

CIRCULAR NUMERO 15/2001

DEPENDENCIA: Agencia Española del Medicamento

CONTENIDO: Aplicación del Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, sobre realización de ensayos clínicos con medicamentos.

AMBITO DE APLICACIÓN: Industria Farmacéutica. Consejo General de Colegios Médicos. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Comités Éticos de Investigación Clínica. Promotores de ensayos clínicos en general. Comunidades Autónomas. Organizaciones que investigan por contrato.

Esta Circular sustituye a las circulares de la DGFPS 12/93 (Intervención del Ministerio Fiscal cuando los sujetos de un ensayo clínico sean menores de edad o incapaces) y 8/94 (Aplicación del Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, sobre realización de ensayos clínicos con medicamentos. Parte 1ª: Producto en Fase de Investigación Clínica. Parte 2ª: Ensayos Clínicos) y a las instrucciones para los solicitantes de autorización de ensayos clínicos y PEIs de la Agencia Española del Medicamento

INDICE

0.	SIGLAS UTILIZADAS EN ESTA CIRCULAR.....	3
1.	INTRODUCCION.....	4
2.	QUE SE ENTIENDE POR UN PRODUCTO EN FASE DE INVESTIGACION CLINICA.....	5
3.	PRODUCTOS QUE NECESITAN LA CALIFICACION DE PEI.....	5
4.	EL PROMOTOR DE UN PEI.....	6
5.	CONTENIDO Y ESTRUCTURA DE UNA SOLICITUD DE PEI.....	6
6.	PRESENTACION DE LA SOLICITUD DE PEI.....	10
7.	AUTORIZACION DE LA CALIFICACION DE PEI.....	11
8.	PROTOS COLOS PRESENTADOS JUNTO CON LA SOLICITUD DE PEI.....	11
9.	RENOVACION DE LA CALIFICACION DE PEI.....	12
10.	ACTUALIZACION DE LA DOCUMENTACION DE UN PEI.....	12
11.	MODIFICACION DE UN PEI AUTORIZADO.....	13
12.	REVISION POR UN CEIC DE UN PROTOCOLO DE ENSAYO CLINICO REFERENTE A UN PEI.....	13

13.	SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE ENSAYO CLÍNICO.....	13
14.	AUTORIZACION DE ENSAYOS CLÍNICOS	15
15.	AUTORIZACION DE ENSAYOS CLINICOS MULTICENTRICOS	15
16.	MODIFICACIONES A LOS PROTOCOLOS DE ENSAYOS	16
17.	NOTIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS EN UN ENSAYO CLINICO.....	17
18.	PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE TRABAJO.....	20
19.	TRATAMIENTO COMPARADOR EN UN ENSAYO CLINICO.....	20
20.	MEMORIA ANALITICA DE LOS MEDICAMENTOS A UTILIZAR EN EL ENSAYO ..	21
21.	ETIQUETADO DE LAS MUESTRAS.....	21
22.	SUMINISTRO DE LOS TRATAMIENTOS DEL ENSAYO	21
23.	IMPORTACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA ENSAYOS CLÍNICOS.....	22
24.	SEGURO DEL ENSAYO	23
25.	INTERVENCIÓN DEL MINISTERIO FISCAL CUANDO LOS SUJETOS DE UN ENSAYO CLÍNICO SEAN MENORES DE EDAD O INCAPACES	24
	ANEXO A NORMATIVA DE LAS CC.AA. Y PUNTOS DE CONTACTO	25
	ANEXO B SOLICITUD RELACIONADA CON UN PRODUCTO EN FASE DE INVESTIGACION CLINICA (PEI).....	31
	ANEXO C SOLICITUD DE ENSAYO CLINICO CON MEDICAMENTOS	36
	ANEXO D COMPROMISO DEL INVESTIGADOR.....	38
	ANEXO E INFORME DEL COMITÉ ETICO	39
	ANEXO F CONFORMIDAD DE LA DIRECCION DEL CENTRO	40
	ANEXO G HOJA RESUMEN DEL ENSAYO CLINICO	41
	ANEXO H MODIFICACION DE ENSAYO CLINICO AUTORIZADO CON MEDICAMENTOS	47
	ANEXO I NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA.....	48
	ANEXO J DOCUMENTO DE NOTIFICACION AL MINISTERIO FISCAL	50
	ANEXO K DIRECCIONES DE LAS AUDIENCIAS PROVINCIALES	51

0. SIGLAS UTILIZADAS EN ESTA CIRCULAR

AEM:	Agencia Española del Medicamento
CCAA:	Comunidades Autónomas
CEIC:	Comité Ético de Investigación Clínica.
CPMP:	Comité de Especialidades Farmacéuticas de la EMEA
DCI:	Denominación Común Internacional.
DGFPS:	Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.
DOE:	Denominación Oficial Española.
EMEA:	Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos
PEI:	Producto en Fase de Investigación Clínica.
RD:	Real Decreto.
SGMUH:	Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano

1. INTRODUCCION

La investigación clínica con medicamentos en España está regulada por el título III de la Ley 25/1990 de 20 de diciembre (BOE de 22-12-1990, nº 306 pág. 38228-38246) del Medicamento (título III) desarrollada por el Real Decreto 561/1993 de 16 de abril por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos (BOE de 13-05-1993, pág. 14346-14364).

Tras la constitución de la Agencia Española del Medicamento, ésta asume todas las funciones que las normas mencionadas asignaban a la DGFPS. Esta normativa puede obtenerse en la página web de la AEM www.agemed.es.

Además, es necesario tener en cuenta el punto 2 de la disposición adicional vigésimo novena de la Ley 14/2000 de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social. En ella se establece que no es aplicable el silencio positivo al procedimiento de autorización de ensayos clínicos y/o productos en fase de investigación clínica ni a la renovación de la calificación de un producto en fase de investigación clínica (BOE de 30 de diciembre de 2000, pág. 46708 y 46719).

Igualmente, es de aplicación la normativa adicional de cada Comunidad Autónoma. En el anexo A de esta circular se mencionan dichas normas y los puntos de contacto en las CCAA para temas relacionados con los Comités Éticos de Investigación Clínica.

Debe tenerse en cuenta que en el caso de la investigación clínica con productos que contengan organismos genéticamente modificados deberá cumplirse además la Ley 15/1994, de 3 de junio, por la que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente, a fin de prevenir los riesgos para la salud humana y para el medio ambiente (BOE de 24-06-1994, nº 133, pág. 17781-8) y el R. Decreto 951/1997, de 20 de junio, que la desarrolla, (BOE de 24-06-1997, nº 150, pág. 19385-19402). Estos documentos pueden obtenerse en la página web del Ministerio de Medio Ambiente, www.mma.es. Igualmente, es de aplicación la normativa adicional en esta materia de cada Comunidad Autónoma.

En general, la administración de un organismo modificado genéticamente a los sujetos de un ensayo clínico se considera liberación voluntaria, y es necesario obtener la autorización correspondiente. Los detalles del procedimiento a seguir para obtener esta autorización se pueden consultar en la Dirección General de Calidad y Evaluación Ambiental, del Ministerio de Medio Ambiente.

Los estudios observacionales están regulados por su normativa específica y quedan fuera del ámbito de esta circular.

Esta Circular tiene por objetivo unificar en un solo documento las instrucciones existentes sobre investigación clínica con medicamentos humanos y aclarar aquellos aspectos que son motivo frecuente de consultas a esta Agencia.

Esta circular no tiene en cuenta la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Dicha Directiva requiere su trasposición a la legislación española antes de su entrada en vigor, y según consta en la propia Directiva, existe un plazo para realizar la trasposición hasta el 1 de mayo de 2003.

2. QUE SE ENTIENDE POR UN PRODUCTO EN FASE DE INVESTIGACION CLINICA.

Es aquel calificado como tal por la AEM, y destinado a ser utilizado por expertos para la investigación en el ámbito de un ensayo clínico.

La calificación de PEI se otorgará mediante Resolución de la AEM en la que se enumerarán las *indicaciones concretas* del producto que serán objeto de investigación clínica. Dicha calificación tendrá una *validez de dos años*, salvo que en la resolución se indique otra menor, y sin perjuicio de su ulterior renovación o prórroga.

3. PRODUCTOS QUE NECESITAN LA CALIFICACION DE PEI

Necesitan obtener la calificación de PEI aquellas entidades químicas o biológicas no incluidas como principio activo en especialidades farmacéuticas registradas en España y que por tanto se consideran nuevas. Todo medicamento en investigación de origen biológico u obtenido por biotecnología no registrado en España será considerado una nueva entidad biológica, y los enantiómeros de productos racémicos ya registrados en España serán considerados una nueva entidad química. Por ello, en ambos casos será necesaria la calificación de PEI.

No será necesaria la calificación previa de PEI para poder realizar investigación clínica en las siguientes condiciones:

- Cuando se trate de asociaciones de principios activos incluidos en especialidades farmacéuticas registradas en España.
- Cuando ya se haya presentado una solicitud de autorización de comercialización de especialidad farmacéutica para este producto en España por un procedimiento nacional o de reconocimiento mutuo, o a través de la EMEA.

- En casos excepcionales cuando el medicamento contenga un principio activo no autorizado en España, pero por las características de éste y la naturaleza del ensayo clínico a realizar la AEM considere que no es necesaria la calificación de PEI.

No obstante, podrá ser requerida la calificación de PEI en aquellos casos en que en el medicamento sobre el que se pretende investigar concurren características que lo diferencien *sustancialmente* de lo conocido hasta ese momento (indicaciones, vía de administración o, en general, condiciones de uso que impliquen una innovación relevante con respecto a las previamente reconocidas).

4. EL PROMOTOR DE UN PEI

El promotor de un PEI es la persona física o jurídica responsable de garantizar la calidad del producto y de que éste sea apto para la investigación clínica en las indicaciones propuestas, y de que el plan de investigación se lleve a cabo en las condiciones en que se haya autorizado.

Las solicitudes firmadas por un representante del promotor, únicamente se considerarán válidas cuando se acompañen del documento en el que el promotor designe al solicitante como su representante.

El promotor está obligado a iniciar en España dentro del plazo de dos años naturales a partir de la fecha de autorización del PEI, al menos uno de los ensayos clínicos previstos en el plan de investigación.

5. CONTENIDO Y ESTRUCTURA DE UNA SOLICITUD DE PEI.

Para obtener la calificación de PEI, se deberá documentar la calidad químico-farmacéutica del medicamento y aportar los estudios preclínicos y clínicos necesarios para realizar la investigación clínica propuesta.

La documentación a presentar junto con la solicitud de calificación de PEI que figura en el anexo B de esta circular, se compondrá de 2 partes, expediente y plan de investigación clínica, y se acompañará del justificante del pago de tasas.

A. EXPEDIENTE

La documentación del expediente contendrá la información descrita a continuación, estructurada de conformidad con las 4 partes correspondientes al expediente de registro o a los 5 módulos previstos en el Documento Técnico Común resultante de la Conferencia Internacional de Armonización para el Sector Farmacéutico.

Los datos requeridos dependerán de diversos factores incluyendo la naturaleza del medicamento, y las características de los ensayos clínicos incluidos en el plan de

investigación. Cuando sea necesario omitir datos por razones que no sean obvias, deberá proporcionarse una justificación adecuada para ello.

Los promotores deberían considerar las recomendaciones de las diferentes guías del CPMP. Aunque estas guías no siempre se refieren a los ensayos clínicos, tenerlas en cuenta puede suponer que la investigación clínica planteada pueda considerarse adecuada para avalar una solicitud de autorización de comercialización futura. Estas guías están disponibles en la página web de la EMEA www.emea.eu.int.

I. Parte I. Resumen

1. Impreso de solicitud (Anexo B de esta circular). En él, tanto las indicaciones como las vías de administración solicitadas se redactarán teniendo en cuenta el plan de investigación clínica a realizar en España en los dos años siguientes y los datos disponibles que justifiquen las expectativas de eficacia y seguridad para las mismas.
2. Índice de toda la documentación presentada.
3. Perfil del producto, o cuando esté disponible, Resumen de las características del producto.
4. Informes de experto, entendiéndose por tales una *Evaluación crítica de los datos contenidos en las partes II, III y IV* del expediente. Dichos informes de experto podrán ser presentados de dos maneras diferentes:
 - *Por separado de las partes II, III y IV del expediente, formando parte del RESUMEN (parte I, punto cuarto)*. Deberán ser firmados por personal cualificado, pudiendo éste pertenecer o estar vinculado al promotor.
 - *Integrados en cada una de las partes (II, III y IV) de que consta el expediente. En este caso se obviará el punto cuarto del RESUMEN*. Personal cualificado, vinculado o no al promotor, deberá avalar con su firma las partes II, III y IV, en las que se encontrará *integrada* la evaluación crítica correspondiente.

En ambos casos se aportará un curriculum vitae resumido del experto que lo haya realizado.

Parte II. Documentación química, farmacéutica y biológica

Parte III. Documentación toxicológica y farmacológica.

Parte IV. Documentación clínica (cuando proceda)

ANEXOS.

En las partes II a IV se incluirán los resúmenes de aquellos estudios que, a criterio del promotor, sean relevantes para evaluar la calidad, seguridad y eficacia del producto en el plan de investigación clínica propuesto. El contenido se estructurará de acuerdo con el formato de solicitud de autorización de comercialización de medicamentos y se

basará en toda la información disponible en el momento de solicitar la calificación de PEI. La información correspondiente a las partes II, III y IV del expediente estará convenientemente resumida y tabulada, y, en general, tendrá una extensión *no superior a 110 páginas*, excluidos posibles anexos.

Entre los Anexos se incluirá un *listado de todos los estudios* realizados hasta el momento, convenientemente identificados y ordenados según hagan referencia a las partes II, III o IV. Cuando se disponga de datos clínicos suficientes, es recomendable presentar de forma tabulada los ensayos de los que se obtuvieron tales datos. Los estudios completos sólo se remitirán en caso de ser solicitados por la AEM. Asimismo, en el caso de que exista documentación relevante relacionada con la autorización o denegación del producto, o de ensayos clínicos con el mismo, por parte de otras autoridades sanitarias, se adjuntará como Anexo.

Las partes II, III y IV deberán incluir al menos los siguientes datos:

Parte II (Documentación química, farmacéutica y biológica)

Esta parte está destinada a proporcionar un conocimiento suficiente del principio o principios activos del producto objeto de la investigación, y a conocer las especificaciones biofarmacéuticas y galénicas de la formulación que se está investigando. En esta parte, se establecerán los plazos de validez y las condiciones de conservación del producto. La estructuración de esta información debe adaptarse en la medida de lo posible al módulo 3 del Notice to Applicants, volumen 2B - Documento Técnico Común (adoptado en julio de 2001).

En cualquier caso se deben reflejar aquellos aspectos de calidad que influyen sobre la seguridad (incluyendo seguridad viral cuando proceda) y eficacia del producto sometido a investigación. Esta información debe estar sustentada por una documentación “in extensis” que estará en poder del promotor y que podrá ser objeto de revisión en cualquier momento por parte de la AEM.

Respecto al principio activo, dicha información deberá incluir los siguientes datos:

Nomenclatura (DOE o en su defecto DCI) número de registro en el Chemical Abstracts Services (CAS), código de laboratorio, nombre químico, etc.)

Estructura y propiedades generales (fórmula molecular desarrollada, masa molecular, caracteres organolépticos, etc...)

Fabricación (fabricante/s, esquema, descripción del proceso de fabricación, descripción de los procesos de control, etc...)

Desarrollo químico o biológico (demostración de estructura, estudios físico-químicos, isomería potencial, características físico-químicas, etc...)

Impurezas (potenciales, perfil, métodos de análisis, especificaciones, etc...)

Cuantificación (métodos de análisis y especificaciones)

Validación de los métodos analíticos

Estudio de estabilidad

Análisis de lotes

Estándar de referencia

Especificaciones

Respecto al producto terminado la información a aportar incluirá:

Composición

Descripción (forma farmacéutica)

Envases

Desarrollo farmacéutico

Proceso de fabricación

Especificaciones y métodos de análisis

Análisis de lotes

Estándar de referencia

Validación de métodos analíticos

Estabilidad

Parte III (Documentación Toxicológica y Farmacológica)

Esta parte está destinada a proporcionar un conocimiento suficiente de los aspectos toxicológicos, farmacológicos y farmacocinéticos estudiados en un modelo animal, del principio o principios activos del producto objeto de la investigación.

Incluirá, en la medida de lo posible:

Resumen justificativo del mecanismo de acción y del perfil farmacodinámico del producto, distinguiendo entre aquellas pruebas *in vitro* e *in vivo* *relevantes para la indicación terapéutica que se pretende estudiar* y aquellas otras que aportan datos de seguridad o actividad en otros sistemas u órganos *que no son relevantes para tal indicación*.

Datos de toxicología suficientes para avalar la dosis y el tiempo de exposición en seres humanos. Esto incluye datos de toxicidad subaguda y crónica, estudios de carcinogenicidad, mutagenicidad, y del efecto sobre la función reproductora (segmento I o de fertilidad, segmento II o toxicidad fetal y segmento III o de toxicidad peripostnatal). Estos deberán tener en cuenta la vía de administración que se pretenda utilizar en el ser humano.

Datos de farmacocinética y metabolismo: estudio del curso temporal de los niveles del fármaco y/o de sus metabolitos principales en diferentes especies animales, biodisponibilidad absoluta y relativa, comportamiento cinético, y potenciales riesgos de interacción.

Parte IV (Documentación clínica)

Incluirá los datos de tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia en sujetos sanos o pacientes, así como los datos de eficacia y seguridad disponibles en pacientes, en función de la fase de desarrollo del producto.

B. PLAN DE INVESTIGACION CLINICA

Incluirá, en la medida de lo posible:

1. Una descripción global y justificada del plan de investigación, incluyendo objetivos, indicaciones y poblaciones objeto de estudio, rango de dosis, vías de administración, duración máxima del tratamiento experimental y tratamientos que se utilizarán como control. Asimismo se describirá brevemente la situación actual de desarrollo clínico del producto y la estrategia de futuro (extensión máxima: 10 páginas).
2. Una descripción más detallada de los ensayos en los que está prevista la participación de España: diseño, número de pacientes, etc. (Extensión recomendada: 1 página por ensayo). Se identificará a la persona responsable de llevar a cabo, por parte del promotor, el seguimiento del plan de investigación clínica del producto en España.

6. PRESENTACION DE LA SOLICITUD DE PEI

Las solicitudes de PEI se presentarán en la unidad de Registro y Tasas de la Agencia Española del Medicamento. Paseo del Prado, 18-20 1ª planta. 28014 Madrid, o en los órganos establecidos en el artículo 38.4 de la Ley de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

La documentación indicada en el apartado anterior, se presentará en la lengua española oficial del Estado, pudiendo presentarse en inglés las partes II, III y IV del expediente, así como los anexos.

En aquellos casos en que el promotor de un PEI y la SGMUH así lo acuerden, dicho PEI podrá ser objeto además de una presentación oral por parte del promotor.

Aquellos promotores que dispongan de la documentación del PEI en soporte magnético podrán presentarlo de esta manera previo acuerdo con la SGMUH.

La solicitud de *autorización* de PEI conlleva el pago de una tasa y están exentas de tasas posteriores las renovaciones o modificaciones. El procedimiento para el pago de tasas es el que se recoge en las Instrucciones sobre el pago de tasas disponible en la página web de la AEM (www.agemed.es) en la entrada Documentos. Las solicitudes se presentarán, por tanto, acompañadas del comprobante del pago de tasas.

7. AUTORIZACION DE LA CALIFICACION DE PEI

La AEM dispondrá de 5 días hábiles para validar la solicitud y admitirla a trámite cuando se verifique que se acompaña de toda la documentación señalada en el apartado 5 de esta circular.

Una vez aceptada la solicitud, la AEM emitirá resolución expresa de autorización o denegación, o eventualmente, solicitará las aclaraciones necesarias a partir de la fecha de entrada de la documentación completa dentro del plazo máximo de 60 días. A partir del día de entrada de la última información solicitada la AEM dispondrá de 30 días para pronunciarse.

La autorización de un PEI deberá ser renovada cada dos años hasta que se presente la solicitud de autorización de comercialización del medicamento en España (por un procedimiento nacional o de reconocimiento mutuo, o a través de la EMEA) o por el contrario dicho PEI quedará anulado.

8. PROTOCOLOS PRESENTADOS JUNTO CON LA SOLICITUD DE PEI

Tanto el PEI como cada uno de los ensayos clínicos deben constituir unidades documentales bien diferenciadas, dado que seguirán cauces administrativos distintos. Preferentemente las solicitudes de PEI se presentarán junto con el primer ensayo clínico del plan de investigación para su evaluación simultánea.

9. RENOVACION DE LA CALIFICACION DE PEI

El promotor deberá presentar la solicitud de renovación de PEI (anexo B de esta circular) junto con la documentación correspondiente, en los 90 días naturales previos al cumplimiento de los dos años desde su autorización o última renovación.

La documentación consistirá en un resumen crítico de la nueva información disponible sobre el producto, así como los resultados del plan de investigación clínica realizado, y un nuevo plan de investigación para los dos años siguientes debidamente justificado. En ningún caso dicha documentación incluirá modificaciones del PEI que requieran autorización por la AEM (ver apartado 11).

El trámite administrativo para la renovación de un PEI se regirá por los mismos plazos y procedimientos que los descritos para la autorización inicial (60 días con resolución previa).

Siempre y cuando haya sido presentada la correspondiente solicitud de renovación, y mientras no exista resolución denegatoria expresa por parte de la AEM, la calificación de PEI *continuará en vigor a todos los efectos*.

Una vez presentada la solicitud de autorización de comercialización en España para un medicamento previamente calificado como PEI, sea por un procedimiento de registro nacional o europeo, no es necesario actualizar, modificar ni renovar la calificación de PEI.

10. ACTUALIZACION DE LA DOCUMENTACION DE UN PEI

Durante los 2 años de vigencia de la autorización de un PEI deberá remitirse como actualización del mismo, *únicamente la información* preclínica y clínica que se considere *relevante para la seguridad de los sujetos participantes en el plan de investigación clínica*. Dicha información deberá presentarse en forma resumida, resaltando la que suponga un cambio respecto a la documentación anteriormente presentada y concretando las conclusiones a las que da lugar. Todo ello sin perjuicio de la pertinente comunicación de acontecimientos adversos y de los informes anuales para cada ensayo.

El resto de la información se presentará junto con la documentación correspondiente en el momento de solicitar la renovación del PEI o alguna modificación al mismo.

11. MODIFICACION DE UN PEI AUTORIZADO

Se considerarán *modificaciones que requieren autorización por la AEM*:

- a) Aquellas que se refieran a las *indicaciones o entidades patológicas* autorizadas hasta ese momento.
- b) Aquellas que impliquen *una nueva vía de administración* del producto.

Todas las modificaciones deberán justificarse. La solicitud de modificación de PEI (anexo B de esta circular) se acompañará de la documentación pertinente correspondiente al expediente, así como del nuevo plan de investigación clínica y se presentará simultáneamente con el primer ensayo clínico del nuevo plan de investigación clínica al que se refiere la modificación.

Tanto la modificación de PEI como el primer ensayo clínico al que se refiere la modificación deben constituir unidades documentales bien diferenciadas, dado que seguirán cauces administrativos distintos, aunque serán evaluados de forma simultánea.

Las solicitudes de autorización de modificación de PEI se entenderán estimadas si no ha recaído resolución expresa en el plazo de *60 días* naturales desde la fecha de entrada de una solicitud válida en la AEM. En los casos en que la AEM formule objeciones, ésta autorizará o denegará explícitamente el ensayo en el plazo de 30 días, contados a partir de la fecha de entrada en la AEM de la última información solicitada. Se considerarán desestimadas las solicitudes respecto de las cuales no haya recaído resolución expresa dentro de los referidos plazos.

El resto de modificaciones no incluidas en los anteriores apartados requerirán únicamente *notificación* a la AEM.

12. REVISION POR UN CEIC DE UN PROTOCOLO DE ENSAYO CLINICO REFERENTE A UN PEI.

La evaluación y dictamen por parte de los CEICs de ensayos clínicos correspondientes a un PEI son *independientes* de la evaluación y dictamen realizados por la AEM sobre dicho PEI.

13. SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE ENSAYO CLÍNICO

Para obtener la autorización de un ensayo clínico se deberá presentar la solicitud que figura en el anexo C de esta circular, acompañada según lo establecido en el artículo 24 del RD 561/1993 de la siguiente documentación:

- protocolo de ensayo clínico que incluya toda la información descrita en el anexo 1 del Real Decreto 561/93.

El protocolo deberá ser identificado por un *código de protocolo*, específico para cada ensayo e idéntico para todas las versiones del mismo, que será asignado por el promotor y quedará reflejado con claridad en la primera página del protocolo seguido de la fecha de la versión de que se trate. El código será alfanumérico, aunque podrá incluir los signos "-" y "/", tendrá 15 caracteres como máximo y no podrá incluir espacios en blanco. Se hará una distinción clara entre ceros y oes y entre unos e ies. Las letras se entenderán como mayúsculas a todos los efectos.

En el caso de ensayos clínicos que se refieran a medicamentos autorizados en nuevas indicaciones o en condiciones de uso no autorizadas, o a medicamentos distintos de los autorizados en España, pero que no requieran una solicitud de PEI, se presentarán de forma resumida y clara los datos de calidad, seguridad o eficacia del medicamento, según proceda, que justifiquen la realización del ensayo clínico propuesto. En relación con la estructura y extensión de dicha documentación, ver lo especificado para las solicitudes de PEI.

- documentación completa de al menos uno de los centros que vayan a participar en el ensayo: compromiso del Investigador (anexo D de esta circular), informe del Comité Ético de Investigación Clínica (anexo E de esta circular) y conformidad de la Dirección del Centro (anexo F de esta circular).
- hoja resumen del ensayo clínico que figura en el anexo G de esta circular.
- comprobante del pago de tasas.

La solicitud de *autorización* de un ensayo clínico conlleva el pago de una tasa y están exentas de tasas las modificaciones posteriores. El procedimiento para el pago de tasas es el que se recoge en las Instrucciones sobre el pago de tasas disponible en la página web de la AEM (www.agemed.es) en la entrada Documentos.

Las solicitudes de autorización de ensayos clínicos se presentarán en la unidad de Registro y Tasas de la Agencia Española del Medicamento, o en los órganos establecidos en el artículo 38.4 de la Ley de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

El apartado 2 del artículo 24 del RD 561/1993 establece que “en caso de ensayos clínicos con medicamentos registrados en España como especialidades farmacéuticas para condiciones de uso distintas de las autorizadas, la solicitud se dirigirá al Comité Ético de Investigación Clínica, el cual trasladará la documentación al Ministerio de Sanidad y Consumo”. En este sentido, el traslado de la documentación de un ensayo clínico por un Comité Ético de Investigación Clínica a la Agencia Española del Medicamento podrá realizarse a través del promotor del ensayo. En este caso el promotor asegurará que la versión de protocolo remitida a la AEM es la misma que ha aprobado el CEIC.

14. AUTORIZACION DE ENSAYOS CLÍNICOS

La AEM dispondrá de 5 días hábiles para validar la solicitud y admitirla a trámite cuando se verifique que se acompaña de toda la documentación señalada en el apartado 13 de esta circular, de acuerdo con el artículo 24 del Real Decreto 561/1993.

Aceptada la solicitud, la AEM emitirá resolución expresa de autorización o denegación (o eventualmente solicitará las aclaraciones necesarias) dentro del plazo máximo de 60 días a partir de la fecha de entrada de la documentación completa. A partir del día de entrada de la última información solicitada, la AEM dispondrá de 30 días para pronunciarse.

En el caso de ensayos clínicos sin fines terapéuticos para los sujetos de investigación, el *centro se entenderá autorizado una vez que la AEM haya emitido la resolución que autorice dicho ensayo.*

15. AUTORIZACION DE ENSAYOS CLINICOS MULTICENTRICOS

Se emitirá una única resolución por ensayo clínico, sin hacer mención a los centros en los que se va a realizar el ensayo. Se entiende que tal resolución es válida para todos los centros. Es responsabilidad del promotor dar cumplimiento al artículo 24 del Real Decreto 561/1993 y no iniciar el ensayo en un centro hasta que disponga de la documentación relativa a dicho centro (compromiso del investigador, aprobación por el Comité Etico de Investigación Clínica y conformidad de la Dirección del Centro).

El promotor debe notificar a la AEM cada nuevo centro de los previstos en el protocolo que se incorpore al ensayo clínico, antes de iniciar el ensayo en dicho centro, indicando claramente los siguientes datos:

Nº del ensayo clínico (p.ej. 99/0232)
Código del protocolo (p.ej. ITH/234-7568-ES)
Nombre del hospital o centro que se incorpora al ensayo
Nombre del investigador principal y unidad en la que presta servicio en dicho centro
Comité Etico de Investigación Clínica que ha aprobado el ensayo
Fecha de aprobación del ensayo en dicho centro

16. MODIFICACIONES A LOS PROTOCOLOS DE ENSAYOS CLINICOS AUTORIZADOS

Cualquier modificación de un protocolo de ensayo clínico previamente autorizado será notificada a los CEICs involucrados en el mismo, a la AEM y a las CCAA correspondientes, identificando dicha modificación de manera específica, preferentemente con un nº de orden seguido de la fecha de la versión. La notificación de modificaciones a la AEM se realizará utilizando el formulario incluido en el anexo H de esta circular.

Las modificaciones *relevantes* (aquellas que suponen un aumento del riesgo para los sujetos participantes) sólo podrán ser puestas en práctica una vez que hayan sido aprobadas por el/los CEICs y autorizadas por la AEM, excepto cuando sea necesario para eliminar un riesgo inmediato para los sujetos del ensayo. En este último caso se notificará la modificación realizada a la AEM y a los CEICs involucrados en el ensayo lo antes posible.

Para solicitar la autorización de una modificación relevante a la AEM se presentará el formulario incluido en el anexo H de esta circular, acompañado de la documentación que proceda y la aprobación correspondiente del CEIC. Dicha modificación se entenderá autorizada si en el plazo de 30 días naturales siguientes a la entrada de la solicitud en la AEM, ésta no ha formulado objeciones a las mismas. En los casos en que la AEM formule objeciones, ésta autorizará o denegará explícitamente el ensayo en el plazo de 30 días, contados a partir de la fecha de entrada en la AEM de la última información solicitada. Se considerarán desestimadas las solicitudes respecto de las cuales no haya recaído resolución expresa dentro de los referidos plazos.

En el caso de ensayos multicéntricos, se presentará la solicitud acompañada de la aprobación correspondiente por, al menos, uno de los CEICs involucrados en el ensayo. Posteriormente, el promotor comunicará a la AEM la fecha de aprobación, o en su caso denegación, de la modificación por cada uno de los restantes CEICs.

La ampliación del número de centros previstos en España de un ensayo clínico autorizado requiere autorización por parte de la AEM (artículo 30 del RD 561/1993). Para ello el promotor del ensayo enviará a la AEM, la relación de los centros que se desean añadir justificando dicha ampliación. Si al cabo de 30 días naturales no se produce ninguna comunicación por parte de la AEM el promotor entenderá autorizada la mencionada modificación y podrá iniciar el ensayo en estos centros siempre y cuando disponga de la documentación prevista en el artículo 24.3 b), c) y d) del RD 561/1993.

Antes de iniciar el ensayo en cada uno de estos centros, el promotor deberá notificar a la AEM los datos mencionados en el apartado 15.

La sustitución de alguno de los centros previstos inicialmente en el ensayo por otro, requerirá únicamente su notificación a la AEM, comunicando las razones que lo justifican. (ej. no aprobación del ensayo por el CEIC cuando sea el caso). Antes de iniciar el ensayo en el nuevo centro, el promotor deberá notificar a la AEM los datos mencionados en el apartado 15.

17. NOTIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS EN UN ENSAYO CLINICO

El promotor tiene la obligación de evaluar de forma continua la seguridad de los medicamentos en investigación utilizando toda la información a su alcance. Así mismo, debe comunicar sin tardanza a la AEM, a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas donde se realice el ensayo y a los Comités Éticos de Investigación Clínica que informaron favorablemente el mismo, cualquier *información importante que afecte a la seguridad del medicamento en investigación*. Dicha comunicación se realizará según los criterios que se especifican a continuación.

17.a. Notificación expeditiva a la AEM

El promotor notificará a la AEM *todos los acontecimientos graves e inesperados* que puedan estar relacionados con el medicamento en investigación (sospechas de reacción adversa grave e inesperada) tanto si han ocurrido en España como en otros países, y tanto si han ocurrido en el ensayo clínico autorizado como en otros ensayos clínicos o en un contexto de uso diferente. Sin embargo, cuando se trate de medicamentos comercializados en España utilizados en las condiciones de uso autorizadas, únicamente se notificarán todas las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas que ocurran en el propio ensayo, ya sea en España o fuera de España si el ensayo es multinacional.

El plazo máximo de notificación será de 15 días naturales a partir del momento en que haya tenido conocimiento de las mismas. Cuando la sospecha de reacción adversa grave e inesperada haya ocasionado la muerte del sujeto, o puesto en peligro su vida, el promotor informará a la AEM en el plazo máximo de 7 días naturales a partir del momento en que el promotor tenga conocimiento del caso. Dicha información deberá ser completada, en lo posible, en los 8 días siguientes. Para las reacciones adversas que ocurran en ensayos clínicos realizados en España se deberá mencionar explícitamente el número asignado por la AEM al protocolo correspondiente, así como el número de PEI cuando proceda. En el caso de reacciones adversas ocurridas fuera de España se hará referencia a los números asignados por la AEM al PEI y/o ensayos clínicos afectados.

Cuando este tipo de sospechas de reacciones adversas ocurra en un ensayo doble ciego, se deberá desvelar el código de tratamiento de ese paciente concreto a efectos de notificación. Siempre que sea posible, se mantendrá el carácter ciego para el investigador, y para las personas encargadas del análisis e interpretación de los resultados así como de la elaboración de las conclusiones del estudio. En aquellos casos

en que se considere que este sistema de notificación pueda interferir con la validez del estudio (por ejemplo, cuando el parámetro de evaluación principal es la ocurrencia de muerte) podrá acordarse con la AEM un sistema de notificación específico.

Las sospechas de reacciones adversas atribuibles a placebo no estarán sujetas a este sistema de notificación individualizada.

Las notificaciones habrán de dirigirse a la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano por fax si la reacción adversa ocurre en España: (+34 91 596 40 69) o bien por correo postal o entregadas personalmente en la Unidad de Registro y Tasas de la AEM (Paseo del Prado 18-20 – 28014 Madrid) si ocurre fuera de España. Solo se aceptará la lengua española oficial del Estado, para las notificaciones de reacciones adversas que ocurran en España. Para las que ocurran fuera de España se aceptará también el inglés. Se utilizará el formulario de notificación que aparece en el anexo I de esta circular para las notificaciones de sospechas de reacción adversa que ocurran en España. Para las notificaciones de sospechas de reacción adversa que ocurran fuera de España podrá utilizarse el formulario CIOMS I.

Cuando se trate de *medicamentos comercializados utilizados en las condiciones de uso autorizadas* (incluyendo el medicamento control) estas notificaciones se enviarán a la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEM (no a la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano). Si las reacciones adversas ocurren en España se enviarán preferiblemente por fax (+34-91-596 78 91). Solo se aceptarán si están escritas en la lengua española oficial del Estado. Aquellas que ocurran fuera de España se enviarán solo por correo postal o se entregarán personalmente en la Unidad de Registros y Tasas de la AEM (Paseo del Prado, 18-20 - 28071 Madrid). Se aceptarán también si están escritas en inglés. Se utilizará el formulario de notificación que aparece en el anexo I de esta circular para las notificaciones de sospechas de reacción adversa que ocurran en España. Para las notificaciones de sospechas de reacción adversa que ocurran fuera de España podrá utilizarse el formulario CIOMS I.

En caso de discrepancia, **prevalece** lo expresado en la presente Circular sobre lo referido en la Circular 4/2000 de la Agencia respecto a la notificación de sospechas de reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos.

17.b. Notificación expeditiva a los CEIC y a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas

El promotor notificará a los CEIC y a los órganos competentes de las CCAA en cuyo territorio se esté realizando el ensayo (véase relación en anexo A), de forma individual y en el plazo máximo de 15 días, todas las sospechas de reacciones adversas que sean a la vez graves e inesperadas asociadas al producto de investigación y que hayan ocurrido en pacientes seleccionados en sus respectivos ámbitos (es decir, al CEIC aquellas correspondientes a los pacientes seleccionados en su centro o área sanitaria y a las

CCAA aquellas que ocurran en pacientes seleccionados en dichas CCAA). Este plazo máximo será de 7 días cuando se trate de sospechas de reacciones adversas que produzcan la muerte o amenacen la vida.

El promotor notificará cualquier otra información sobre reacciones adversas graves e inesperadas asociadas al medicamento de investigación (que ocurran en España o fuera de España) si así se solicita por los CEIC en el momento de informar el protocolo, cuando así lo dispongan las normativas específicas de las CCAA y, en cualquier caso si la información supone un cambio importante en el perfil de seguridad del producto investigado.

La comunicación de información de seguridad del promotor a los investigadores seguirá lo especificado en las guías ICH de buena práctica clínica.

17.c. Informes de seguridad

Adicionalmente a la notificación expeditiva, los promotores de ensayos clínicos prepararán un informe en el que se evalúe la seguridad del medicamento en investigación teniendo en cuenta toda la información disponible. Dicho informe se presentará a la AEM (Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano), a los órganos competentes de las CCAA correspondientes y a los CEICs que informaron favorablemente el ensayo, anualmente hasta el final del ensayo y siempre que lo soliciten las autoridades sanitarias o los CEICs. En él se incluirá un listado con todas las sospechas de reacciones adversas graves comunicadas dentro y fuera de España, clasificadas por órganos y sistemas siguiendo la clasificación MedDRA, y se hará un informe de evaluación sobre la seguridad del producto para los sujetos del ensayo (cuando se trate de productos comercializados utilizados en las condiciones de uso autorizadas, este listado solo hará referencia a las sospechas de reacciones adversas graves ocurridas en el ensayo clínico en cuestión). También se especificarán, en su caso, las medidas que se han propuesto o que se proponen para minimizar los riesgos encontrados. Finalmente, se justificará de forma explícita la necesidad o no de modificar o renovar el consentimiento informado, así como el manual del investigador. Este informe no sustituirá a la solicitud de modificaciones al protocolo, que seguirá su procedimiento específico.

Sin perjuicio de la periodicidad señalada para los informes de seguridad, el promotor preparará un informe de evaluación *ad hoc* siempre que exista un problema de seguridad relevante. Dicho informe se presentará sin tardanza a la AEM, a los órganos competentes de las CCAA y CEIC concernidos.

El informe de seguridad podrá ser una parte del informe anual y final correspondientes o bien ser preparado de forma independiente. En cualquiera de los casos los informes anuales y finales contendrán de forma tabulada todos los acontecimientos adversos detectados en el ensayo hasta el momento de su elaboración.

Se recomienda que los informes de seguridad, así como los anuales y finales se escriban en español, lengua oficial del estado.

18. PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE TRABAJO

El promotor deberá adjuntar en los protocolos de ensayo clínico *un índice* que recoja todos los Procedimientos Normalizados de Trabajo establecidos con el fin de garantizar el cumplimiento de las Normas de Buena Práctica Clínica. Dicho índice será avalado por la firma del responsable de la Unidad de Garantía de Calidad, cuando exista.

Cuando los promotores del ensayo sean sociedades científicas o los propios investigadores deberán cumplir igualmente las normas de Buena Práctica Clínica. Si no disponen de procedimientos normalizados de trabajo preestablecidos a los que acogerse, deberán describir en el protocolo los procedimientos que se seguirán para el archivo de toda la documentación, manejo de la medicación, notificación de acontecimientos adversos y obtención del consentimiento informado. Deberá describirse además el sistema de monitorización a seguir.

19. TRATAMIENTO COMPARADOR EN UN ENSAYO CLINICO

En general, cuando el tratamiento comparador sea un tratamiento activo, deberá haber demostrado suficientemente su eficacia y seguridad en la indicación propuesta. En cualquier caso, la elección del tratamiento de referencia debe estar adecuadamente justificada en el protocolo, en relación con otros tratamientos alternativos disponibles.

La información mínima necesaria que debe aportarse es:

- En el caso de que el medicamento estuviera autorizado en España para la misma indicación y condiciones de uso, podría ser suficiente la ficha técnica. En caso de estar autorizado en indicaciones o condiciones de uso distintas a la del ensayo, deberían aportar junto a la ficha técnica la información relevante que permita justificar las expectativas de seguridad y eficacia en las condiciones del ensayo.
- En el caso de que el medicamento no sea principio activo de una especialidad farmacéutica registrada en España, se deberá documentar la calidad químico-farmacéutica del mismo y aportar los estudios preclínicos y clínicos necesarios para justificar su eficacia y seguridad en la indicación clínica que se investiga. Estas situaciones excepcionales, deberán ser discutidas previamente con la SGMUH.

20. MEMORIA ANALITICA DE LOS MEDICAMENTOS A UTILIZAR EN EL ENSAYO

Cuando alguno de los medicamentos en investigación, tanto el experimental como el de referencia no esté calificado como PEI ni constituya una especialidad farmacéutica autorizada en España (ej. el medicamento que se investiga no está registrado en España pero contiene un principio activo que forma parte de otras especialidades autorizadas en España), se adjuntará un certificado analítico en el que se describa la forma farmacéutica, la composición cuali y cuantitativa completa y la fecha de caducidad. En este caso, el Director Técnico responsable de las muestras del ensayo avalará la calidad de las mismas, debiendo para ello adoptar las comprobaciones y controles adecuados.

Cuando en el ensayo clínico se modifique la forma farmacéutica o el envasado de una especialidad farmacéutica (por ejemplo, para mantener el doble ciego del estudio) se deberá justificar que las modificaciones realizadas no afectan a la estabilidad ni a la biodisponibilidad de los productos.

21. ETIQUETADO DE LAS MUESTRAS

Para el etiquetado de las muestras de un ensayo clínico debe seguirse lo establecido en el anexo 13 de las Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea. La información de la etiqueta constará en la lengua española oficial del Estado.

22. SUMINISTRO DE LOS TRATAMIENTOS DEL ENSAYO

El artículo 18.1 del RD 561/1993 especifica que las muestras de medicamentos o productos en fase de investigación clínica utilizados en un ensayo clínico deben ser proporcionados gratuitamente por el promotor. Sólo en casos excepcionales contempla otras vías de suministro. En tales casos, la vía de suministro prevista debe constar claramente en el protocolo.

Se entiende que las "muestras de medicamentos" incluyen tanto el tratamiento experimental como el de referencia.

23. IMPORTACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA ENSAYOS CLÍNICOS.

La autorización para la importación de los medicamentos en investigación podrá ser concedida en unidad de acto con la autorización del ensayo clínico y su periodo de validez será el mismo teniendo en cuenta lo siguiente:

1. Medicamentos no hemoderivados ni estupefacientes o psicótopos

1a.- El medicamento procede de un país de la Unión Europea.

No constituye importación y por tanto no requiere autorización previa de la AEM la entrada en territorio nacional de medicamentos procedentes de los Estados Miembros destinados a su utilización en un ensayo clínico autorizado por la AEM.

1b.- El medicamento procede de un tercer país.

Deberá remitirse a la SGMUH de la AEM una solicitud de autorización de importación, con fotocopia de la autorización del ensayo por la AEM (cuando esté disponible) en la que se incluyan los siguientes datos:

- a) Título y Código de protocolo del ensayo clínico y cuando se conozca el nº de protocolo otorgado por la AEM y la fecha de autorización.
- b) Proveedor del medicamento.
- c) Identificación del medicamento (principio activo, nombre comercial si está disponible y composición) y cantidad que se quiere importar.
- d) Aduana de entrada.

2. Medicamentos con algún principio activo o excipiente derivados de sangre humana.

Tanto si la importación procede de un país de la UE como de un tercer país, según se establece en la Legislación específica para estos medicamentos, deberá remitirse a la SGMUH una solicitud, acompañada de fotocopia de la autorización del ensayo cuando esté disponible, en la que se incluyan además de los datos mencionados en 1b, los siguientes:

- a) País origen del plasma a partir del cual se fabrica el medicamento.
- b) País origen del medicamento (donde se ha fabricado)
- c) País de procedencia del medicamento.
- d) Especificación de que el hemoderivado procede de unidades de plasma en las que se haya descartado expresamente la presencia de los siguientes marcadores virales: anticuerpos anti-virus de hepatitis C, antígeno HB_s y anticuerpos anti-virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 y tipo 2 por métodos validados.

3. Medicamentos estupefacientes o psicótropos.

Tanto si la importación procede de un país de la UE como de un tercer país, según se establece en la legislación específica para estos medicamentos, deberá remitirse una solicitud de autorización de importación en la que consten los datos mencionados en 1b acompañada de fotocopia de la autorización del ensayo a:

División de Estupefacientes de la
Subdirección General de Seguridad del Medicamento
Agencia Española del Medicamento.
Paseo del Prado 18-20 28014 MADRID
(Telf.: 915752768)

El promotor deberá llevar un registro de los productos importados.

En todos los casos se cumplirá lo establecido en los puntos 41 a 46 del anexo 13 de las Normas de Correcta Fabricación de medicamentos de la Unión Europea.

24. SEGURO DEL ENSAYO

De acuerdo con el Real Decreto 561/1993, es necesario concertar un seguro que cubra los daños y perjuicios que pudieran resultar para los sujetos participantes en un ensayo clínico siempre que se trate de ensayos clínicos que se realicen con productos en fase de investigación clínica, para el estudio de nuevas indicaciones de medicamentos autorizados o cuando no exista interés terapéutico para los sujetos del ensayo.

El importe mínimo que en concepto de responsabilidad civil estará asegurado será de 180.303,63 € por sujeto, admitiéndose como correcto un sublímite por ensayo y año de 1.803.036,31 €.

En este sentido, conviene recordar que, según el artículo 13.3 del citado RD, en caso de que el seguro suscrito no cubriera enteramente los daños ocurridos, deberían responder solidariamente de ello el promotor del ensayo, el investigador y el Centro.

Por otro lado, el artículo 14.j señala como responsabilidad del promotor la compensación económica en caso de lesión o muerte relacionadas con el ensayo clínico y esto no se restringe a aquellos ensayos clínicos en los que es obligatoria la suscripción del seguro sino que se aplica a cualquier ensayo clínico.



25. INTERVENCIÓN DEL MINISTERIO FISCAL CUANDO LOS SUJETOS DE UN ENSAYO CLÍNICO SEAN MENORES DE EDAD O INCAPACES

De acuerdo con el artículo 12 punto 5 del Real Decreto 561/1993 “En los casos de sujetos menores de edad e incapaces, el consentimiento lo otorgará siempre por escrito su representante legal tras haber recibido y comprendido la información mencionada. Cuando las condiciones del sujeto lo permitan y, en todo caso, cuando el menor tenga 12 o más años, deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo, después de haberle dado toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento. El consentimiento del representante legal y del menor, en su caso, será puesto en conocimiento del Ministerio Fiscal previamente a la realización del ensayo.”

Según se establece en el artículo 16.4c de dicho Real Decreto, debe ser el investigador quien obtenga el consentimiento informado del representante legal y, si procede, del menor o incapaz, antes de su inclusión en el estudio. Por tanto, será él quien firme, en la misma fecha en que sea otorgado, el documento de notificación al Ministerio Fiscal (ANEXO J de esta circular). Dicha documentación se dirigirá al Fiscal Jefe de la Audiencia Provincial donde tenga su domicilio el menor o incapaz (ANEXO K de esta circular), acompañando a una copia del consentimiento otorgado por el representante legal, y si procede, por una copia del consentimiento otorgado por el menor o por el incapaz.

En estos casos debe informarse al representante legal y, cuando proceda, también a los participantes, el hecho de que se va a notificar la participación en el ensayo al Ministerio Fiscal.

En todo caso se respetará lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE de 14 de diciembre de 1999.

Madrid, 23 de abril de 2002

EL DIRECTOR

Fernando García Alonso

ANEXO A NORMATIVA DE LAS CC.AA. y puntos de contacto

ANDALUCIA

Decreto 468/94 de fecha 13-12-1994 por el que se regula la acreditación y funcionamiento de los comités éticos de investigación clínica en Andalucía.

Entidad acreditadora: Secretaría General de Calidad y Eficiencia; Servicio de Desarrollo Profesional e Investigación.

Responsable: Antonio Velázquez Martínez.

Correo electrónico: opfavm@csalud.junta-andalucia.es

ARAGON

Orden 05-12-1995 del Departamento de Sanidad, Bienestar Social y Trabajo, por la que se regula el procedimiento de acreditación de los comités éticos de investigación clínica en la Comunidad Autónoma de Aragón.

Entidad acreditadora: Departamento de Sanidad, Bienestar Social y Trabajo

Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs:

Sección de Ordenación Farmacéutica

Responsable: Marta Doria Charro

Diputación General de Aragón

Departamento de Sanidad, Consumo y Bienestar Social

“Edificio Pignatelli”

Pº Mª Agustín, 36 50004 ZARAGOZA

Tel: 976 714321

Fax: 976 715086

Correo Electrónico: mdoria@aragob.es

ASTURIAS

Resolución 28-11-1994 de la Consejería de Sanidad y Servicios Sociales, por la que se regula la acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica en el ámbito del Principado de Asturias.

Entidad acreditadora: Consejería de Sanidad y Servicios Sociales.

BALEARES

Decreto 132/2000 de fecha 15-09-2000 por el que se crea el Comité Ético de Investigación clínica de las Islas Baleares, de la Consejería de Sanidad y Bienestar Social.

Entidad acreditadora: Consejería de Sanidad y Consumo

Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs:

Página web de la CA de las Illes Balears <http://www.caib.es/sac1.htm>

Correo electrónico del Servicio Balear de la Salud: lgarrido@serbasa.caib.es

CANARIAS

Entidad acreditadora: Dirección del Servicio Canario de Salud
C/Perez de Rozas, nº 5, 4ª planta 38004- Santa Cruz de Tenerife
Tfno:922.475704/475819
Fax: 922.475751

Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs:
Pedro Serrano Aguilar (Jefe del Servicio de Planificación y Evaluación)
Tfno: 922.475714/15
Fax: 922.475751
e-mail: pserrano@gobiernodecanarias.org

CANTABRIA

Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs:
Consejería de Sanidad Consumo y Servicios Sociales
Manuel Ortega Mendi, Jefe de Servicio de Planificación y Ordenación Sanitaria.
C/ Marqués de la Hermita, 8 3ª planta 39009 SANTANDER
Teléfono: 942 208164
Fax: 942 207706

CASTILLA Y LEON

Orden de 11-03-1994 , sobre acreditación de los comités éticos de investigación clínica en la Comunidad de Castilla y León.

Entidad acreditadora: Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad y Bienestar Social.

Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs:
Consejería de Sanidad y Bienestar Social
Avda. de Burgos, nº 5 47071 VALLADOLID
Teléfono: 983 413697
Correo Electrónico: Ordenación.farmacéutica@csbs.jcyl.es
Fax: 983 413745

CASTILLA-LA MANCHA

Orden de 08-06-1994 de la Consejería de Sanidad, de acreditación de los Comités Éticos de investigación clínica.

Entidad acreditadora: Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad.

Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs:

Dirección General de Salud Pública y Participación. Consejería de Sanidad.

Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha

Avda. de Francia, 4 45071 TOLEDO

Persona de contacto: Miguel Angel Maciá Martínez. Jefe de Sección de Farmacovigilancia

Servicio de Epidemiología

Telf: 925 267211

Fax: 925 267158

Correo Electrónico: ve@jccm.es

Página web de la Junta de Comunidades de Castilla la Mancha: www.jccm.es

CATALUÑA

Orden de 26-10-1992 de acreditación de los Comités Éticos de investigación clínica.

Entidad acreditadora: Departament de Sanitat i Seguretat Social.

Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs:

Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Dirección General de Recursos Sanitarios del Departament de Sanitat i Seguretat Social.

C/ Gran Vía 587 3ª planta. 08007 BARCELONA

Fax: 93482 45 27

Personas de contacto:

Sr. Joan Serra Manetas (Subdirector) Telf.: 934824422 jserra@ics.scs.es

Sr. Salvador Cassany Pou Telf: 934824185 scassany@ics.scs.es

<http://www.gencat.es/sanitat>

EXTREMADURA

Orden de 05-05-1998 sobre acreditación de los Comités Éticos de investigación clínica en la Comunidad de Extremadura. DOE nº 56. 19.05.1998

Entidad acreditadora: Dirección General de Planificación, Ordenación y Coordinación Sanitaria de la Consejería de Sanidad y Consumo.

Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs:

Consejería de Sanidad y Consumo

Dirección General de Planificación, Ordenación y Coordinación Sanitaria
Servicio de Ordenación y Asistencia Farmacéutica
C/ Adriano nº 4 - 06800 Mérida.
Servicio de Ordenación y Asistencia Farmacéutica
Jefe de Servicio: Antonio Gallego Torres, tfno: 924-004138.
Técnicos: Estrella Durán, tfno:924-004153
 Maria José Higuero, tfno: 924-004151
 FAX: 924- 004171

GALICIA

Decreto 32/96 de fecha 25.01.1996 por el que se regula la realización de ensayos clínicos en la Comunidad Autónoma de Galicia.

Orden 11-07-1996 de la Consellería de Sanidad y Servicios Sociales, por la que se crea el Comité Etico de Investigación Clínica de Galicia.

Entidad acreditadora: Consellería de Sanidad y Servicios Sociales a propuesta de la Dirección Xeral do Servicio Galego de Saúde competente en atención especializada.

Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs:

Comité Etico de Investigación Clínica de Galicia.

División de Farmacia e Productos Sanitarios

Servicio Galego de Saúde

Edificio Administrativo S. Lázaro, s/n

Santiago de Compostela 15781 A CORUÑA

Tel: 981 546425

Fax: 981 541804

Correo Electrónico: ceic@xunta.es

Web: www.sergas.es

MADRID

Decreto 39/94 de fecha 28-04-1994 de Consejo de Gobierno, por el que se regulan las competencias de la Comunidad de Madrid en materia de ensayos clínicos con medicamentos.

Entidad acreditadora: Dirección General de Salud de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs:

Servicio de Regulación Sanitaria

C/ O`Donell, 50 1ª planta

28009 MADRID

Tel: 91 5867133

Fax: 91 5867162

Correo electrónico: ensayos.clinicos@comadrid.es

Web: http://www.comadrid.es/web_ensayos_clinicos/ceic

MURCIA

Decreto 58/98 de fecha 08-10-1998 por el que se regulan los Comités Éticos de investigación clínica en la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia.

Entidad acreditadora: Consejería de Sanidad y Consumo.

Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs:

Dirección General de Planificación y Ordenación Sanitaria

Servicio de Farmacia y Productos Sanitarios

Técnico Responsable: Isabel Alarcón

C/ Ronda de Levante, 11

30008 MURCIA

Tel.: 968 362658 – 368933

Fax: 968 201614 – 365107

Correo Electrónico: Isabel.Alarcón@carm.es

NAVARRA

Decreto Foral 308/1993 de 4 de octubre que crea el Comité Ético de investigación clínica en la Comunidad Foral de Navarra.

Decreto Foral 252/1996 de 24 de junio por el que se modifica la composición del Comité Ético de investigación clínica de la Comunidad Foral de Navarra.

Entidad acreditadora: Departamento de Salud.

Contacto en la Comunidad Autónoma:

1. En la entidad acreditadora.

Servicio de Asistencia Sanitaria

Sección de Inspección de Centros y Actividades Sanitarias.

Actividades Sanitarias.

Responsable: Eugenio Izu Belloso

C/ Amaya, 2 A

Tel.: 948 423509

FAX: 948 421444

Correo electrónico: eizubell@cfnavarra

2. En el Comité Ético de Investigación Clínica en Navarra

Centro de Investigación Biomédica

Recinto Hospital de Navarra

C/ Irunlarrea, 3 31008 PAMPLONA

Tel: 948 422186 Fax: 948 422200

Secretaria del Comité: Olga Díaz de Rada Parda

Correo Electrónico: seccion.investigacion@cfnavarra.es

Web: <http://www.cfnavarra.es/salud/docencia.investigacion>

PAIS VASCO

Orden de 28-09-1994 del Consejero de Sanidad, de acreditación de los Comités Éticos de investigación clínica en la Comunidad Autónoma del País Vasco.

Entidad acreditadora: Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco.

Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs:

Dirección de Ordenación Sanitaria

Responsable: D. Vicente Jasa Ardanaz

C/ Donostia-San Sebastián, nº 1 01010 Vitoria-Gasteiz

Teléfono: 945 019231

Fax: 945 019280

Correo Electrónico: acredi-san@ej-gv.es

LA RIOJA

Decreto 10/1995 de 2 de marzo por el que se crea el Comité Ético de Investigación Clínica de La Rioja.

Entidad acreditadora: Consejería de Salud, Consumo y Bienestar Social.

Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs:

D. Ignacio Torroba Terroba

Jefe de Servicio de Farmacia del Hospital de La Rioja

Tel.: 941 291442

Fax: 941 291187

COMUNIDAD VALENCIANA

Orden 94/5127 de 6 de julio de 1994 de la Conselleria de Sanidad y Consumo de la Comunidad Valenciana por la que se regulan las competencias de la Comunidad Valenciana en materia de ensayos clínicos con medicamentos.

Circular 1/1999 de 25 de mayo sobre regulación de los procedimientos de funcionamiento de los Comités Éticos de investigación clínica de la Comunidad Valenciana.

Entidad acreditadora en esta norma: Conselleria de Sanidad y Consumo.

Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs:

José F. Horga.

Responsable del Programa de Ensayos clínicos de la Comunidad Valenciana.

Unidad de Farmacología Clínica

Hospital General Universitario de Alicante

C/Maestro Alonso, 109

03010 Alicante

Tfno: 96 593 8226 y 96 593 7825

FAX: 96 593 8226

Correo electrónico: horga_jos@gva.es

Anexo B SOLICITUD RELACIONADA CON UN PRODUCTO EN FASE DE INVESTIGACION CLINICA (PEI)

Don/Doña

.....
(nombre y apellidos del solicitante)¹

en calidad de
(relación con el promotor)

EXPONE:

Que desea promover la realización de ensayos clínicos en España con el producto

.....
(DOE o en su defecto DCI, nombre propuesto, etc.)

en la indicación

²
.....

utilizando las siguientes vías de administración

²
.....

Que se compromete a que el plan de investigación se realice tal y como se ha planteado en la documentación que se adjunta, siguiendo en todo caso la normativa legal aplicable para los ensayos clínicos en España y que asume la veracidad de los datos incluidos en la documentación presentada.

Por lo expuesto,

SOLICITA (marcar una sola opción):

Y Autorización de la calificación de PEI

Y Renovación del PEI N°

Y Actualización de la documentación del PEI N°

Y Modificación del PEI N°

Y Anulación del PEI N°

Para lo cual adjunta la siguiente documentación:

¹ Cuando la solicitud no está firmada por el promotor sino por un representante del mismo, se deberá aportar el documento que acredite el nombramiento de representante firmado por el promotor.

² En caso de modificación de PEI, indicar únicamente las nuevas indicaciones y/o vías de administración que se solicitan

1. EXPEDIENTE

- Y Resumen
- Y Documentación química, farmacéutica y biológica
- Y Documentación toxicológica y farmacológica
- Y Documentación clínica

2. PLAN DE INVESTIGACION CLINICA

- Y Descripción global del plan de investigación
- Y Resumen de los ensayos a realizar en España
- Y Resultados del plan de investigación realizado³

3. SE PRESENTA SIMULTANEAMENTE SOLICITUD DE AUTORIZACION DE ENSAYO CLINICO

- Y SI N° de ensayos.....
- Y NO

Y cumplimenta los siguientes datos:

1.1 Identificación del promotor

Nombre

 ...
 Dirección

 Teléfono..... fax.....
 e-mail

1.2 Identificación del co-promotor (cuando exista)

Nombre

 ...
 Dirección

 Teléfono..... fax.....
 e-mail

³ En caso de renovación de PEI

1.3 Dirección a la que debe ir dirigida la documentación oficial

Persona de contacto

Teléfono..... fax.....

e-mail

1.4 Código de laboratorio de la Agencia Española del Medicamento, si lo tiene

1.5 Nombre, dirección, teléfono, telefax, e-mail del representante legalmente autorizado en España (cuando proceda)

2. ¿Su compañía ha presentado en la Agencia Española del Medicamento alguna otra documentación relacionada con el medicamento al que se refiere esta solicitud?

Y SI

Y NO

En caso de respuesta afirmativa, identifique la documentación (PEI, Registro, Ensayo Clínico), la situación en que se encuentran (Autorizado, Denegado, en trámite, anulado, terminado, etc.) y la fecha a la que se refieren.

PEI/Reg/Ensayo	Nº de la AEM o Código	Situación y fecha

3.1 Nombre del medicamento (nombre comercial o equivalente)

3.2 DOE o en su defecto DCI o nombre propuesto para cada principio activo

3.3 Otros nombres disponibles (Código del fabricante, sinónimos, etc.) para cada principio activo

3.4 Forma farmacéutica (término estandar de Farmacopea Europea)

3.5 Composición cualitativa y cuantitativa

.....
.....
.....
.....
.....
.....

3.6 Tipo de producto

Y Químico

Y Biológico

Y Biotecnológico

Radiofármaco Y Si Y No

Terapia Génica Y Si Y No

Contiene un organismo genéticamente modificado Y Si Y No

Terapia Celular Y Si Y No

4. Indicación(es) que se investigarán y vías de administración propuestas

.....
.....
.....
.....

5. Rango de dosificación y duración máxima del tratamiento

.....
.....

6. Tipo de envase, caducidad y condiciones de almacenamiento

.....
.....

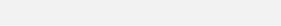
7. Fabricante(s) del principio activo

Nombre:

.....

Lugares de fabricación:

.....



8. Fabricante(s) del producto terminado

Nombre:
.....

Lugares de fabricación:
.....

9. Importador(es)

.....

Firmado:

En....., a de de

ILMO/A. SR/A. DIRECTOR/A DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO

Anexo C SOLICITUD DE ENSAYO CLINICO CON MEDICAMENTOS

Don/Doña (nombre y apellidos del solicitante)¹.....
.....en calidad de.....
(relación con el promotor)

EXPONE:

Que desea llevar a cabo el estudio.....
.....
(título, código de protocolo y fecha de la versión).....
.....

Que el ensayo clínico será realizado en el Servicio de
.....del Hospital/Centro.....
.....
por.....(nombre y apellidos).....que
trabaja en el Area (Servicio).....como investigador
principal.

Que el estudio se realizará tal y como se ha planteado respetando la normativa legal aplicable para los ensayos clínicos que se realicen en España y siguiendo las normas éticas internacionalmente aceptadas (Helsinki/Tokio y otras)

Por lo expuesto

SOLICITA:

Le sea autorizada la realización de este ensayo cuyas características son las que se indican en la hoja resumen del ensayo y en el protocolo y que a tenor de los medicamentos que se investigan son:

- Y Primer ensayo clínico con un PEI
- Y Ensayo clínico posterior al primero autorizado con un PEI (indicar número de PEI)
- Y Primer ensayo clínico referente a una modificación de PEI en trámite (indicar número de PEI)
- Y Ensayo clínico con una especialidad farmacéutica en una nueva indicación (respecto a las autorizadas en la Ficha Técnica)
- Y Ensayo clínico con una especialidad farmacéutica en nuevas condiciones de uso (nuevas poblaciones, nuevas pautas posológicas, nuevas vías de administración, etc.)

¹ Cuando la solicitud no está firmada por el promotor sino por un representante del mismo, se deberá aportar el documento que acredite el nombramiento de representante firmado por el promotor



- Y Ensayo clínico con una especialidad farmacéutica en las condiciones de uso autorizadas.
- Y Ensayo de bioequivalencia con genéricos.
- Y Otros (especificar):

para lo cual se adjunta la siguiente documentación

- Y Protocolo (según anexo 1 del Real Decreto 561/93).
- Y Compromiso del investigador
- Y Informe del CEIC sobre la realización del ensayo
- Y Conformidad del Director del Centro
- Y Hoja resumen del ensayo
- Y Comprobante del pago de tasas

Firmado

El promotor

Don/Doña

.....

El investigador principal

Don/Doña

.....

En..... a de de

ILMO/A SR/A DIRECTOR/A DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO

ANEXO D COMPROMISO DEL INVESTIGADOR

Don/Doña
Hace constar:

Que conoce y acepta participar como investigador principal en el ensayo clínico titulado.....
.....
..... código de protocolo y fecha de la versión.....

Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica y por la Agencia Española del Medicamento.

Que respetará las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.

Que dicho ensayo se llevará a cabo contando con la colaboración de.....
..... como investigadores colaboradores.

En..... a..... de de

Firmado:

Don/Doña.....
Investigador principal

Firmado: Firmas de los investigadores colaboradores (cuando proceda)

Don/Doña.....

ANEXO E INFORME DEL COMITÉ ETICO DE INVESTIGACION CLINICA

Don/Doña
Secretario del Comité Etico de Investigación Clínica de.....
.....

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor
para que se realice el ensayo clínico titulado
.....
.....
.....
código de protocolo y fecha de la versión.....
con los medicamentos.....

y que considera que:
Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
Son adecuados el procedimiento para obtener el consentimiento informado, y el modo de reclutamiento previsto, así como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
Y que este Comité acepta que dicho ensayo clínico sea realizado en el Centropor.....
.....como investigador principal.

Lo que firmo en a..... de..... de

Firmado:

Don/Doña

ANEXO F CONFORMIDAD DE LA DIRECCION DEL CENTRO

Don/Doña..... Director del Hospital/Centro.....
y vista la autorización del Comité Etico de Investigación Clínica,

CERTIFICA

Que conoce la propuesta realizada por el promotor.....
para que sea realizado en este Centro el ensayo clínico, titulado
.....
..... código de
protocolo y versión
con los medicamentos
y que será realizado por.....
como investigador principal.

Que está de acuerdo con el contrato firmado entre el Centro y el promotor en el que se especifican todos los aspectos económicos de este ensayo clínico.

Que acepta la realización de dicho ensayo clínico en este Centro.

Lo que firma en a..... de..... de

Firmado:

Don/Doña

ANEXO G HOJA RESUMEN DEL ENSAYO CLINICO

Identificación del ensayo

Título:

Código:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

(asignado libremente por el solicitante, p.ej. ITH/234-7568-ES)

Fecha versión:
(dd/mm/aaaa)

		/			/								
--	--	---	--	--	---	--	--	--	--	--	--	--	--

Identificación del promotor

Nombre:

Domicilio social:

Fax:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Teléfono:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

e-mail:

Tipo de promotor:

- Compañía farmacéutica
- Sociedad científica
- Investigador particular
- Otros:



En caso de que exista un Representante

Nombre del Representante:

Domicilio social :

Fax:

Teléfono:

e-mail:

En caso de que exista una segunda entidad a efectos de notificaciones (p. ej. una CRO)

Nombre de la persona o entidad responsable a efectos de notificaciones:

Domicilio social :

Fax:

Teléfono:

e-mail:

En caso de que exista un copromotor:

**Nombre del co-
promotor:**

Domicilio social :

Fax:

Teléfono:

e-mail:

Importador de los medicamentos para el ensayo

Nombre:

Domicilio social :

Centro del que se adjunta la documentación necesaria para iniciar el ensayo

(debe haber al menos uno con la solicitud)

Nombre del centro en que se realiza el Ensayo Clínico:
Provincia en la que se encuentra el Centro:
Comité Ético de Investigación Clínica:
Nombre del investigador y area de trabajo (Servicio):

Tipo de centro:

- Hospital
 Centro de Atención Primaria
 Centro de Fase I
 Otros:

Identificación del medicamento/s en investigación

Nombre comercial o equivalente

DOE o en su defecto DCI, o nombre propuesto para cada principio activo

Otros nombres disponibles (ej. código de laboratorio, sinónimos, etc.) para cada principio activo

Grupo terapéutico (clasificación ATC):

Forma Farmacéutica:

Laboratorio fabricante:

Tipo de producto

Y Entidad Química

Y Entidad Biológica

Y Entidad Biotecnológica (Anexo A Reglamento CEE 2309/93)

Radiofármaco

Y Si

Y No

Terapia Génica

Y Si

Y No

Contiene algún organismo modificado genéticamente

Y Si

Y No

Terapia Celular

Y Si

Y No

(indicar estos datos para cada uno de los medicamentos en investigación)

Descripción del ensayo

Duración prevista del Ensayo clínico (en meses):

Fase del Ensayo Clínico:

- Fase I
- Fase II
- Fase III
- Fase IV.I
- Fase IV.II
- Fase IV.III
- Fase IV.IV

Todos los ensayos clínicos en los que los medicamentos en investigación están autorizados en España al solicitar la autorización del ensayo corresponden a alguna fase IV.

Tipo de ensayo:

- Unicéntrico
- Multicéntrico Nacional
- Multicéntrico Internacional

Objetivo Principal del EC: (marcar 2 como máximo)

- Eficacia
- Farmacocinética/Farmacodinamia
- Bioequivalencia
- Búsqueda de dosis
- Seguridad
- Farmacoeconomía

Indicación

- Terapéutica (especificar)
- Profiláctica (especificar)
- Diagnóstico (especificar)
- Sin interés terapéutico

Edad de los participantes:

- Niños
- Adultos
- Ancianos

Sexo de los participantes:

- Hombres
- Mujeres

Tamaño de la muestra (nº total de sujetos del ensayo):

Diseño del Ensayo clínico:

- Paralelo
- Cruzado
- No controlado
- Otros (especificar):

Tipo de Control:

- Placebo
- Tratamiento de Referencia (especificar principio activo):
- Sin tratamiento
- Otros:

Control del Sesgo de Observación:

- Simple Ciego
- Doble Ciego
- No Ciego
- Evaluación ciega por terceros

Variable Principal de evaluación:

Anexo H MODIFICACION DE ENSAYO CLINICO AUTORIZADO CON MEDICAMENTOS

D.....
(nombre y apellidos del solicitante)¹
en calidad de
(relación con el promotor)

EXPONE:

Que desea llevar a cabo la modificación identificada como.....
del ensayo clínico titulado.....
..... nº de protocolo de la AEM

Dicha modificación consiste en.....
.....
.....
y tiene como justificación que.....
.....
.....
.....

SOLICITA:

Acepte la notificación/le sea concedida la autorización² de la modificación anteriormente mencionada, para lo cual adjunta la siguiente documentación:

- Y Resumen del protocolo identificando los cambios realizados en la versión autorizada
- Y Aprobación por el CEIC³
- Y Hoja resumen modificada (cuando cambien datos respecto a la original)

Fecha y firma del promotor

Fecha y firma del investigador
Principal

ILMO/A SR/A DIRECTOR/A DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO

1. Cuando la solicitud no está firmada por el promotor sino por un representante del mismo, se deberá aportar el documento que acredite el nombramiento de representante firmado por el promotor

2. Indíquese lo que proceda

3. En caso de modificación relevante



ANEXO I NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA

NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA PARA MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN	CODIGO DE PROTOCOLO (promotor)	Nº NOTIFICACION (Promotor)
	PACIENTE Nº	Nº NOTIFICACION

I. INFORMACION SOBRE LA REACCIÓN ADVERSA

1a. PAIS	2. FECHA DE NACIMIENTO			2a. EDAD	3. SEXO	3a. PESO	3b. TALLA	4-6. FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN			
	DÍA	MES	AÑO		<input type="checkbox"/> HOMBRE				DÍA	MES	AÑO
									<input type="checkbox"/> MUJER		
7. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA (Incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio, y la fecha de finalización, si procede).								8-13b. CRITERIOS DE GRAVEDAD/ DESENLACE			
								<input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO <input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO <input type="checkbox"/> HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> PROLONGACIÓN HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA <input type="checkbox"/> RA CLINICAMENTE RELEVANTE <input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DE LA REACCIÓN ADVERSA <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN			

II. INFORMACION DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

14. MEDICAMENTO SOSPECHOSO	15. DOSIS DIARIA	16. VIA	17. ENFERMEDAD EN ESTUDIO	18. FECHAS DE INICIO	FINAL	19. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
20. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		20a. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL REDUCIR LA DOSIS? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		21. ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		

III. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLÍNICA

22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (Márquese con un asterisco el o los medicamentos sospechosos)	22a. DOSIS DIARIA	22b. VÍA	22c. FECHAS DE INICIO	FINAL	22d. MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN
23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (ej. diagnósticos, alergias, embarazos, etc.)					

IV. INFORMACION SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR

24a. NOMBRE Y DIRECCION DEL PROMOTOR		24b. NOMBRE Y DIRECCION DEL INVESTIGADOR	
24c. CODIGO DE LABORATORIO (Nº AEM)	25a. TIPO DE INFORME YINICIAL YSEGUIMIENTO	24c. TECNICO DEL PROMOTOR QUE INFORMA NOMBRE: TELEFONO: FIRMA:	
24e. FECHA DEL INFORME	24f. FECHA DE ENTRADA AEM	25b. SE ADJUNTA INFORME COMPLEMENTARIO	

INSTRUCCIONES GENERALES

1. Este formulario se utilizará solamente para comunicar las sospechas de reacciones adversas (RA) graves e inesperadas que ocurran con medicamentos en investigación. Se considera medicamento en investigación tanto el producto específicamente investigado como el control.
2. Las sospechas de reacciones adversas mortales o que entrañen riesgo vital (aquellas que de no haber mediado una intervención terapéutica inmediata hubieran supuesto la muerte del paciente) se comunicarán en el plazo máximo de 7 días naturales; si no se dispusiera de toda la información, ésta podrá completarse en el plazo adicional de 8 días. Las demás sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas se comunicarán en el plazo máximo de 15 días.
3. Cuando el espacio disponible sea insuficiente, se añadirá una hoja de información adicional, correctamente identificada con el nombre del promotor y el número asignado a la notificación. En esta información adicional podrá hacerse constar la evaluación de la causalidad realizada por el técnico que informa.

INSTRUCCIONES ESPECÍFICAS

- Ø. El código de protocolo es el asignado por el promotor para identificar el ensayo. El número de notificación del promotor es el que éste utiliza para su archivo. Cuando se trate de información de seguimiento se utilizará el mismo número o bien, si se modifica, se indicará el número de la notificación inicial. Se dejará sin rellenar el espacio “Nº de notificación” que aparece sombreado.
2. La edad se pondrá en años, meses, semanas o días según convenga, pero siempre indicándolo. Si no se conoce con precisión la edad debe referirse, al menos, el grupo de edad al que pertenece (p.ej.: lactante, niño, adolescente, adulto, anciano).
7. Se describirá la reacción adversa en forma completa, indicando la fecha de finalización de la misma e incluyendo los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de laboratorio que se consideren de interés. A esta notificación podrán acompañarse cuantos informes se estimen convenientes para la adecuada interpretación del cuadro clínico sospechoso de ser una reacción adversa.
- 8-13. Las categorías no son mutuamente excluyentes. La asistencia en un Servicio de Urgencias de un Hospital inferior a 24 horas, no se considerará hospitalización.
14. Los medicamentos en investigación se identificarán a ser posible por su nombre genérico (DOE o DCI), indicando cuando esté disponible el nombre comercial, o en su defecto, por el nombre propuesto o código de laboratorio para el producto.
15. En caso de que la administración no sea diaria se intentará describirla con alguna de las siguientes posibilidades: cíclica, semanal, mensual, anual o número de veces que se ha utilizado (poniendo en este caso la dosis de cada toma, no la total).
17. Se hará constar el proceso patológico del paciente al que va destinado el producto en investigación, o bien “voluntario sano” en caso de tratarse de tal.
19. Se hará constar la duración del tratamiento hasta el inicio de la reacción adversa.
22. Se indicará explícitamente si no se han tomado fármacos concomitantes. En el caso de considerar sospechoso alguno o algunos de los fármacos concomitantes se marcarán con un asterisco (p.ej.: * AMOXICILINA). Se excluirán los medicamentos utilizados para tratar la reacción adversa.

ANEXO J DOCUMENTO DE NOTIFICACION AL MINISTERIO FISCAL

En cumplimiento de lo establecido en el artículo 12, apartado 5 del Real Decreto 561/1993, de 16 de abril (B.O.E. 13.5.93), por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos:

*“En los casos de sujetos menores de edad e incapaces, el consentimiento lo otorgará siempre por escrito su representante legal (anexo 6 apartado 4), tras haber recibido y comprendido la información mencionada. Cuando las condiciones del sujeto lo permitan y, en todo caso, cuando el menor tenga 12 o más años, deberá prestar además su consentimiento (anexo 6 apartado 2) para participar en el ensayo, después de haberle dado toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento. El consentimiento del representante legal y del menor, en su caso, **será puesto en conocimiento del Ministerio Fiscal previamente a la realización del ensayo.**”*

Le informamos que en (Hospital o Centro)

.....
 se está realizando el ensayo clínico N° de protocolo
 autorizado por la Agencia Española del Medicamento, en el cual se ha
 incluido a D.
 menor de edad o incapaz, y remitimos a ese Ministerio Fiscal copia de
 los siguientes documentos:

- Y Consentimiento otorgado por el representante legal del menor o incapaz (anexo 6 apartado 4 del Real Decreto 561/1993).
- Y Consentimiento otorgado por el menor de edad cuando tenga 12 o más años (anexo 6 apartado 2).
- Y Consentimiento otorgado por el incapaz o por el menor de 12 años en caso de que su capacidad de entendimiento lo permita (anexo 6 apartado 2).

FECHA

FIRMA DEL INVESTIGADOR D/Dña.....

ILMO. SR. FISCAL-JEFE DE LA AUDIENCIA PROVINCIAL DE

ANEXO K DIRECCIONES DE LAS AUDIENCIAS PROVINCIALES

La documentación se remitirá a :

Ilmo. Sr. Fiscal Jefe
Audiencia Provincial de (la provincia que corresponda).

En las siguientes provincias se añadirá además la dirección concreta como sigue:

C/ Ferraz, 41
28008 Madrid

Pau Claris 158-160
08071 Barcelona

Pza. de Alfonso el Magnánimo, glorieta
Palacio de Justicia
46071 Valencia

Prado de San Sebastián, s/n
41071 Sevilla

Coso, 1
50071 Zaragoza