

Memorando de Colaboración e Intercambio de Información entre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos

VERSIÓN: 21 de febrero de 2023

Fecha de publicación: 27 de abril de 2023



Acrónimos

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

CCAA: Comunidades Autónomas

CEIm: Comité de Ética de la Investigación con medicamentos

CTCG: Clinical Trials Coordination Group

CTIS: Sistema de Información de Ensayos Clínicos de la UE (Clinical Trial Information System)

CV: Curriculum Vitae

GCEC: Grupo de Coordinación de Ensayos Clínicos

MSC: Estado Miembro Implicado (Member State Concerned)

RMS: Estado Miembro Notificante (Reporting Member State)

SaMS: Estado Miembro encargado de evaluar la seguridad (Safety Assessing Member State)



1. Objetivo y marco de aplicación

El Reglamento (UE) No 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, (en adelante, Reglamento), establece en el artículo 8 el principio de decisión única por Estado miembro, que debe alcanzarse en un plazo corto, indicando en el artículo 9 que la evaluación debe ser realizada de forma conjunta por un número razonable de personas que reúnan entre todas las cualificaciones y la experiencia necesarias, dejando a cada Estado la potestad de decidir quién debe participar en la evaluación del ensayo. Entre estos aspectos se encuentra la necesaria cooperación entre Comités de Ética y las autoridades nacionales competentes.

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 y el Registro Español de Estudios Clínicos, atribuye a la AEMPS la responsabilidad de autorizar los ensayos clínicos con medicamentos, determinando que la evaluación de la parte I del ensayo corresponderá de forma conjunta a la AEMPS y al CEIm y asignando a este último la responsabilidad de la evaluación de la parte II. Además, establece en su artículo 18, Colaboración e intercambio de información entre la AEMPS y los CEIm, que la AEMPS establecerá los mecanismos y procedimientos de colaboración e intercambio de información en materia de estudios clínicos con medicamentos e investigaciones clínicas con productos sanitarios con los CEIm, y que estos criterios se harán públicos. Todo ello debe plasmarse en un «memorando de colaboración» que delimite las responsabilidades de los CEIm y de la AEMPS.

Por otra parte, el Reglamento establece procedimientos comunes para la autorización de ensayos clínicos en toda Europa fijando un procedimiento de evaluación coordinada dirigida por el Estado miembro notificante y en el que tanto éste como los Estados implicados disponen de plazos muy tasados para compartir su evaluación, con el fin de llegar a una posición única europea sobre la parte I. Dadas las peculiaridades de los ensayos clínicos con medicamentos y los procesos impuestos en el nuevo Reglamento, la coordinación de la decisión única para los ensayos clínicos con medicamentos, así como de otros aspectos de supervisión relativos a aquellos CEIm acreditados para la evaluación de estudios con medicamentos le corresponde a la AEMPS.

Este memorando resume los acuerdos entre la AEMPS, como autoridad competente, y los CEIm para dar cumplimiento al artículo 18 del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, y establecer una colaboración y comunicación efectivas entre ellos. El documento debe servir también de marco en el que se unifiquen criterios en torno a la evaluación, autorización y seguimiento de los ensayos clínicos con medicamentos en España.



El presente memorando será de aplicación, salvo que se indique lo contrario, para los ensayos clínicos con medicamentos. El resto de estudios clínicos con medicamentos o las investigaciones con productos sanitarios se regirán por su propia normativa de desarrollo.

2. Glosario

Se consideran de interés respecto a este documento las definiciones contenidas en el artículo 2 del Reglamento UE N° 536/2014, así como aquellas incluidas en el artículo 2 del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre.

3. Roles y responsabilidades en el ámbito de los ensayos clínicos

3.1. La **AEMPS** debe facilitar el procedimiento de evaluación y la emisión del dictamen por parte del CEIm en los ensayos clínicos con medicamentos con el objeto de integrar la evaluación de uno y otro en una decisión única por estudio clínico, válida para todo el Estado. La AEMPS será el punto nacional de contacto que establece el artículo 83 del Reglamento (UE) No 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

3.2. El **Departamento de Medicamentos de Uso Humano** de la AEMPS facilitará que los CEIm puedan realizar sus actividades de evaluación y seguimiento de los ensayos clínicos. A estos efectos, desarrollará acciones que permitan que los CEIm que evalúen ensayos clínicos puedan utilizar correctamente CTIS¹ y tengan en cuenta los estándares de calidad y criterios de evaluación aplicables a los ensayos clínicos en la UE. Además, proporcionará asesoramiento a los CEIm en cuestiones de procedimiento relativas a los ensayos clínicos con medicamentos y desarrollará cualquier otra función que se le atribuya por la normativa vigente en esta materia.

Será responsable de evaluar los aspectos que según este memorando corresponden a la AEMPS antes de autorizar un ensayo clínico y las modificaciones sustanciales posteriores que se soliciten; también de evaluar la información proporcionada por el promotor durante la realización del ensayo, especialmente cuando España sea RMS o SaMS, teniendo en cuenta los datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos en investigación,

¹ <https://euclinicaltrials.eu/home>

así como de proponer las medidas correctoras que correspondan, cuando sea necesario para proteger a los sujetos del ensayo.

- 3.3. **El Departamento de Inspección y Control de Medicamentos** de la AEMPS y CCAA, cada uno en el ámbito de su competencia, verificarán el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica y de la legislación aplicable, llevando a cabo las inspecciones necesarias requeridas.
- 3.4. El **Comité Técnico de Inspección** es el órgano coordinador de los Servicios de inspección y control de la Agencia y de los órganos competentes de las CCAA, responsable de fijar los criterios específicos comunes para la acreditación, inspección y renovación de la acreditación de los CEIm según los procedimientos y plazos que se determinen en el mismo.
- 3.5. El **Comité de Ética de Investigación con medicamentos (CEIm)** es responsable de evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales, del ensayo, conforme a lo indicado en el real decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, y en este memorando, y realizar un seguimiento del estudio mediante la valoración de las notificaciones que le lleguen sobre el mismo por parte del promotor o por otros medios, desde su inicio hasta la recepción del informe final y emitir los correspondientes dictámenes a sus actuaciones. El CEIm y la AEMPS podrán recabar el asesoramiento mutuo sobre cualquier cuestión relacionada con el ensayo clínico cuando éstas sean pertinentes.
- 3.6. El **Grupo de Coordinación de Ensayos Clínicos (GCEC)** está constituido por el/la Jefe/a de Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS, el/la Jefe/a del Área de Ensayos Clínicos de la AEMPS, y un representante de cada uno de los CEIm acreditados para la evaluación de ensayos clínicos con medicamentos que hayan evaluado al menos 20 ensayos clínicos con medicamentos en los últimos dos años. Se revisará la pertenencia de un CEIm a este grupo cada dos años con dicho criterio. A las reuniones del GCEC podrán asistir, además, otros miembros tanto de la AEMPS como de los CEIm. Su cometido es hacer un seguimiento de la aplicación del memorando de colaboración y elaborar propuestas de modificación, así como revisar, a propuesta de alguna de las partes, directrices u otros documentos importantes para la evaluación o realización de los ensayos clínicos con el fin de mantener criterios comunes nacionales o europeos.

Como norma general, el GCEC se reunirá once veces al año, bien de forma presencial, bien mediante teleconferencia.



4. Documentación del ensayo sobre la Parte I y la Parte II

En la documentación del ensayo clínico se diferencian dos partes, I y II².

4.1. Documentos de la parte I que revisa la AEMPS y el CEIm

- Carta de presentación
- Formulario de solicitud de la UE
- Protocolo y resumen del protocolo³
- Manual del Investigador o ficha técnica del medicamento en investigación o medicamento auxiliar, cuando proceda
- Asesoramiento científico y Plan de investigación Pediátrica
- Prueba del pago de las tasas⁴
- Prueba de que los datos serán tratados de conformidad con la legislación de la unión en materia de protección de datos

4.2. Documentos de la parte I que revisa la AEMPS

- Documentación relativa al cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación del medicamento en investigación o medicamento auxiliar, cuando proceda
- Expediente de medicamento en investigación o medicamento auxiliar, cuando proceda
- Etiquetado del medicamento en investigación

4.3. Documentos de la parte II para revisar solo por el CEIm

- Procedimiento de Selección

² La documentación de una solicitud de ensayo clínico se indica con mayor detalle en el documento “Instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España” disponible en https://www.aemps.gob.es/legislacion_unioneuropea/normativa-sobre-ensayos-clinicos-con-medicamentos-de-uso-humano/ y en el Anexo I del Reglamento (UE) No 536/2014 del parlamento europeo y del consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE.

³ Ver el documento Questions and Answers Document - Regulation (EU) 536/2014 del capítulo V del volumen 10 de Eudralex. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en

⁴ Cuando el pago de tasa sea único la AEMPS será la responsable de revisar el justificante de pago de la tasa.



- Documento de información a los sujetos de ensayo, formulario de consentimiento informado y procedimiento de consentimiento informado
- Idoneidad del investigador
- Idoneidad de las instalaciones
- Prueba de la cobertura de seguro o garantía de indemnización (Cobertura de seguro o garantía financiera)
- Disposiciones financieras y de otro tipo (Memoria económica y compensaciones a sujetos e investigadores)
- Manejo de muestras biológicas

La documentación de una modificación sustancial⁵ deberá incluir:

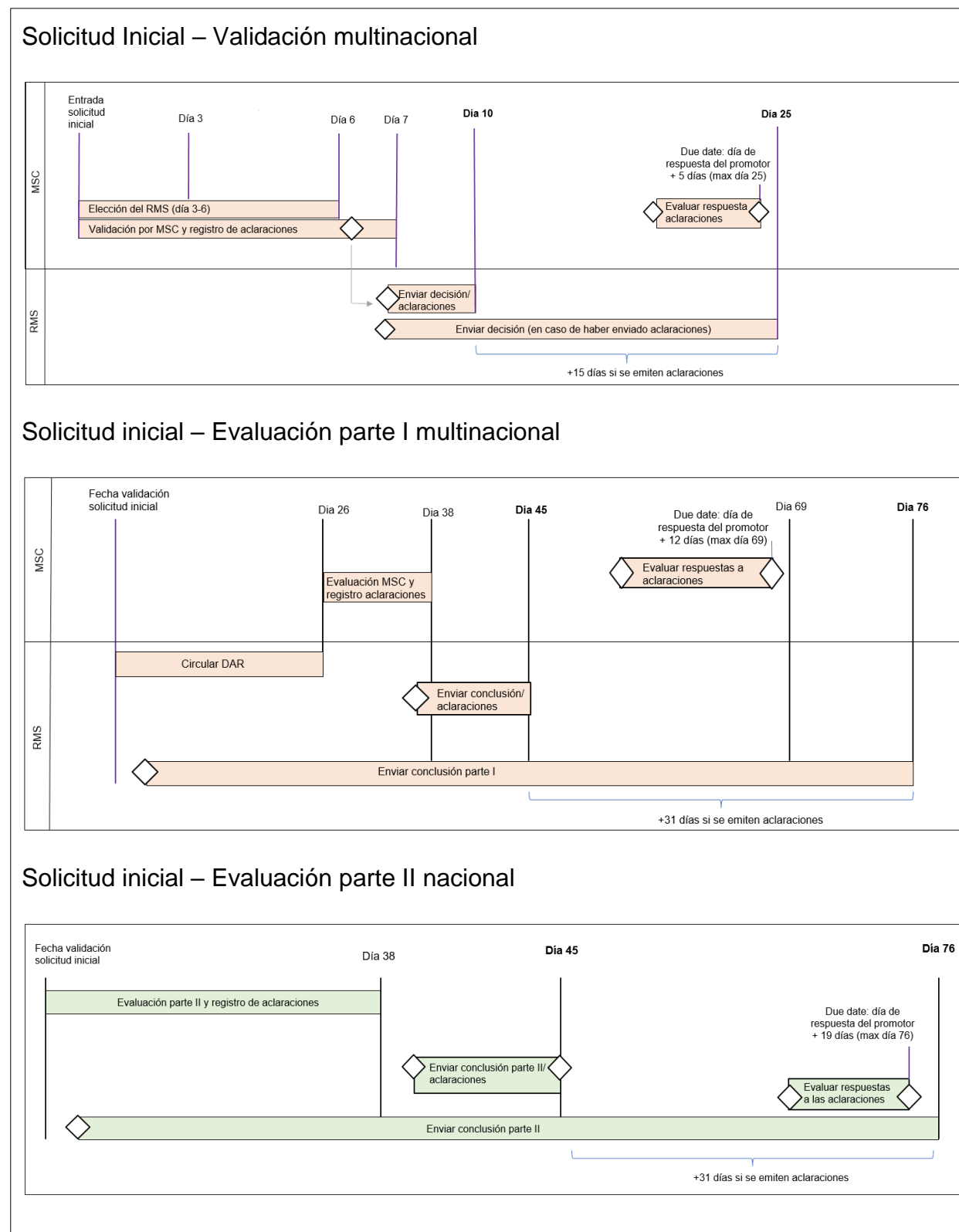
- Carta de presentación
- Formulario de solicitud de modificación
- Descripción de la modificación
- Información justificativa
- Actualización del formulario de solicitud de la UE
- Justificante del pago de la tasa

5. Calendario en el proceso de autorización de una solicitud inicial o de una modificación sustancial

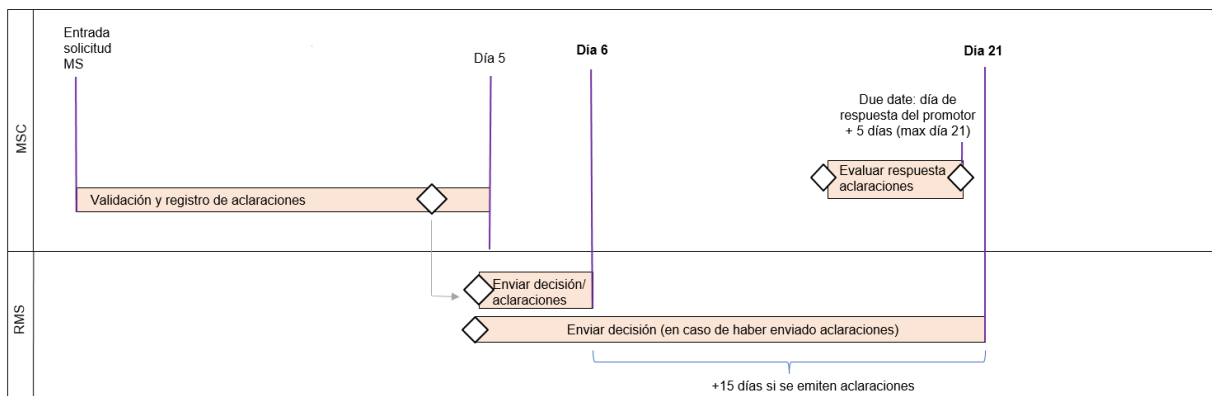
En el proceso de autorización de un ensayo clínico o una modificación sustancial al mismo se distinguen tres fases: validación, evaluación y decisión, y sus plazos se muestran en la figura 1.

⁵ La documentación de una solicitud de modificación sustancial se indica con mayor detalle en el documento “Instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España” disponible en https://www.aemps.gob.es/legislacion_unioneuropea/normativa-sobre-ensayos-clinicos-con-medicamentos-de-uso-humano/ y en el Anexo II del Reglamento (UE) No 536/2014 del parlamento europeo y del consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE.

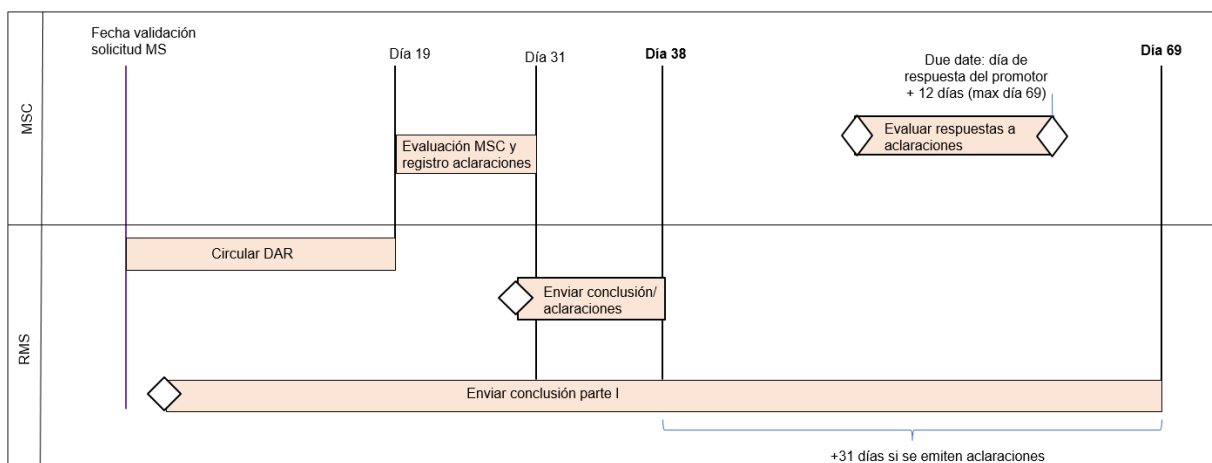
FIGURA 1:



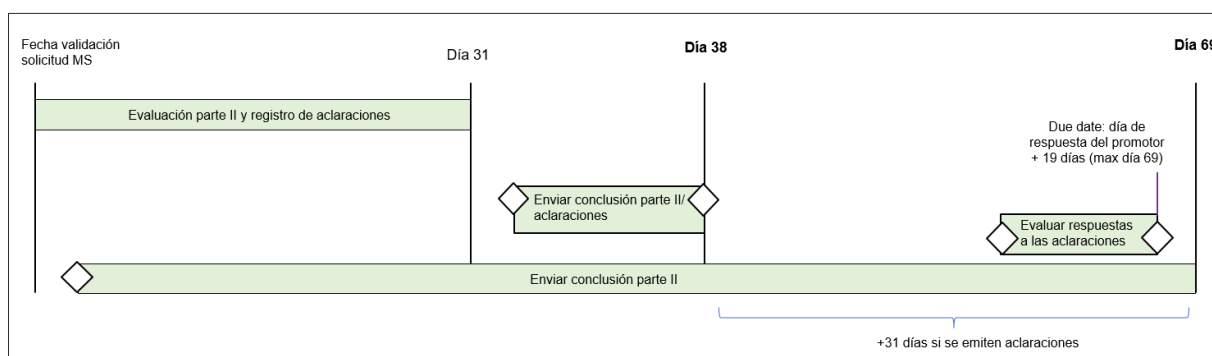
Solicitud Modificación Sustancial – Validación multinacional



Solicitud Modificación Sustancial – Evaluación parte I multinacional



Solicitud Modificación Sustancial – Evaluación parte II nacional



Los plazos de coordinación entre AEMPS y CEIm estarán establecidos en Procedimientos Normalizados de Trabajo elaborados y actualizados por la Agencia y enviados periódicamente a los CEIm.

5.1 Proceso de validación de la solicitud

El proceso de validación consta de dos fases:

- a) Una fase de elección del RMS entre los Estados miembros en los que se ha presentado el expediente de solicitud.
- b) Una fase de validación de la solicitud por el RMS teniendo en cuenta las observaciones expresadas por los demás MSCs.

Cuando el RMS, teniendo en cuenta las observaciones expresadas por los demás MSCs, considere que el expediente de solicitud está incompleto o que el ensayo clínico solicitado no entra en el ámbito de aplicación del Reglamento, se lo comunicará al promotor a través del portal de la UE.

Una vez recibidas las observaciones o el expediente de solicitud completado, el RMS notificará al promotor si la solicitud entra dentro del ámbito de aplicación del Reglamento y si el expediente de solicitud está completo.

Cuando el RMS no haya hecho una notificación al promotor en el plazo establecido, el ensayo clínico solicitado se considerará incluido en el ámbito de aplicación del presente Reglamento y el expediente de solicitud se considerará completo.

Cuando el promotor no haya presentado observaciones ni completado el expediente de solicitud en el plazo indicado por el RMS, se considerará que la solicitud ha caducado en todos los MSCs.

Durante el proceso de validación, la AEMPS revisará que la solicitud de autorización del ensayo clínico incluye todos los documentos de parte I exigidos en el Anexo I del Reglamento, registrando en CTIS lo que sea necesario subsanar. El CEIm será responsable de revisar los documentos de la parte II, registrando en CTIS la información que sea necesario solicitar al promotor para que la AEMPS pueda compartir con el resto de MSCs los aspectos que deben subsanarse tanto en la parte I como en la parte II.

En este periodo deberían acordarse posibles cambios en el calendario de evaluación (ej. si el EC se evalúa en el contexto de la Joint Action CT_CURE).

5.2 Proceso de evaluación de la solicitud

El proceso de evaluación de la parte I constará de tres fases, en las que cada Estado miembro debe llegar a una posición común nacional (en el caso de España entre la AEMPS y el CEIm y también teniendo en cuenta el informe de la Organización Nacional de Trasplantes en el caso de los ensayos clínicos de terapia celular). Si participa más de un Estado miembro en el ensayo, habrá además una evaluación coordinada dirigida por el RMS con el fin de llegar a una posición común UE:

- a) una fase de evaluación inicial llevada a cabo por el RMS donde elaborará un proyecto de la parte I del informe de evaluación, que hará llegar a todos los demás MSCs.
- b) una fase de examen coordinado con la participación de todos los MSCs. En ella los MSCs y el RMS examinarán conjuntamente la solicitud sobre la base del proyecto de la parte I del informe de evaluación y compartirán observaciones críticas para la solicitud.
- c) una fase de consolidación llevada a cabo por el RMS, quien tendrá debidamente en cuenta las observaciones de los demás MSCs para redactar la versión definitiva de la parte I del informe de evaluación y hará constar cómo se ha abordado cada una de ellas. El RMS presentará la parte I definitiva del informe de evaluación al promotor y a todos los demás MSCs.

Entre la fecha de validación y la de comunicación del informe, únicamente el RMS podrá solicitar al promotor información suplementaria teniendo en cuenta las observaciones del resto de MSCs.

Una vez recibida la información suplementaria, los MSCs y el RMS revisarán conjuntamente toda la información suplementaria facilitada por el promotor, así como la solicitud original, y pondrán en común cualesquiera observaciones críticas para la solicitud. Al redactar la versión definitiva de la parte I del informe de evaluación el RMS tendrá debidamente en cuenta las observaciones de los MSCs y hará constar cómo se ha abordado cada una de ellas.

Si el promotor no facilita información suplementaria en el plazo establecido por el RMS, se considerará que ha desistido de la solicitud en todos los MSCs.

Tanto la solicitud de información suplementaria como la información suplementaria se presentarán a través de CTIS.

La evaluación de la parte II es completada por cada MSC. En España, El CEIm completará su evaluación y cargará en CTIS la parte II del informe de evaluación, incluidas sus conclusiones, al promotor.

Cada MSC, podrá solicitar al promotor información suplementaria. El promotor presentará la información solicitada en el plazo establecido por el Estado miembro de que se trate. Una vez recibida la información suplementaria, el Estado miembro completará su evaluación. Si el promotor no facilita información en el plazo establecido por el Estado miembro, se considerará que ha desistido de la solicitud en ese Estado miembro.

Tanto la solicitud de información suplementaria como la información suplementaria se presentarán a través de CTIS.

5.3 Periodo de decisión

La notificación se efectuará mediante una decisión única, que tendrá en cuenta las conclusiones de las partes I y II del informe de evaluación, en el plazo de cinco días a partir de la fecha de comunicación del informe o del último día de la evaluación de la parte II, según la que sea posterior.

6. Aspectos que deben evaluarse en un ensayo clínico

La evaluación de la parte I requiere la evaluación de los aspectos indicados en el artículo 6 del Reglamento N° 536/2014. La evaluación de la parte II requiere la evaluación de los aspectos indicados en el artículo 7 del Reglamento 536/2014.

6.1. Evaluación en la parte I

La parte I incluye de forma general los **datos de calidad**, los **datos no clínicos, farmacológicos y toxicológicos**, y los **datos clínicos**.

Como norma general, el informe de evaluación de la parte I respecto a los datos clínicos y no clínicos se preparará de acuerdo a las siguientes directrices:

Únicamente es necesario elaborar el informe de evaluación de la parte I cuando España actúe como RMS y se utilizarán los modelos europeos establecidos para ello disponibles en CTIS. El informe debe centrarse en la aceptabilidad del ensayo (i.e. los sujetos del ensayo están suficientemente protegidos y el diseño permitirá la obtención de datos fiables) y no en su perfeccionamiento, aunque puedan indicarse mejoras potenciales al protocolo como comentarios en el informe final de evaluación. El RMS debe resaltar, cuando proceda, los aspectos en que considere importante la valoración de los demás Estados, por ejemplo, porque sean controvertidos o tenga falta de experiencia. En el caso de actuar como MSC la AEMPS y el CEIm revisarán el informe de evaluación circulado por el RMS y realizarán únicamente comentarios o peticiones de información que se

refieran a aspectos no recogidos, que no se entiendan o que de no corregirse motivarán la denegación del ensayo o una condición en la autorización.

Para cada ensayo clínico, a excepción de los que sean fase IV y los de bajo nivel de intervención que serán evaluados solamente por el CEIm, el reparto de responsabilidades entre AEMPS y CEIm en la evaluación de los diferentes aspectos que deben ser valorados en los ensayos clínicos respecto a la parte I, quedará como figura en la siguiente tabla:

Los aspectos a evaluar respecto a la parte I son los siguientes:

Reparto de responsabilidades en la evaluación de la parte I	CEIm	AEMPS
DATOS RELATIVOS A LA CALIDAD		X^(a)
DATOS NO CLÍNICOS, FARMACOLÓGICOS Y TOXICOLÓGICOS		X
DATOS CLÍNICOS		
Calificación ensayo clínico de bajo nivel de intervención	X	(b)
Justificación y pertinencia del ensayo clínico	X	(c)
Diseño del ensayo clínico (fase, objetivos, plan de ensayo)	X	(d)
Tratamiento	X	(e)
Características de la población	X	
Medidas anticonceptivas y control de embarazos ajustados al perfil de toxicidad reproductiva y desarrollo embrionario y fetal	X	(e)
Identificación de riesgos y medidas para minimizar daños	X	(f)
Seguridad y monitorización de los sujetos	X	
Información de seguridad de referencia		X
Criterios de interrupción del tratamiento y retirada de un sujeto	X	
Enmascaramiento y rotura del ciego	X	(g)
Comité de monitorización de datos de seguridad		X
Definición de fin de ensayo		X
Criterios de finalización anticipada del ensayo clínico	X	
Uso de muestras biológicas	X	
Protección de datos	X	
Procedimientos de reclutamiento y de consentimiento informado recogidos en el protocolo	X	
Aspectos estadísticos	X	X
Cumplimiento de las normas de buena práctica clínica		X
Valoración global de las cargas para los sujetos del ensayo	X	
Accesibilidad al tratamiento una vez terminado el ensayo	X	
Valoración global beneficio/riesgo	X	X

- (a) La AEMPS evaluará la calidad de los medicamentos y de los productos sanitarios sin marcado CE que puedan utilizarse en el ensayo.
- (b) La AEMPS contribuirá a la coherencia de la clasificación.
- (c) La AEMPS evaluará si el EC ha sido recomendado o impuesto en asesoramientos científicos o en decisiones reguladoras previo o si forma parte de un PIP y tiene dictamen del Comité Pediátrico (PDCO).
- (d) La AEMPS valorará la categoría y fase del ensayo.
- (e) La AEMPS evaluará si hay coherencia con los datos no clínicos.
- (f) La AEMPS evaluará los riesgos de los medicamentos, acontecimientos adversos de especial interés e información de seguridad de referencia.
- (g) La AEMPS revisará cuando proceda el procedimiento de enmascaramiento y la idoneidad del fabricante y liberador de lote del medicamento enmascarado.

La evaluación de los diferentes aspectos integrados dentro de la parte I, como también de la parte II que se detalla más adelante, siempre será proporcionada al riesgo. Para la evaluación de algunos de estos puntos existen directrices que, a título orientativo y con el objeto de dar mayor claridad y predictibilidad a la evaluación, así como ayudar al reparto de responsabilidades, se detallan a continuación. Este memorando irá incorporando en un futuro aquellos elementos que, como consecuencia de la práctica, se consideren necesarios para el buen funcionamiento del sistema.

El informe de evaluación contendrá una de las siguientes conclusiones relativas a los aspectos tratados en su parte I:

- a) la realización del ensayo clínico es aceptable,
- b) la realización del ensayo clínico es aceptable, pero sometida al cumplimiento de condiciones específicas que se detallarán en la conclusión, o
- c) la realización del ensayo clínico no es aceptable.

El RMS presentará la parte I definitiva del informe de evaluación a través del portal de la UE, con su conclusión, al promotor y a los demás MSCs.

6.1.1. ENSAYO CLÍNICO DE BAJO NIVEL DE INTERVENCIÓN

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

- a) los medicamentos en investigación, excluidos los placebos, están autorizados en la UE;
- b) según el protocolo del ensayo clínico, los medicamentos en investigación se utilizan de conformidad con los términos de la autorización de comercialización, o su uso se basa en pruebas y está respaldado por datos científicos publicados

sobre la seguridad y eficacia de dichos medicamentos en alguno de los MSCs,
y

- c) los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo o carga adicional para la seguridad de los sujetos que es mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual en alguno de los MSCs.

Para la valoración del punto b) de las condiciones anteriores, esencialmente cuando el uso fuera de indicación se basa en pruebas y está respaldado por datos científicos publicados sobre la seguridad y eficacia de dichos medicamentos en alguno de los Estados miembros implicados, se tomará como referencia el considerando 11 del Reglamento (UE) No 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

Para la valoración del riesgo que conllevan los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento indicados en el apartado c), se tomará como referencia el anexo 3 de la directriz *Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population*.⁽⁶⁾

En el caso de un ensayo clínico considerado de bajo nivel de intervención se valorará si una modificación sustancial implica un cambio en dicha calificación.

6.1.2. JUSTIFICACIÓN

La evaluación de la justificación del ensayo incluye de forma general el análisis de si la población del ensayo refleja la posible población diana para el tratamiento (por ejemplo, menores, ancianos, mujeres) o, en caso negativo, si está adecuadamente justificado, las razones para realizar el ensayo en sujetos sin capacidad para otorgar el consentimiento informado, cuando proceda, y el estado de conocimiento científico.

El promotor aportará además información sobre si el ensayo clínico ha sido recomendado o impuesto en asesoría científica o decisiones reguladoras previas, o si forma parte de un Plan de Investigación Pediátrica (PIP) y tiene dictamen del Comité Pediátrico (PDCO). Esta información puede, en ocasiones, ayudar a la evaluación del ensayo clínico y, caso de ser necesaria o no ser aportada adecuadamente por el promotor, puede recabarse a través de la Agencia.

⁶ https://health.ec.europa.eu/system/files/2018-02/2017_09_18_ethical_considerations_with_minors_0.pdf



6.1.3. DISEÑO

La evaluación del diseño incluye, entre otras cosas valorar, su justificación (grupo único, paralelo, cruzado o factorial; aleatorizado o no, enmascaramiento y quien está enmascarado), los objetivos, la variable(s) de valoración principal(es) y el método de medida y tiempo en que se valora, las variables de valoración secundarias y para cada una el método de medida y tiempo en que se valora, y la categoría del ensayo.

Para la evaluación de la categoría y fase del ensayo se utilizarán los criterios indicados en el documento Appendix, on disclosure rules, to the “Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited - EMA/42176/2014⁽⁷⁾ que fija los criterios de transparencia.

6.1.4. MEDIDAS ANTICONCEPTIVAS Y CONTROL DE EMBARAZOS

Para la evaluación de las medidas anticonceptivas y control de embarazos ajustados al perfil de toxicidad reproductiva y desarrollo embrionario y fetal, se utilizará como referencia el documento *Recommendations related to contraception and pregnancy testing in clinical trials*⁽⁸⁾ elaborado por el grupo europeo CTCG.

6.1.5. ROTURA DEL CIEGO

La evaluación del protocolo requiere comprobar que el investigador figura como responsable de romper el ciego en situaciones de urgencia, no debiendo el promotor estar involucrado en general en esta decisión y cómo se va a actuar ante esta rotura.⁹

6.1.6. FECHA FINAL DEL ENSAYO CLÍNICO

La definición de lo que se considerará fecha final del ensayo tiene una implicación directa sobre la fecha en que el resumen de los resultados estará disponible para el público. Normalmente esta fecha debe ser la fecha de la última visita del último paciente, a menos que esté justificado otro criterio.

⁷ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/10/WC500195084.pdf

⁸ http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2014_09_HMA_CTFG_Contraception.pdf

⁹ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000016.jsp&mid=WC0b01ac05800296c5

6.2. Aspectos que requieren evaluación en la parte II

El CEIm que actúe para cada ensayo clínico evaluará, para todo el territorio español, los siguientes aspectos:

6.2.1. CUMPLIMIENTO DE LOS REQUISITOS DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

El CEIm revisará el proceso para la obtención del consentimiento de los participantes (o en su caso, de su representante legalmente autorizado), y aprobará los documentos de información al participante que se utilizarán en todos los centros del territorio español. En los distintos centros, investigador y promotor pueden acordar información local específica a incorporar tal como la identificación del investigador en el centro o el punto de contacto para el participante, pero no deben realizar modificaciones a la información aprobada por el CEIm. También pueden realizarse versiones lingüísticas en otros idiomas, siendo responsabilidad del promotor garantizar que se trata de una traducción fiel del original. Estas traducciones no formarán parte de la documentación de la parte II que ha de evaluar el CEIm.

6.2.2. COMPENSACIONES A LOS SUJETOS POR SU PARTICIPACIÓN

El CEIm revisará que los pagos o compensaciones proporcionados a los participantes sean apropiados a la carga y las molestias ocasionadas por la investigación, pero no hasta el punto que pudieran suponer un incentivo para asumir un riesgo que el participante no aceptaría en otras condiciones. También revisará la idoneidad de las compensaciones por la pérdida de ingresos directamente relacionados con la participación en el ensayo clínico.

6.2.3. COMPENSACIONES A LOS INVESTIGADORES

El CEIm conocerá el presupuesto del ensayo y las compensaciones previstas a los investigadores y a los centros y tendrá en cuenta esta información para su evaluación de la aceptación del proyecto. Sin embargo, no es función del CEIm evaluar los pormenores de estas compensaciones ni los aspectos relevantes de los contratos tales como los costes extraordinarios en los distintos centros, que son responsabilidad del centro en el marco del contrato con el promotor.

6.2.4. MODALIDADES DE SELECCIÓN DE LOS SUJETOS DE ENSAYO

El CEIm revisará el proceso de selección de los sujetos, y los materiales y procedimientos usados para ello. Salvo que se describa en el protocolo, en un documento aparte se describirá en detalle los procedimientos de inclusión de los sujetos de ensayo y se proporcionará una indicación clara de cuál es el primer acto de selección. Si la selección



de sujetos de ensayo se efectúa mediante publicidad, se presentarán copias del material publicitario, ya sea impreso, grabaciones audio o vídeo o material para la web. Se expondrán los procedimientos propuestos para gestionar las respuestas a los anuncios, incluidas las copias de las comunicaciones utilizadas para invitar a los sujetos a participar en el ensayo clínico y lo previsto para informar o asesorar a las personas consideradas no aptas para el ensayo clínico.

Los centros podrán adaptar el material aprobado a algunas características locales particulares (tales como la indicación de un contacto local o una versión lingüística) y podrán limitar la utilización de algún material en sus instalaciones.

6.2.5. PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES

El CEIm revisará que el manejo de datos personales es adecuado y cumple con la legislación de protección de datos personales.

6.2.6. IDONEIDAD DE LAS PERSONAS QUE REALIZAN EL ENSAYO CLÍNICO

El CEIm revisará que el ensayo se plantee de modo que los investigadores principales en cada centro participante sean un médico (o un profesional que se considere cualificado para ser investigador por reunir los conocimientos científicos y experiencia necesarios de atención al paciente de que se trate) con el perfil profesional indicado para las responsabilidades que dicho ensayo requiere. El CEIm valorará también la necesidad de que en el equipo investigador participen otros profesionales que, por educación, formación y experiencia, sean necesarios en el desarrollo del ensayo o la atención médica a los participantes.

Para dicha evaluación, el CEIm evaluará el CV de los investigadores principales así como las declaraciones de intereses económicos y afiliaciones institucionales de los mismos y tendrá en cuenta la declaración responsable del promotor de que los investigadores seleccionados reúnen las condiciones para un correcto desarrollo del ensayo (ver documento idoneidad del investigador en las "Instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España"¹⁰). El CEIm evaluará del mismo modo las modificaciones sustanciales que incluyan el cambio de un investigador principal en un centro.

Para la valoración de la presencia de declaración de conflicto de intereses en el CV de los investigadores, atendiendo a que el Reglamento dice textualmente "Se indicará cualquier

¹⁰ Documento publicado en la página web de la AEMPS, sección ensayos clínicos:
https://www.aemps.gob.es/legislacion_unioneuropea/normativa-sobre-ensayos-clinicos-con-medicamentos-de-uso-humano/



circunstancia que pudiera influir en la imparcialidad de los investigadores ...", se entenderá que en aquellos CV en los que no conste ninguna referencia a ello, es que no se da la necesidad de declarar intereses.

El promotor es el responsable de haber informado al investigador del tipo de conflicto de intereses que debe tener en cuenta y hacer constar en el CV, si se diera el caso (ver documento de instrucciones de la AEMPS¹⁰). De las posibilidades descritas, en caso de coexistencia temporal y competencia de estudios con los mismos criterios de selección, la aceptación en la participación en más de un ensayo clínico en la misma patología y con la misma población (criterios de selección similares), puede generar un conflicto respecto a en cuál de los estudios coexistentes se invitará al paciente a participar, El CEIm podrá solicitar al investigador un compromiso de participación consecutiva y no simultánea en los estudios, a pesar de que estén todos activos a la vez, o pedir que se detalle cómo se decidirá la asignación de los pacientes en esta situación.

6.2.7. IDONEIDAD DE LAS INSTALACIONES

El CEIm revisará que las características generales de los centros en los que se propone realizar el ensayo clínico sean las adecuadas para la realización del mismo. Para dicha evaluación, el CEIm tendrá en cuenta la declaración del director del centro sanitario o institución (u otra persona responsable delegada) en que se encuentra el centro de ensayo clínico, sobre la idoneidad del centro de ensayo clínico, teniendo en cuenta la naturaleza y la utilización del medicamento en investigación, e incluyendo una descripción de la idoneidad de las instalaciones, el equipamiento, los recursos humanos y la descripción de los conocimientos especializados (ver documento de idoneidad de las instalaciones en las "Instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España"¹⁰).

El CEIm evaluará del mismo modo las modificaciones sustanciales que incluyan cambio de centros.

6.2.8. INDEMNIZACIÓN POR DAÑOS Y PERJUICIOS

El CEIm revisará el cumplimiento de los requisitos sobre la indemnización por daños y perjuicios que pueda sufrir un sujeto de ensayo como consecuencia de su participación en un ensayo clínico. Los daños y perjuicios sobre el sujeto de ensayo como consecuencia de un ensayo clínico de bajo nivel de intervención, no precisarán estar cubiertos por un contrato de seguro si los mismos estuvieran cubiertos por el seguro de responsabilidad civil profesional individual o colectivo o garantía financiera equivalente del centro sanitario donde se lleve a cabo el ensayo clínico.



6.2.9. CUMPLIMIENTO DE LAS NORMAS DE RECOGIDA, ALMACENAMIENTO Y USO FUTURO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS DEL SUJETO DE ENSAYO

La Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica, indica en su artículo 1.3 que la investigación biomédica a la que se refiere dicha Ley incluye la investigación de carácter básico y la clínica, con la excepción en este último caso de los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios, que se registrarán por su normativa específica.

El RD 1716/2011¹¹, en desarrollo de la ley 14/2007, comenta en su preámbulo que quedan en el ámbito de su aplicación las muestras biológicas de origen humano que hayan sido obtenidas en ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios, siempre que se vayan a utilizar con fines de investigación biomédica. Posteriormente, en su artículo 3 apartado 2 párrafo d) concreta dicho ámbito a partir de la terminación del ensayo clínico correspondiente y siempre que dichas muestras entren a formar parte de una colección o de un biobanco.

En el caso de almacenamiento de muestras de ensayo clínico, una vez terminado el ensayo, para su uso posterior en investigación se deberá cumplir con los requisitos éticos y legales dispuestos en la regulación nacional (Real Decreto 1716/2011, artículo 3d) e internacional (entre otras, el Convenio de Oviedo del Consejo de Europa de 1997¹² y la Recomendación CM/Rec (2016) acerca de la investigación con material biológico humano¹³) dependiendo del caso.

7. Decisión sobre el ensayo clínico

La AEMPS comunicará al promotor a través del portal de la UE si el ensayo clínico se autoriza, si se autoriza con condiciones o si se deniega la autorización.

La autorización de ensayo clínico supeditada a condiciones se limita a condiciones que, por su naturaleza, no pueden cumplirse en el momento de esa autorización.

Cuando la conclusión del RMS sobre la parte I del informe de evaluación es que la realización del ensayo clínico es aceptable o aceptable supeditada al cumplimiento de determinadas condiciones, esa conclusión se considerará la conclusión del MSC. Un MSC

¹¹ Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica. BOE núm. 290, de 2 de diciembre de 2011, pág. 128434 a 128454.

¹² INSTRUMENTO de Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. BOE núm. 251, de 20 de octubre de 1999, pág. 36825 a 36830.

¹³ https://search.coe.int/cm/Pages/result_details.aspx?ObjectId=090000168064e8ff.



podrá manifestar su desacuerdo con la conclusión del RMS por lo que se refiere a la parte I del informe de evaluación solamente por determinados motivos recogidos en el Reglamento.

España, cuando actúe como MSC, aunque la conclusión de parte I del RMS sea favorable, podrá denegar la autorización de un ensayo clínico por alguno de los siguientes motivos:

- a) cuando considere que la participación en el ensayo clínico supondría que los sujetos de ensayo recibieran un tratamiento inferior al de la práctica clínica habitual en el Estado miembro implicado;
- b) incumplimiento de su Derecho nacional;
- c) observaciones sobre la seguridad del sujeto de ensayo, y la fiabilidad y la solidez de los datos, o
- d) si considera que los aspectos que se tratan en la parte II del informe de evaluación no se cumplen, o cuando un comité ético haya emitido un dictamen negativo que, de conformidad con el Derecho de España, sea válido en todo el territorio nacional.

Si la conclusión del RMS sobre la parte I del informe de evaluación es que el ensayo clínico no es aceptable, esa conclusión se considerará la conclusión de todos los MSCs.

Cuando España no haya notificado al promotor su decisión en los plazos pertinentes, la conclusión de la parte I del informe de evaluación se considerará la decisión de España sobre la solicitud de autorización de ensayo clínico.

8. Modificaciones sustanciales

Como norma general, el CEIm y la AEMPS evaluarán aquellos aspectos sobre los que ya se hubieran pronunciado en el informe de evaluación inicial.

La AEMPS coordinará la evaluación en aquellos casos en los que una modificación relevante del protocolo o manual del investigador afecte a varios ensayos. En el caso de que se presente una modificación sustancial de un manual del investigador que ya haya sido autorizado previamente, la AEMPS lo comunicará al CEIm y la evaluación de dicho documento se delegará en la AEMPS.

Cuando la modificación incluya cambios en la parte I será la AEMPS la responsable de coordinar la evaluación y de autorizar o denegar la modificación. **En caso de modificaciones de documentos de parte II será el CEIm el que se encargue de la**



gestión y emisión del correspondiente dictamen y de autorizar o denegar la modificación.

Si el ensayo clínico afecta a más de un Estado miembro, el proceso de evaluación de una modificación sustancial será coordinado tal y como se describe en el punto 5 de este memorando.

9. Contenido e idioma del informe de evaluación y decisión

En el caso de que España actúe como RMS, el informe de evaluación de la parte I incluirá los comentarios que la AEMPS o el CEIm consideren relevantes en relación con los aspectos mencionados en el apartado 6.1, así como un apartado de valoración global que incluya la conclusión final y la referencia a consultar CTIS o el documento RFI para poder revisar las posibles aclaraciones (petición de información) al promotor en relación con cada parte.

El informe de la parte I expresará la posición tanto de la AEMPS como del CEIm cuando España haya actuado como RMS.

El informe de evaluación de la parte II incluirá los comentarios que el CEIm considere relevantes en relación con los aspectos mencionados en el apartado 6.2, así como un apartado de valoración global que incluya la conclusión final y en su caso la posible lista de aclaraciones (petición de información) al promotor o una referencia a CTIS o al portal público europeo para poder revisarlas.

La conclusión sobre la parte I es el resultado de la evaluación coordinada entre todos los MSCs. En función de la evaluación de la parte I y de la parte II, España toma una decisión única que puede ser que la realización del ensayo clínico se considera aceptable, que se considera aceptable con condiciones, o que se considera no aceptable en cuyo caso se explicarán las razones. En el informe de la parte II constarán los centros que el CEIm considera aceptables para realizar el ensayo, indicando en cada caso el nombre del investigador principal.

Para que un ensayo pueda ser autorizado, las conclusiones de los informes de evaluación de la parte I y de la parte II deberán ser que el ensayo es aceptable o aceptable con condiciones y tanto la AEMPS como el CEIm deberán estar de acuerdo en dichas conclusiones.

El idioma del informe de evaluación de parte I debe ser en inglés y según el formato utilizado al respecto. No obstante, en caso de ensayos nacionales en los que toda la



documentación se presente en castellano el informe podrá realizarse de forma excepcional en castellano.

El idioma del informe de evaluación de la parte II, al tratarse de documentación nacional, es aceptable que sea en castellano. Este informe puede seguir el formato europeo o el utilizado previamente a nivel nacional, según considere el CEIm responsable.

10. Intercambio de información entre la AEMPS y el CEIm

El Reglamento (UE) No 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, establece un portal y base de datos único para la autorización de ensayos clínicos en la Unión Europea.

Tras la entrada en funcionamiento del portal y base de datos de la UE (CTIS) la AEMPS y los CEIm realizarán su evaluación e intercambio de información a través de este sistema, consultando la documentación, registrando las posibles peticiones de información necesarias y subiendo los informes de evaluación en él.

A través de CTIS también se estará en constante comunicación con los diferentes estados Miembros implicados en la evaluación del ensayo.

Dado que el proceso establecido de autorización del ensayo clínico y sus modificaciones sustanciales responde a plazos muy tasados, es necesario que el intercambio de información entre la AEMPS y el CEIm se ajuste a la posibilidad de trabajar en dichos plazos. Los CEIm deben tener disponibilidad para poder asumir la evaluación cumpliendo dichos plazos y para poder intercambiar información con los Estados Miembros implicados cuando sea necesario. Hay que llamar la atención sobre que dichos plazos son plazos máximos y que el procedimiento de evaluación y decisión no tiene por qué agotarlos en ninguna de sus fases.

11. Monitorización de la seguridad

La AEMPS y el CEIm harán un seguimiento del ensayo sobre la base de la información proporcionada por el promotor durante la realización del ensayo, y la obtenida por otras fuentes de datos de las que disponga y que puedan ser relevantes.

La AEMPS será el organismo de referencia en temas de seguridad y quien desempeñe el papel de evaluador de la seguridad tanto del ensayo como de la sustancia activa, encargándose de la elaboración de los informes correspondientes.



En el entorno de evaluación coordinada a nivel europeo, la evaluación de seguridad será asumida por un SaMS que actuará como RMS.

Con el fin de poder ser lo más eficientes en este seguimiento, la AEMPS comunicará al CEIm cualquier información relevante relacionada con la seguridad de los medicamentos en investigación que pudiera no ser conocida por el CEIm.

Por su parte, el CEIm comunicará a la AEMPS cualquier valoración o propuesta que considere relevante en relación con aspectos relacionados con la seguridad de los sujetos en el ensayo, y evaluará los cambios que en su caso considere necesarios respecto al consentimiento informado de los sujetos o cualquier otro aspecto relacionado con la parte II.

Cuando sea necesario adoptar, posibles medidas correctoras en relación con el ensayo, la AEMPS por sí misma o colaborando con el RMS o saMS cuando sea aplicable, será la responsable de solicitar información al promotor respecto a la parte I y será quien indique la suspensión, la revocación de la autorización o la petición al promotor de la modificación de cualquier aspecto del ensayo.

12. Quejas y denuncias

Los CEIm podrán trasladar a la AEMPS o a la CCAA, a cada una según su ámbito de competencia, las quejas o denuncias referentes a los ensayos clínicos que consideren de su interés.

En caso de que el CEIm tenga conocimiento o sospecha de un incumplimiento grave del ensayo clínico deberá notificarlo al Área de Inspección de Buenas Prácticas Clínicas de la Agencia a través del buzón específico que vendrá definido en su página web. Para más información consultar el apartado de Notificación de incumplimientos graves de ensayos clínicos en la página web de la AEMPS¹⁴.

13. Proceso de aprobación y revisión prevista

Este Memorando de Colaboración deberá ser publicado por la AEMPS una vez que haya sido aceptado por el GCEC. Podrá modificarse en cualquier momento por acuerdo de todas las partes. El memorando será revisado formalmente al menos anualmente.

¹⁴ <https://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/buena-practica-clinica/>