitante, un prórroga de dicho plazo.

Artículo 31 (1591) - 27 (1616)

Procedimiento para la autorización de las Investigaciones clínicas

5. No obstante lo dispuesto en el apartado 3, en el caso de productos distintos a los de la clase III o a los implantables o invasivos de uso prolongado de las clases IIa o IIb, podrán iniciarse las I. C. si transcurrido un mes desde la notificación de admisión a trámite de la solicitud, la AEMPS no hubiese comunicado objeciones motivadas al solicitante, siempre que se cuente con el informe favorable del CEIC correspondiente, sobre el programa de investigación de que se trate, incluida la revisión del PIC, así como de la conformidad del director del centro en que van a llevarse a cabo dichas investigaciones.

6. Toda modificación de una I. C. deberá comunicarse según el procedimiento anterior.

Infracciones

Infracción grave:

- 2. 10^a (1591) - 2. 4^a (1616) : La realización de I. C. sin atenderse a los procedimientos y condiciones previstos en este R. D., salvo lo contemplado en infracciones muy graves.

Infracción muy grave:

- 3. 5^a (1591) - 3.3^a (1616): La realización de I. C. sin atenderse al contenido de los protocolos comunicados, o bien sin respetar las obligaciones relativas al consentimiento de las personas sujeto de las mismas o, en su caso, de su representante, o el incumplimiento sustancial del deber de información sobre la I. C. en la que participa como sujeto.



Anexo I

- Figurar en etiquetado e instrucciones de uso la siguiente leyenda:

“Exclusivamente para investigaciones clínicas”

Anexo VIII (1591) - 6 (1616)

Declaración relativa a los productos que tengan una finalidad especial.

1. El fabricante o su R. A. elaborarán esta declaración con los elementos especificados en el apartado 2.

2.2. Para los productos destinados a I. C. contempladas en el anexo X (1591) - 7 (1616)

- Los datos que permitan identificar el producto en cuestión.
- El plan de investigación clínica.
- El manual del investigador.
- La confirmación del seguro y otra garantía financiera de los sujetos del ensayo, en los términos que se establecen en el artículo 8 del R.D. 223/2004.

Anexo VIII (1591) - 6 (1616)

Declaración relativa a los productos que tengan una finalidad especial.

- Los documentos utilizados para obtener el consentimiento informado.
- Una declaración que indique si el producto incorpora o no como parte integrante, una **sustancia** o una **sustancia derivada de la sangre humana** contemplada en el punto 7.4 del anexo I (1591) - 10 (1616).
- Una declaración que indique si se han utilizado o no en la fabricación del producto **tejidos de origen animal** de conformidad con el anexo XIII (1591).
- El dictamen del comité de ética correspondiente con indicación de los aspectos que sean objeto de dicho dictamen.

Anexo VIII (1591) - 6 (1616)

Declaración relativa a los productos que tengan una finalidad especial.

- El nombre del médico o la persona autorizada a tal fin y el de la institución responsable de las investigaciones.
- El lugar, la fecha de inicio y la duración prevista de las investigaciones.
- Una **declaración** por la que se haga constar que el producto de que se trate cumple los requisitos esenciales, con excepción de los aspectos objeto de las investigaciones, y que, en cuanto a estos últimos, se han adoptado todas las precauciones para proteger la salud y seguridad del paciente.

Anexo VIII (1591) - 6 (1616)

Declaración relativa a los productos que tengan una finalidad especial.

3. El fabricante se comprometerá también a mantener a disposición de las A. C.:

3.2. En lo relativo a los productos destinados a I. C., la siguiente documentación:

- una descripción general del producto; y de su finalidad prevista;

- los dibujos de diseño, métodos de fabricación previstos, especialmente en materia de esterilización, y esquemas de los componentes, subconjuntos, circuitos, etc.;

- las descripciones y explicaciones necesarias para la comprensión de los dibujos y esquemas mencionados y del funcionamiento del producto;

Anexo VIII (1591) - 6 (1616)

Declaración relativa a los productos que tengan una finalidad especial.

- los resultados del **análisis de riesgos**, así como una lista de las **normas** contempladas en el artículo 6, aplicadas total o parcialmente, y una descripción de las soluciones adoptadas para cumplir los requisitos esenciales de la presente disposición, cuando no se apliquen dichas normas;
- si el producto contiene, como parte integrante, una **sustancia** o una **sustancia derivada de la sangre humana** contemplada en el anexo I, punto 7.4 (1591) - 10 (1616), los datos relativos a las pruebas realizadas al respecto y que son necesarias para evaluar la seguridad, calidad y utilidad de dicha sustancia, o sustancia derivada de la sangre humana, teniendo en cuenta la finalidad prevista del producto;
- si se han utilizado en la fabricación del producto **tejidos de origen animal** de conformidad con la Directiva 2003/32/CE, las medidas de gestión del riesgo que se han aplicado en este contexto para reducir el riesgo de infección (1591);

Anexo VIII (1591) - 6 (1616)

Declaración relativa a los productos que tengan una finalidad especial.

- Los resultados de los cálculos de diseño, de los controles y de los ensayos técnicos efectuados, etc.

El fabricante tomará todas las medidas necesarias para que el procedimiento de fabricación garantice la conformidad de los productos fabricados con la documentación mencionada.

El fabricante autorizará la evaluación o en su caso, la verificación de la eficacia de estas medidas.

4. La información que figure en las declaraciones a que se refiere el presente anexo deberá conservarse durante un periodo de al menos **5 años**. En el caso de los **productos implantables**, el periodo será al menos de **15 años**.

Anexo X (1591) - 7 (1616)

Evaluación clínica

1. Disposiciones generales

1.1. Como norma general, la confirmación del cumplimiento de los requisitos relativos a las características y prestaciones en condiciones normales de utilización de un producto, así como la evaluación de los efectos secundarios y de la aceptabilidad de la relación beneficio-riesgo, deberán basarse en **datos clínicos**. La evaluación de estos datos (**evaluación clínica**), teniendo en cuenta las normas armonizadas pertinentes, deberá seguir un **procedimiento** definido y metodológicamente adecuado basado:

1.1.1 Bien en una evaluación crítica de las **publicaciones científicas** pertinentes sobre la seguridad, las prestaciones, las características de diseño y la finalidad prevista del producto, cuando:

- esté demostrada la **equivalencia** del producto con el producto al que se refieren los datos, y
- los datos demuestren adecuadamente la **conformidad con los requisitos esenciales** pertinentes.

1.1.2. Bien en una evaluación crítica de los resultados de todas las **I. C.** realizadas.

1.1.3. Bien en una evaluación crítica de la **combinación** de los datos clínicos proporcionados en 1.1.1. y 1.1.2.

Anexo X (1591) - 7 (1616) Evaluación clínica

1.1. bis Cuando se trate de **productos implantables y de productos de la Clase III**, se realizarán **I. C.**, a no ser que esté justificado basarse en los datos clínicos existentes.

1.1. ter La evaluación clínica y sus resultados deberán **documentarse**. Esta documentación y/o sus referencias completas se incluirán en la documentación técnica del producto.

1.1. quater La evaluación clínica y su documentación se **actualizarán** con datos obtenidos del plan de seguimiento post-comercialización. Cuando no se considere necesario, deberá justificarse y documentarse debidamente.

Anexo X (1591) - 7 (1616)

Evaluación clínica

1.1. quingues Cuando la demostración de la conformidad con los requisitos esenciales sobre la base de los **datos clínicos no se considere necesaria**, toda exclusión en este sentido deberá **justificarse** adecuadamente a partir de los resultados de la gestión del riesgo y teniendo en cuenta las especificidades de la interacción entre el producto y el cuerpo, las prestaciones clínicas previstas y las afirmaciones del fabricante. La adecuación de la demostración de la conformidad con los requisitos esenciales basada en la evaluación de las prestaciones, ensayos en bancos de pruebas y la evaluación preclínica deberá justificarse debidamente.

1.2. Todos los datos deberán considerarse **confidenciales**.
(artículo 7)

Anexo X (1591) - 7 (1616)

Evaluación clínica

2. investigaciones clínicas:

2.1. Objetivos:

- Verificar que, en condiciones normales de utilización, las **prestaciones** de los productos son conformes a las contempladas en el apartado 3 (1591) - 2 (1616) del anexo I; y
- Determinar los posibles **efectos secundarios** indeseables en condiciones normales de utilización y evaluar si éstos constituyen **riesgos** en relación con las prestaciones atribuidas al producto.

2.2. Consideraciones éticas: **Declaración de Helsinki** y modificaciones.

Anexo X (1591) - 7 (1616)

Evaluación clínica

2.3. Métodos:

2.3.1. Las I. C. se efectuarán según un **plan de pruebas adecuado** y correspondiente al estado de la ciencia y de la técnica del momento, definido de forma que se confirmen o se refuten las afirmaciones del fabricante a propósito del producto; estas investigaciones incluirán un número de observaciones suficiente para garantizar la validez científica de las conclusiones.

2.3.2. Los procedimientos utilizados para a realizar las investigaciones se adaptarán al producto examinado.

2.3.3. Las I. C. se efectuarán en condiciones similares a las **condiciones normales de utilización** del producto.

2.3.4. Se examinarán todas las características pertinentes, incluidas las relativas a la seguridad, a las prestaciones del producto y a los efectos sobre el paciente.

Anexo X (1591) - 7 (1616)

Evaluación clínica

2.3.5. Se registrarán íntegramente y se comunicarán inmediatamente a todas las A. C. de los E. M. en los que se esté efectuando la investigación clínica todos los acontecimientos adversos graves.

2.3.6. Las investigaciones se efectuarán en un entorno adecuado bajo la responsabilidad de un médico o de otra persona cualificada y autorizada a tal fin, que tendrá acceso a los datos técnicos y clínicos relativos al producto.

2.3.7. El informe escrito, firmado por el médico o por la persona autorizada responsable, contendrá una evaluación crítica de todos los datos obtenidos durante las I. C.

Anexo X (1591) - 7 (1616)

Evaluación clínica

3 Muestras:

a) Las muestras de productos sanitarios para ser utilizadas en las I. C. serán proporcionadas **gratuitamente** por el promotor. En determinadas situaciones se podrán autorizar otras formas de suministro.

Todas las **muestras sobrantes** serán **devueltas al promotor**, una vez finalizada la investigación.

b) Las **etiquetas y manual de instrucciones** de las muestras para utilización en I. C. deberán estar redactadas en la **lengua española** oficial del Estado y permitirán en cualquier momento la perfecta identificación de los productos.

c) El promotor **conservará en el archivo** principal del ensayo los protocolos de fabricación y control de los lotes de productos fabricados para la I. C.

d) Los Servicios de Farmacia del Hospital **supervisarán el suministro** de las muestras que vayan a ser utilizadas en la I. C.