



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

**Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de
ensayos clínicos con medicamentos de uso humano a
partir del 1 de mayo de 2004**

(versión nº 3, septiembre de 2005)

CORREO ELECTRÓNICO

sdaem@aged.es

C/ Alcalá, 56
28071 MADRID
TEL: 91 822 50
28
FAX: 91 822 50
10

INDICE

1.	Introducción	4
2.	Identificación de un ensayo clínico	5
3.	Promotor de un ensayo clínico	6
4.	Representante legal	6
5.	Solicitante de un ensayo clínico	6
6.	Envío de documentos relacionados con un ensayo clínico a la AEMPS	6
7.	Solicitud de autorización de ensayo clínico con medicamentos dirigida a la AEMPS	7
7.1.	Ensayos clínicos con medicamentos en los que se utilice además un producto sanitario ..	14
7.2.	Ensayos clínicos con Organismos Modificados Genéticamente	14
8.	El Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica	15
9.	Solicitud de autorización de ensayo clínico con medicamentos dirigida al CEIC	15
10.	Modificaciones a un ensayo clínico solicitadas durante el proceso de evaluación por la AEMPS o por el CEIC	17
11.	Procedimiento de autorización de un ensayo clínico	18
12.	Solicitud de autorización de modificaciones relevantes en un ensayo clínico autorizado	19
13.	Procedimiento de autorización por la AEMPS de una modificación relevante en un ensayo clínico autorizado	20
14.	Modificaciones NO RELEVANTES en un ensayo clínico	20
15.	Obtención del dictamen único en la evaluación de nuevos protocolos o modificaciones relevantes de ensayos clínicos multicéntricos por los CEICs	21
16.	Notificación de la interrupción o finalización del ensayo clínico	21
17.	Modificaciones relevantes a ensayos clínicos autorizados según el RD 223/2004 cuando el dictamen inicial del ensayo por el CEIC se hubiera otorgado según el RD 561/93	21
18.	Puntos de contacto referentes a ensayos clínicos en las Comunidades Autónomas	21
19.	Comités Éticos de Investigación Clínica acreditados en España	22
20.	¿Qué es EudraCT?	22
21.	Ensayos clínicos en población pediátrica	24
22.	Notificación expeditiva de reacciones adversas graves e inesperadas en un EC	24
23.	Notificación expeditiva de RAGI en un EC a la AEMPS	25
23.1.	Notificación de RAGI ocurridas fuera de España	25
23.2.	Notificación de RAGI ocurridas en España	26
23. 2.1.	RAGI asociadas a medicamentos en investigación no autorizados en España y RAGI asociadas a medicamentos en investigación autorizados en España utilizados en indicaciones no autorizadas	26
23. 2.2.	RAGI asociadas a medicamentos en investigación autorizados en España utilizados en las indicaciones autorizadas	26
24.	Notificación expeditiva de reacciones adversas graves e inesperadas en un EC a los CEIC y CCAA	27
	Anexo A Información que debe incluirse como mínimo en la carta de acompañamiento	28

Anexo B Documento de firma del protocolo por el investigador principal	29
Anexo C Direcciones de las Audiencias provinciales donde se encuentra el Ministerio Fiscal...	30
Anexo D Formulario de notificación de reacción adversa grave e inesperada ocurrida en España	31
Anexo 1A Solicitud de autorización de un ensayo clínico a la AEMPS y de dictamen por los CEIC.....	32
Anexo 1B Solicitud de calificación de producto en fase de investigación clínica (PEI)	33
Anexo 1C Formulario de notificación de modificaciones de ensayo clínico.....	34
Anexo 1D Formulario de declaración de final de ensayo clínico	35
Anexo 2 Criterios y procedimientos para la obtención del dictamen único en la evaluación de protocolos de ensayos clínicos multicéntricos por los CEIC	36
Anexo 3 Puntos de contacto en las CCAA referentes a ensayos clínicos	37
Anexo 4 CEIC acreditados en España.....	38

1. Introducción

El Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos es de aplicación desde el 1 de mayo de 2004 para todos los ensayos clínicos para los que se haya solicitado la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o el dictamen de los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEICs) desde dicha fecha. El caso de aquellos ensayos clínicos autorizados por la AEMPS según el RD 223/2004, en los que se consideró aceptable la no aplicación del dictamen único en la evaluación inicial del protocolo por el CEIC por haber sido tramitado dicho dictamen con anterioridad al 1 de mayo de 2004, se considera en el apartado 17.

Algunos de los artículos de este nuevo Real Decreto remiten a las “Instrucciones para la realización de ensayos clínicos” o a las directrices de la Comisión Europea, que incluyen las guías detalladas sobre el formato de solicitud y documentación referente a las solicitudes de autorización de ensayos clínicos por las autoridades competentes y de dictamen sobre ensayos clínicos con medicamentos dirigidas a un comité ético, y la guía detallada sobre la recogida, verificación y presentación de las notificaciones de reacciones adversas ocurridas en ensayos clínicos con medicamentos de uso humano. Todas ellas se pueden consultar en la web www.agemed.es en el vínculo “Investigación Clínica”, y allí en “Ensayos clínicos con medicamentos de uso humano” seleccionando “Normativa europea”. Aunque estas directrices deberán ser publicadas por el Ministerio de Sanidad mediante una orden ministerial para incorporarlas al ordenamiento jurídico nacional, su aplicación es efectiva desde el 1 de mayo de 2004.

Este documento aclara la forma de proceder, mientras no estén disponibles las instrucciones anteriormente mencionadas y se irá actualizando cuando se considere necesario.

En los ensayos clínicos autorizados de conformidad con el Real Decreto 561/93 sigue siendo de aplicación dicho Real Decreto. Sin embargo, se requiere que el formato de la documentación a presentar se ajuste a lo previsto en la normativa vigente, sin ser necesario el nº EudraCT. Por ello, en el apartado 12 se indica la documentación a presentar en caso de solicitudes de modificaciones, en el 15 se indica como notificar una interrupción o finalización del ensayo y en el 22 a 24 se especifica el procedimiento de notificación expeditiva de reacciones adversas graves e inesperadas.

Los cambios más importantes introducidos respecto a la versión de julio de 2004 anteriormente disponible se refieren a los siguientes aspectos:

1. Se añade un índice y los apartados 6, 7.1, 7.2, 8, 10, 11, 13, 14, 21, 22 y 23.
2. Respecto a la documentación del ensayo:
 - Se describe su contenido en mayor detalle y se da una referencia más precisa a la normativa europea que la sustenta.
 - Se recomienda que la copia en papel del formulario de solicitud se imprima en español desde la web EudraCT. Se especifica que el fichero XML. debe contener exactamente la misma

información que el formulario de solicitud en papel, aclarando que en el formulario dirigido a la AEMPS el título y la indicación o enfermedad investigada expresada como texto deberán constar en español, aunque se recomienda la inclusión de una traducción del título al inglés.

- Se incluye un encabezamiento estándar para la carta de acompañamiento que debe acompañar toda documentación de un ensayo clínico con medicamentos dirigida a la AEMPS.
 - Se especifica la documentación a presentar en el caso de ensayos clínicos con medicamentos en los que se utilice algún producto sanitario.
 - Se aclara que la AEMPS debe disponer del dictamen del CEIC y la conformidad de la dirección del centro antes del día final del calendario de evaluación, y por ello se recomienda que la solicitud de dictamen al CEIC y la solicitud de la evaluación del contrato por la dirección del centro se realicen al menos dos semanas antes que la solicitud de autorización a la AEMPS.
3. El apartado 8 proporciona una referencia sobre la actividad actual del Centro Coordinador de CEICs y su dirección de contacto.
 4. En el apartado 12 referente a las modificaciones relevantes se indica cuando debe presentarse copia de la solicitud de modificación relevante a la AEMPS o al CEIC a efectos únicamente de información cuando dicha modificación no requiere su evaluación. También se indica cuando una modificación que afecta al periodo de estabilidad de un medicamento en investigación debe considerarse relevante.
 5. Respecto a los ensayos clínicos autorizados por la AEMPS de acuerdo con el RD 223/2004 en los cuales no fue aplicable el dictamen único en la revisión inicial del protocolo por haberse presentado la solicitud a los CEIC antes del 1 de mayo de 2004, en el apartado 17 se aclara el procedimiento para obtener el dictamen único en las modificaciones relevantes solicitadas desde el 1 de junio de 2005.
 6. Se explica cual es el procedimiento que se sigue en la autorización de nuevos ensayos clínicos y en el caso de modificaciones relevantes, en los apartados 11 y 13 respectivamente.
 7. Se aclara quien debe firmar el documento de consentimiento informado cuando participa un menor, y como hacer la notificación al Ministerio Fiscal en estos ensayos, en el apartado 21.
 8. Se aclara el procedimiento de notificación de sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas en los apartados 22 a 24.

Cualquier sugerencia en relación con el contenido de este documento, así como cualquier duda referente a ensayos clínicos con medicamentos pueden dirigirla a accaem@agemed.es

Cualquier duda referente a como rellenar el formulario de solicitud en formato electrónico o a la obtención del fichero XML en la web EudraCT pueden dirigirla a bdatosec@agemed.es

2. Identificación de un ensayo clínico

Cada ensayo clínico se deberá identificar mediante dos códigos invariables que figurarán en toda la documentación del ensayo: el código de protocolo del promotor y el número EudraCT.

Código de protocolo del promotor: Código asignado por el promotor al ensayo. Será alfanumérico con una extensión mínima de 5 y máxima de 35 caracteres, en el que no se tendrán en cuenta las

mayúsculas. Podrá incluir cualquier carácter del alfabeto internacional, excepto espacios en blanco. No incluirá la fecha o número de versión.

Número EudraCT: Con el fin de proporcionar una identificación única para los ensayos clínicos en los que participe al menos un centro ubicado en la Comunidad europea, cada ensayo deberá identificarse por un número único - el número EudraCT-, que deberá constar en todas las solicitudes de ensayo clínico que se presenten en algún Estado Miembro y se utilizará como elemento para identificar el ensayo en la documentación correspondiente (ej. en las notificaciones de reacciones adversas graves e inesperadas). El número EudraCT se otorgará de forma centralizada en <http://eudract.emea.eu.int/> siguiendo los pasos indicados en el apartado 20 de este documento.

3. Promotor de un ensayo clínico

El promotor es la persona física o jurídica responsable de la realización del ensayo clínico en España tal como establece el Real Decreto 223/2004. Por tanto, a los efectos de la solicitud de autorización de ensayo clínico ante la AEMPS el promotor debe ser único, y es **imprescindible que conste el promotor indicado en el protocolo en todos los documentos referentes al ensayo clínico.**

4. Representante legal

El promotor o su representante legal habrá de estar establecido en uno de los Estados Miembros de la Unión Europea.

El apartado “representante legal” del formulario de solicitud deberá rellenarse cuando el promotor del ensayo esté ubicado en un tercer país fuera de la Unión Europea.

5. Solicitante de un ensayo clínico

Toda solicitud de autorización de ensayo clínico presentada a la AEMPS así como toda solicitud de dictamen sobre un ensayo clínico presentada a un CEIC debe estar firmada por el promotor o por una persona o entidad autorizada por el mismo que constará en el apartado “solicitante” del formulario de solicitud. Cuando la solicitud no sea firmada por el promotor, se deberá presentar un documento en el que el promotor autorice a la persona o entidad correspondiente a firmar en su nombre. Quien conste en el apartado “solicitante” del formulario de solicitud será a todos los efectos el interlocutor con la AEMPS o los CEICs y será quien reciba los documentos oficiales relacionados con el ensayo.

La persona de contacto que se indique en el apartado solicitante será la que se contacte en relación con posibles cuestiones a aclarar sobre el ensayo.

6. Envío de documentos relacionados con un ensayo clínico a la AEMPS

Con el fin de facilitar la gestión de la documentación de los ensayos clínicos en la Agencia, y evitar el extravío de documentación se solicita lo siguiente:

- La documentación correspondiente a una nueva solicitud de autorización de un ensayo clínico deberá ir identificada con una etiqueta bien visible en la portada o en el lomo donde se indique el nº EudraCT, el Cº de protocolo y la fase del ensayo y se especificará como destinatario la Unidad de Ensayos clínicos de la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano.
- Toda documentación se presentará acompañada de una carta de acompañamiento firmada por el solicitante, cuyo encabezamiento incluya el apartado que corresponda del anexo A del presente documento.

7. Solicitud de autorización de ensayo clínico con medicamentos dirigida a la AEMPS

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 se recoge en las Instrucciones sobre el pago de tasas disponible en www.agemed.es en el enlace “Investigación Clínica” del menú y allí en “Ensayos clínicos con medicamentos de uso humano”.

Las solicitudes de autorización de ensayos clínicos se presentarán en la unidad de Registro y Tasas de la Agencia Española del Medicamento (C/ Alcalá, 56 - planta baja 28071 Madrid) o por los medios previstos en el artículo 38.4 de la Ley de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

Constará de los siguientes documentos:

A) *Copia del correo electrónico de asignación del número EudraCT* (ver apartado 20 de este documento)

B) *Carta de acompañamiento*

Escrito que incluirá como mínimo la información contenida en los apartados 1 y 2 según proceda del anexo A del presente documento, e irá firmada por el solicitante.

En los ensayos clínicos con medicamentos que requieran la calificación de PEI se hará constar este hecho. Cuando la calificación de PEI ya se haya otorgado, se incluirá el nº de PEI asignado por la AEMPS indicando, en su caso, los aspectos del expediente de medicamento en investigación que se actualizan y si la indicación del ensayo clínico actual es diferente de la indicación autorizada en la calificación de PEI.

Se considerará que no existe oposición por parte del promotor a la publicación de los datos del ensayo clínico indicados en el artículo 41 del Real Decreto 223/2004 siempre que no haya indicación expresa en su contra en la carta de acompañamiento dirigida a la AEMPS.

En el caso de ensayos clínicos multicéntricos se especificarán todos los centros españoles donde se propone la realización del ensayo, especificando los CEICs implicados y cual será el CEIC de referencia.

En el caso de ensayos clínicos en los que el dictamen de algún CEIC se hubiera solicitado

antes del 1 de mayo de 2004 se hará constar aquí.

Cuando el diseño del ensayo haya tenido en cuenta un asesoramiento científico emitido por la AEMPS, por la EMEA o la agencia responsable de la autorización de los medicamentos en cualquier otro país, se hará constar este hecho, identificando el lugar en el que se incluye dicho documento en la documentación aportada.

Cuando el protocolo prevea un procedimiento de notificación de Reacciones adversas distinto del habitual se hará constar aquí.

Se incluirá cualquier otra información que se considere relevante.

C) *Formulario de solicitud firmado por el solicitante*

D) *Disquette o CD con el formulario de solicitud en formato XML (utilizando save full XML)*

Se utilizará el modelo de formulario europeo que se describe en el anexo 1A de este documento. Para ello, se deberá rellenar en primer lugar el formulario de solicitud en formato electrónico en la web EudraCT (se puede acceder desde www.agemed.es en el enlace “Investigación Clínica” y allí “Ensayos clínicos con medicamentos de uso humano”, ver también apartado 20 de este documento). Al rellenar el formulario, el título y la indicación cuando conste como texto libre deberán constar en español, y se recomienda incluir a continuación la traducción al inglés. El resto de la información en los campos de texto libre, se recomienda que conste en español, pero podría constar en español o en inglés. Una vez relleno, se obtendrá el archivo del mismo en formato .XML utilizando la opción “save full XML” y se imprimirá en formato .PDF utilizando como idioma el español. El formulario deberá estar firmado por el solicitante.

En el caso de ensayos clínicos internacionales, se debe tener en cuenta lo especificado en el apartado 20 c) de este documento.

E) *Protocolo*

Deberá tener en cuenta lo especificado en las guías de desarrollo de la Directiva 2001/20/CE sobre el formato de solicitud y documentación referente a las solicitudes de autorización de ensayos clínicos por las autoridades competentes y de dictamen sobre ensayos clínicos con medicamentos dirigidas a un comité ético y se ajustará en su estructura y contenido a la guía ICH sobre normas de buena práctica clínica (CPMP/ICH/135/95 Topic E6 step 5 Note of guidance on Good Clinical Practice). Estos documentos pueden consultarse en www.agemed.es, en el vínculo “Investigación Clínica” y allí en “Ensayos clínicos con medicamentos de uso humano” seleccionando “Normativa europea”.

Entre los aspectos que debe incluir están la justificación de la pertinencia de realizar el ensayo planteado (qué aportará el ensayo en relación con lo que ya se conoce), estimando los riesgos y beneficios para la población participante en el mismo y la definición de lo que se considerará final del ensayo, proporcionando una justificación cuando esta fecha no sea la de

la última visita del último sujeto reclutado. En su caso, se deberá justificar la inclusión de poblaciones vulnerables (ej. menores, incapaces, embarazadas, etc.).

En los ensayos clínicos internacionales, cuando el promotor en España sea diferente del promotor en otros países participantes en el ensayo, el promotor en España también deberá constar en el protocolo.

El protocolo deberá estar firmado a) en el caso de ensayos unicéntricos, por el investigador principal y b) en el caso de los ensayos multicéntricos, por el investigador coordinador o cuando éste no exista por todos los investigadores principales.

En el caso de que sea necesaria la firma de todos los investigadores principales, con el fin de facilitar el proceso de firma del protocolo por el investigador, la firma por parte de cada uno de ellos podrá realizarse en el documento que consta en el anexo B adjunto; en este caso el citado documento se considerará parte del protocolo.

F) Manual del investigador

Contiene los datos clínicos y no clínicos que son relevantes para la utilización de los medicamentos en investigación en el ensayo clínico. Su objetivo es proporcionar a los investigadores y demás implicados en el ensayo, la información que permita comprender los aspectos claves del uso previsto de los medicamentos en investigación en el ensayo, tales como las dosis e intervalos y formas de administración, y procedimientos para monitorizar la seguridad.

La extensión y formato de este documento dependerá de las características de los medicamentos en investigación (guía ICH sobre normas de BPC o ficha técnica o documento equivalente).

Se ajustará en su estructura y contenido a la guía ICH de normas de buena práctica clínica (Topic E6 step 5 Note of guidance on Good Clinical Practice CPMP/ICH/135/95) que puede consultarse en www.agemed.es en el vínculo “Investigación clínica” y allí, “ensayos clínicos con medicamentos de uso humano”, “Normativa europea”.

La información debe presentarse de forma concisa, sencilla, objetiva, equilibrada y no promocional, comprensible para los posibles investigadores y que les permita realizar una evaluación no sesgada de los riesgos y beneficios y de la pertinencia del ensayo clínico propuesto. Debe tenerse en cuenta, que este documento servirá como referencia para la evaluación del carácter esperado o no de las reacciones adversas graves que pudieran ocurrir durante la realización del ensayo.

El manual del investigador debe validarse y actualizarse de manera regular por el promotor, al menos una vez al año. Las actualizaciones del documento deben mantener el formato resumido requerido para el documento inicial. En ellas debe quedar claro cual es la información que se ha modificado respecto a la versión previa remitida. Las modificaciones de este documento que cumplan el criterio de ser relevantes deben seguir el procedimiento de autorización correspondiente a una modificación relevante.

En caso de medicamentos autorizados en algún Estado Miembro de la Comunidad, cuando el medicamento se utilice en las condiciones de uso autorizadas el Manual del Investigador podrá reemplazarse por la ficha técnica autorizada.

En caso de medicamentos autorizados en algún Estado Miembro, cuando el medicamento se utilice en condiciones distintas de las autorizadas, se proporcionará la ficha técnica autorizada, junto con un resumen de los datos que justifiquen la utilización del medicamento en las condiciones del ensayo.

Cuando los medicamentos en investigación estén autorizados en España y el protocolo admita la posibilidad de utilizar cualquier marca comercial, el promotor elegirá una de las fichas técnicas disponibles como documento equivalente al manual del investigador, o elaborará una información general equivalente a la de la ficha técnica aplicable a todas las especialidades farmacéuticas que tengan igual composición.

Cuando un medicamento en investigación esté comercializado en varios países y su ficha técnica sea diferente, el promotor elegirá una de las fichas técnicas disponibles como documento equivalente al manual del investigador o elaborará una información general equivalente que será utilizada como manual del investigador en todos los países que participen en el ensayo.

G) Hoja de información para los sujetos del ensayo

Deberá tener en cuenta lo especificado en la guía detallada sobre el formato de solicitud y documentación referente a las solicitudes de dictamen sobre ensayos clínicos con medicamentos que se debe remitir a los Comités Éticos. (ver www.agemed.es, en el vínculo Investigación clínica y allí en “Ensayos clínicos con medicamentos de uso humano” seleccionar “Normativa europea”).

Deberá estar identificada con una fecha o número de versión.

H) Expediente del medicamento en investigación

Este documento contiene información que avala la calidad, seguridad y expectativas de eficacia de todos los medicamentos en investigación en las condiciones de uso previstas en el ensayo. Su estructura y contenido se ajustará a lo indicado en el apartado “Investigational Medicinal Product dossier (IMPD)” de la guía detallada sobre la solicitud de autorización de un ensayo clínico con medicamentos dirigida a las autoridades competentes, notificación de modificaciones relevantes y notificación de fin de ensayo (ver www.agemed.es en el vínculo Investigación Clínica y allí en “Ensayos clínicos con medicamentos de uso humano” seleccionar “Normativa europea”).

La extensión de la información sobre cada medicamento en investigación en este documento dependerá de las características del medicamento en investigación (ej. expediente completo,

expediente abreviado, o ficha técnica). Cuando se trate de un medicamento autorizado en algún Estado Miembro de la UE, normalmente no será necesario presentar datos que avalen la calidad del medicamento. Cuando además, el medicamento se utilice en las condiciones de uso autorizadas en la UE bastará con aportar la ficha técnica autorizada.

Los medicamentos en investigación deben fabricarse de acuerdo con las normas de correcta fabricación europeas o con normas equivalentes a éstas. Con el fin de documentar este requisito, se deberá proporcionar en el expediente de medicamento en investigación lo siguiente: a) cuando el medicamento en investigación no esté autorizado en ningún país de la UE y se fabrique en la UE, una copia de la autorización del fabricante o fabricantes implicados en la elaboración y liberación de lote del medicamento como fabricante de medicamentos en investigación para las actividades de fabricación, formas farmacéuticas y tipo de medicamento en investigación objeto del ensayo; b) cuando el medicamento en investigación no esté autorizado en un país de la UE ni en un tercer país y se fabrique fuera de la UE, una declaración de la persona cualificada de que la fabricación y liberación de lote se lleva a cabo de acuerdo con las normas de correcta fabricación europeas o con normas equivalentes a éstas, una copia de la autorización del laboratorio importador y una copia de la autorización del laboratorio fabricante para fabricar el medicamento en investigación en el tercer país; c) cuando el medicamento en investigación no esté autorizado en un país de la UE pero sí lo esté en un tercer país y se fabrique fuera de la UE, una declaración de la persona cualificada de que la fabricación y liberación de lote se lleva a cabo de acuerdo con las normas de correcta fabricación europeas o con normas equivalentes a éstas, una copia de la autorización del laboratorio importador y un certificado de libre venta del medicamento en investigación en el tercer país; d) cuando el medicamento en investigación que se va a utilizar en el ensayo esté autorizado en algún país de la UE o en alguno de los países con los que exista acuerdo de reconocimiento mutuo sobre las normas de correcta fabricación, no se requiere justificar el cumplimiento de las normas de correcta fabricación europeas, siempre y cuando se documente la situación de autorización en el país identificando la marca del medicamento, el titular de la autorización de comercialización y nº de registro en el formulario de solicitud, o mediante un certificado de libre venta cuando se trate de un país fuera de la UE.

En casos excepcionales, cuando las impurezas no estén justificadas por la especificación o cuando se detecten impurezas inesperadas (no consideradas en las especificaciones del medicamento) se deberá proporcionar el certificado de análisis del medicamento. En el caso de medicamentos para los que se utilice en su fabricación algún material de origen biológico, se justificará su seguridad viral. En el caso de medicamentos para los que se utilice en su fabricación material susceptible de causar encefalopatías, se justificará la seguridad respecto a la transmisión de priones.

Cuando proceda se podrá hacer referencia cruzada al manual del investigador.

H1) Expediente abreviado de medicamento en investigación

Se seguirá lo especificado en el apartado “Simplified IMPD” de la guía detallada sobre la

solicitud de autorización de un ensayo clínico con medicamentos dirigida a las autoridades competentes, notificación de modificaciones relevantes y notificación de fin de ensayo (ver www.agemed.es vínculo “Investigación Clínica” y allí en “Ensayos clínicos con medicamentos de uso humano” seleccionar “Normativa europea”).

Se utilizará este formato cuando a) el medicamento en investigación ya cuente con una calificación de PEI y existan nuevos datos que actualicen el expediente de medicamento en investigación; b) el medicamento no esté autorizado en la UE pero contenga principios activos que forman parte de algún medicamento autorizado en España. En esta circunstancia, en el caso de productos biológicos o biotecnológicos el fabricante del medicamento en investigación debería ser el mismo que el de la especialidad farmacéutica autorizada en España; c) el medicamento en investigación no esté autorizado en la UE pero sí alguna otra forma farmacéutica o dosificación con igual composición cualitativa elaborada por el mismo fabricante; d) el medicamento en investigación es un placebo.

H2) Expediente completo de medicamento en investigación y solicitud de calificación de Producto en fase de investigación Clínica (PEI)

Será necesario:

- En el caso de medicamentos de síntesis química, cuando el medicamento en investigación no se encuentre autorizado en ningún Estado miembro de la Comunidad, y contenga principios activos que no formen parte de especialidades farmacéuticas autorizadas en España.
- En el caso de medicamentos de origen biológico o biotecnológico, cuando el medicamento en investigación no se encuentre autorizado en ningún Estado miembro de la Comunidad y contenga un principio activo que no forme parte de una especialidad farmacéutica autorizada en España. Cuando el medicamento en investigación contenga un principio activo que forme parte de una especialidad farmacéutica autorizada en España y el fabricante sea diferente al de la especialidad autorizada, también se requerirá la calificación de PEI.

En ambos casos no será necesario solicitar la calificación de PEI cuando ésta ya se hubiera concedido previamente según el Real Decreto 561/93. Esta circunstancia se hará constar en la carta de acompañamiento del ensayo. Tampoco será necesario solicitar la calificación de PEI cuando el promotor del ensayo pueda hacer referencia cruzada a la documentación de otro PEI. En este caso se presentará una carta de autorización del promotor del PEI al que se hace referencia.

Documentación a presentar para solicitar la calificación de PEI:

a) Formulario de solicitud (anexo 1B)

b) ***Expediente completo de medicamento en investigación*** (*este documento solo se presentará una vez en la documentación del ensayo*)

Su estructura y contenido se ajustarán a lo especificado en el apartado “Full IMPD” de la guía detallada sobre la solicitud de autorización de un ensayo clínico con medicamentos dirigida a las autoridades competentes, notificación de modificaciones relevantes y notificación de fin de ensayo.

c) ***Acreditación del pago de la tasa correspondiente a una solicitud de calificación de PEI*** (ver tasas en la entrada Investigación clínica, ensayos clínicos con medicamentos en www.agemed.es)

I) ***Acreditación del pago de la tasa correspondiente a una solicitud de ensayo clínico con medicamentos de uso humano***

(ver tasas en la entrada Investigación clínica, ensayos clínicos con medicamentos en www.agemed.es)

J) ***Dictamen del CEIC***

Debe presentarse antes del día 60 ó 90 del calendario de evaluación según proceda

K) ***Conformidad de la dirección de los centros participantes en el ensayo***

Debe presentarse antes del día 60 ó 90 del calendario de evaluación según proceda (ver también el apartado 11 de este documento).

La autorización del ensayo clínico por la AEMPS no es posible sin que se haya notificado a la misma el dictamen favorable del CEIC y la conformidad de los centros que consten en el dictamen favorable del CEIC. Por tanto, la AEMPS necesita disponer de estos documentos no más tarde del día 59 u 89, según proceda, del calendario de evaluación notificado al solicitante. Por otra parte, la interrupción del periodo de evaluación en el caso de que se soliciten aclaraciones es aplicable a los CEICs pero no a la AEMPS. Teniendo en cuenta estas circunstancias, es recomendable que la presentación de la solicitud a los CEIC implicados y la solicitud de aprobación del contrato por la dirección de los centros tenga lugar al menos dos semanas antes de solicitar la autorización del ensayo en la AEMPS.

L) ***Copia de los asesoramientos científicos emitidos por alguna Agencia de Medicamentos*** (cuando existan)

El cuaderno de recogida de datos no forma parte de la documentación del ensayo que debe presentarse a la AEMPS. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que con el fin de respetar la Ley de Protección de Datos, la identificación del sujeto en este documento debe ser mediante un código que no permita su identificación directa.

La carta de acompañamiento, el formulario de solicitud, la hoja de información para los sujetos

del ensayo, y el formulario de solicitud de calificación de PEI deberán presentarse necesariamente en castellano. La AEMPS aceptará el protocolo en inglés únicamente cuando todos los CEICs implicados en el ensayo hayan aceptado revisar la versión del protocolo en inglés. El resto de los documentos podrán presentarse en inglés.

7.1. Ensayos clínicos con medicamentos en los que se utilice además un producto sanitario

La realización de ensayos clínicos con productos sanitarios está regulada mediante el Real Decreto 223/2004 y la Circular 7/2004 de la AEMPS que lo desarrolla y se puede consultar en www.agemed.es en el vínculo “Investigación clínica” y allí “Investigaciones clínicas con productos sanitarios”.

Cuando en un ensayo clínico con medicamentos en investigación, se vaya a utilizar algún producto sanitario, la información requerida sobre el producto sanitario será la siguiente:

- a) Si el producto sanitario tiene marcado CE y éste se utiliza en las condiciones autorizadas, se identificara el producto sanitario haciendo constar este hecho en la carta de acompañamiento, adjuntando el correspondiente certificado de marcado CE, así como las instrucciones de uso del producto sanitario certificadas por el organismo notificado.
- b) Si el producto sanitario tiene marcado CE y se utiliza en condiciones distintas de las autorizadas, se hará constar este hecho en la carta de acompañamiento, proporcionándose en un documento específico la información que justifique las condiciones de uso del producto sanitario en el ensayo. además del correspondiente certificado de marcado CE y las instrucciones de uso del producto sanitario certificadas por el organismo notificado. En caso de duda, debe consultarse con la Subdirección General de Productos Sanitarios.
- c) Si el producto sanitario no tiene marcado CE, se hará constar este hecho en la carta de acompañamiento, proporcionando la documentación requerida en el anexo C de la circular 7/2004 de la AEMPS.

La solicitud de ensayo se dirigirá a la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano. En los supuestos b) y c) se remitirá por duplicado la carta de acompañamiento, el formulario de solicitud y la información referente al producto sanitario requerida en cada caso.

Para obtener más información, contactar con la Subdirección General de Productos sanitarios:

psinvclinic@agemed.es - FAX: 918225289.

7.2. Ensayos clínicos con Organismos Modificados Genéticamente

Debe tenerse en cuenta que en el caso de la investigación clínica con productos que

contengan organismos modificados genéticamente deberá cumplirse además la Ley 9/2003, de 25 de abril, por la que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente (BOE nº 100 de 26 de abril) y los Reales Decretos que la desarrollan (RD1697/2003, de 12 de diciembre. BOE nº 310 de 27 de diciembre y RD178/2004, de 30 de enero. BOE nº 27 de 231 de enero). Igualmente, es de aplicación la normativa adicional en esta materia de cada Comunidad Autónoma.

Pueden obtener información al respecto en la página web del Ministerio de Medio Ambiente, www.mma.es en los vínculos “Calidad ambiental” (seguridad biológica) y “Procedimientos”.

8. El Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica

La creación del Centro Coordinador de CEIC en su nueva adscripción al Ministerio de Sanidad y Consumo a través de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios el 30 de mayo de 2005 (disposición final primera del RD 590/2005, de 20 de mayo, por el que se modifica el Estatuto del Instituto de Salud “Carlos III”, BOE 128 de 30 de mayo), abre la puerta al desarrollo de las actividades que el RD 223/2004 le encomienda y en especial la de facilitar el dictamen único en los ensayos multicéntricos. Entre otras actividades, este Centro está trabajando actualmente en precisar los documentos aún no estandarizados de la documentación que debe remitirse a los CEIC y en la revisión del anexo 2 de este documento. Las conclusiones que se deriven de esos trabajos conllevarán una actualización de los apartados correspondientes de este documento.

Dirección de contacto:

Centro Coordinador de CEIC
Paseo del Prado, 18 – 20
28071 Madrid
España
e-mail: cc-ceics@msc.es
<http://www.msc.es>

9. Solicitud de autorización de ensayo clínico con medicamentos dirigida al CEIC

Constará de los siguientes documentos:

a) *Carta de acompañamiento*

Identificará el ensayo clínico mediante el código de protocolo del promotor, el título y el nº EudraCT e irá firmada por el solicitante.

En el caso de ensayos clínicos multicéntricos se especificarán todos los centros españoles

donde se propone la realización del ensayo, especificando los CEICs implicados y cual será el CEIC de referencia.

Cuando el diseño del ensayo haya tenido en cuenta un asesoramiento científico emitido por la AEMPS, por la EMEA o la agencia responsable de la autorización de los medicamentos en cualquier otro país, se hará constar este hecho, identificando el lugar en el que se incluye dicho documento en la documentación aportada.

Se incluirá cualquier otra información que se considere relevante.

b) *Formulario de solicitud firmado por el solicitante*

Se utilizará el modelo de formulario europeo que se describe en el anexo 1A de este documento dirigido al CEIC. Para ello, se deberá rellenar en primer lugar el formulario de solicitud en formato electrónico en la web EudraCT (se puede acceder desde www.agedmed.es en el enlace “Investigación Clínica” y allí “Ensayos clínicos con medicamentos de uso humano” y “Normativa europea”, ver también apartado 20 b) y c) de este documento). El formulario deberá estar firmado por el solicitante.

c) *Protocolo*

Se ha descrito en el apartado 7E anterior.

d) *Manual del investigador*

Se ha descrito en el apartado 7F anterior.

e) *Los documentos referentes al consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para el sujeto de ensayo*

Los documentos referentes al consentimiento informado deberán tener en cuenta lo especificado en la “Guía detallada sobre el formato de solicitud y documentación referente a las solicitudes de dictamen sobre ensayos clínicos con medicamentos que se debe remitir a los Comités Éticos” que puede consultarse en www.agedmed.es vínculo “Investigación clínica” “Ensayos clínicos con medicamentos de uso humano” y “Normativa europea”

La hoja de información para el sujeto deberá estar identificada con una fecha o número de versión.

f) *Los documentos sobre la idoneidad del investigador y sus colaboradores*

g) *Los documentos sobre la idoneidad de las instalaciones*

h) *Las cantidades y el modo en que los investigadores y sujetos puedan ser, en su caso,*

remunerados o indemnizados por su participación en el ensayo clínico, así como los elementos pertinentes de todo contrato previsto entre el promotor y el centro

- i) Una copia de la póliza del seguro o del justificante de la garantía financiera del ensayo clínico o un certificado de ésta, cuando proceda*
- j) Documento firmado de asunción de responsabilidad en caso de daños producidos como consecuencia del ensayo*

Se presentará en los casos previstos en el artículo 8.3 del Real Decreto 223/2004 de ausencia de seguro o de seguro con cobertura parcial.

- k) Los procedimientos y material utilizado para el reclutamiento de los sujetos del ensayo*

- l) El compromiso de los investigadores que está previsto que participen en el ensayo*

En el caso de ensayos multicéntricos la documentación completa del ensayo se presentará a todos los CEICs implicados en los plazos establecidos en el anexo 2, pero cada uno de ellos sólo recibirá la documentación específica de su centro.

- m) Copia de los asesoramientos científicos emitidos por alguna Agencia de Medicamentos (cuando existan)*

El cuaderno de recogida de datos no forma parte de la documentación del ensayo que debe presentarse al CEIC. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que con el fin de respetar la Ley de Protección de Datos, la identificación del sujeto en este documento debe ser mediante un código que no permita su identificación directa.

10. Modificaciones a un ensayo clínico solicitadas durante el proceso de evaluación por la AEMPS o por el CEIC

Los artículos 18.3 y 19.5 y el 22.2 del Real decreto 223/2004 prevén que tanto el CEIC como la AEMPS podrán solicitar una sola vez información complementaria al promotor o solicitante, que puede representar la introducción de cambios en la documentación del ensayo clínico presentada.

La documentación del ensayo que autorice la AEMPS deberá incluir los posibles cambios solicitados durante el proceso de evaluación por parte del CEIC. Con el fin de mantener la trazabilidad de los documentos se seguirá el siguiente proceso:

- a) Cuando el CEIC solicite cambios a la documentación del ensayo inicialmente presentada, en la respuesta al CEIC se identificarán los documentos modificados con un nº de modificación y fecha de dicha modificación como si se tratara de una modificación relevante, añadiendo en su caso la nueva versión del protocolo o documento. Ej. El CEIC requiere una actualización del

manual del investigador, acortar la duración del tratamiento y modificar la hoja de información para el sujeto. En este caso todos los cambios se identificarán como modificación nº 1, de fecha... y cuando se presente una nueva versión de documento, éste estará identificado con la nueva fecha o nº de versión. De esta manera el CEIC podrá mencionar en el dictamen que el ensayo se aprueba con los cambios introducidos como modificación nº (el nº y fecha mencionados en la respuesta a las aclaraciones).

Cuando a la AEMPS se presente el dictamen del CEIC, se deberán documentar las modificaciones realizadas a instancias del CEIC respecto a los documentos que también evalúa la AEMPS.

- b) Cuando la AEMPS solicite cambios en la documentación inicial del ensayo, en la respuesta a la AEMPS los cambios se identificarán de la misma manera que en el caso anterior. Una vez que la AEMPS autorice el ensayo con los cambios introducidos, éstos deberán ser puestos en conocimiento del CEIC por el promotor, pero no requerirán su evaluación, salvo que la AEMPS lo considere necesario en la resolución de autorización.

11. Procedimiento de autorización de un ensayo clínico

Una vez recibida una solicitud de autorización de un ensayo clínico, en el plazo máximo de 10 días se comunica al solicitante por FAX que la solicitud es válida con la fecha de inicio del calendario de evaluación, o en su caso, los motivos por los cuales no es posible la aceptación de la solicitud concediéndole un plazo de 10 días para que proceda a subsanarla.

De acuerdo con lo previsto en el artículo 23 del RD 223/2004, no podrá autorizarse ningún ensayo clínico sin la previa autorización por escrito de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en los siguientes casos:

- a) Ensayos clínicos en los que la Agencia haya comunicado objeciones al promotor dentro del plazo establecido en el calendario de evaluación notificado.
- b) Ensayos clínicos con medicamentos para los que simultáneamente se solicita la calificación de PEI.
- c) Ensayos clínicos con medicamentos de terapia génica, de terapia celular somática, incluidos los de terapia celular xenogénica, así como todos los medicamentos que contengan organismos modificados genéticamente.

En los demás casos, de acuerdo con lo previsto en el artículo 22 del RD 223/2004, para que la autorización pueda entenderse otorgada dentro del plazo máximo de autorización de 60 días, la AEMPS deberá haber recibido el dictamen del CEIC y la conformidad de la dirección del centro incluido en el dictamen del CEIC. En el caso de ensayos clínicos multicéntricos, la autorización de la AEMPS se referirá únicamente a los centros incluidos en el dictamen del CEIC cuya conformidad de la dirección del centro se le hubiera notificado de forma previa. Por ello, para que el ensayo pueda comenzar en cada uno de los centros incluidos en el dictamen del CEIC se deberá haber notificado previamente a la AEMPS la conformidad de la dirección del centro.

12. Solicitud de autorización de modificaciones relevantes en un ensayo clínico autorizado

En la carta de acompañamiento, que irá firmada por el solicitante, se incluirá la identificación del solicitante y del ensayo junto con los datos que constan en el apartado 3 del anexo A de este documento, y cualquier otra información que se considere relevante.

Se utilizará el formulario de solicitud especificado en el anexo 1C de este documento.

En el apartado A2, Identificación de la modificación se indicará “modificación del protocolo” cuando la modificación afecte al protocolo, y “modificación de la solicitud inicial de autorización” cuando la modificación únicamente afecte a documentos del ensayo distintos del protocolo.

Deberá tenerse en cuenta lo especificado en las guías de desarrollo de la directiva sobre el formato de solicitud y documentación referente a las solicitudes de autorización de ensayos clínicos por las autoridades competentes y de dictamen sobre ensayos clínicos con medicamentos dirigidas a un comité ético.

En el caso de que la modificación implique cambios en algún apartado del formulario de solicitud inicial del ensayo clínico, se deberá remitir el nuevo formulario en papel con los cambios realizados resaltados, excepto en el caso de que los cambios se refieran exclusivamente a los centros o investigadores participantes.

Las modificaciones relevantes que se refieran exclusivamente a documentos que requieran únicamente la evaluación de la AEMPS o del CEIC, sólo se presentarán ante quien deba realizar la evaluación. La remisión solo con fines informativos del formulario de solicitud (anexo 1C de este documento) a quien no haya realizado la evaluación se realizará cuando la evaluación se haya completado, mencionando la fecha y decisión adoptada, incluyendo en caso de que ésta fuera desfavorable los motivos aducidos.

Las modificaciones que se refieran únicamente a cambios en los centros o investigadores del ensayo únicamente requieren el dictamen del CEIC (ver anexo 2 en lo que respecta a obtención del dictamen único por el CEIC sobre una modificación relevante en el caso de ensayos multicéntricos). Una vez que se disponga del dictamen del CEIC correspondiente y de la conformidad de la dirección del centro, el ensayo podrá comenzar en el nuevo centro una vez que se notifique a la AEMPS la modificación correspondiente mediante el formulario 1C. En dicho formulario, en el apartado F constarán los nuevos centros/investigadores y el departamento en que trabajan, el CEIC implicado en la evaluación de la modificación, la fecha del dictamen del CEIC (CEIC de referencia en el caso de ensayos multicéntricos) y la fecha de la conformidad de la dirección del centro.

Las modificaciones que se refieran a un aumento del periodo de validez del medicamento en investigación únicamente se considerarán relevantes cuando afecten a medicamentos con problemas de estabilidad o cuando los resultados de los estudios de estabilidad no sean claros.

Las modificaciones que se refieren a un cambio de promotor se consideran modificaciones relevantes que requieren la evaluación tanto de la AEMPS como del CEIC y deben ser solicitadas por el promotor que consta en el ensayo clínico autorizado. En este caso, junto al anexo 1C deberá presentarse a) un documento firmado por el nuevo promotor propuesto en el que éste acepte ser el

nuevo promotor del ensayo y se comprometa a continuar su realización en las condiciones autorizadas, asumiendo las responsabilidades que la normativa vigente atribuye al promotor y establezca el procedimiento por el que se informará a los sujetos del ensayo del cambio de promotor una vez que éste haya sido autorizado por la AEMPS; b) Un formulario de solicitud (anexo 1A) firmado por el nuevo promotor en el que se indiquen los datos del nuevo promotor y en su caso, representante legal o solicitante, acompañado del correspondiente fichero XML.

El procedimiento a seguir en caso de modificaciones a los ensayos clínicos autorizados conforme al Real Decreto 561/93 será el previsto en dicho Real Decreto. Por tanto, en estos ensayos no es necesario el N° EudraCT. Sin embargo, cuando las modificaciones sean relevantes la documentación, tanto para la AEMPS como para el CEIC, se ajustará a lo requerido en este apartado. Además, con la solicitud a la AEMPS será necesario presentar también el informe favorable del CEIC.

En el caso de que la solicitud de dictamen para una modificación relevante presentada al CEIC se refiera a la ampliación de un centro en un ensayo clínico ya autorizado en España con el RD 561/93, se hará constar en la carta de acompañamiento.

13. Procedimiento de autorización por la AEMPS de una modificación relevante en un ensayo clínico autorizado

En el caso de modificaciones relevantes que se refieran a documentos del ensayo que requieran la evaluación tanto de la AEMPS como del CEIC, la solicitud de autorización a la AEMPS y de dictamen por el CEIC deberán presentarse de forma simultánea.

La solicitud de autorización de una modificación relevante podrá considerarse que es válida si el día 10 desde la fecha de presentación en la Unidad de Registro y Tasas de la AEMPS el solicitante no ha recibido una solicitud de subsanación de la solicitud.

La autorización podrá entenderse otorgada si en el plazo de 35 días naturales, a contar desde el día de la admisión a trámite de la solicitud (día 46 de la presentación de la solicitud en la AEMPS en los casos que no se haya requerido subsanación de la misma) la AEMPS no ha comunicado objeciones motivadas al solicitante, siempre que se haya notificado a la AEMPS el dictamen favorable del CEIC. Las objeciones que se solicitan desde la AEMPS se comunican normalmente por FAX.

En el caso de modificaciones de ensayos clínicos con medicamentos de terapia génica, de terapia celular somática (incluidos los de terapia celular xenogénica), así como todos los medicamentos que contengan organismos modificados genéticamente, los plazos de autorización podrán ser ampliados, notificando al solicitante el nuevo plazo.

14. Modificaciones NO RELEVANTES en un ensayo clínico

Las modificaciones que no cumplan los criterios de modificación relevante, especificados en la guía europea que determina la documentación del ensayo para las autoridades competentes (que puede consultarse en www.agemed.es, “Investigación clínica”, “Ensayos clínicos con medicamentos de uso

humano” y “Normativa europea”) no deben ser remitidas ni a la AEMPS ni a los CEICs. Sin embargo, el promotor debe llevar un registro de las mismas y realizar un seguimiento de su aplicación en los centros del ensayo. Este registro deberá estar disponible en caso de una inspección.

15. Obtención del dictamen único en la evaluación de nuevos protocolos o modificaciones relevantes de ensayos clínicos multicéntricos por los CEICs

Será de aplicación lo especificado en el Anexo 2 de este documento.

16. Notificación de la interrupción o finalización del ensayo clínico

Se utilizará el formulario que consta en el anexo 1 D para todos los ensayos clínicos, con independencia de la normativa que les sea de aplicación. En el caso de ensayos clínicos autorizados según el RD 561/93 se utilizará este formulario, pero el espacio referente al nº EudraCT se dejará en blanco.

Es necesario notificar la finalización del ensayo clínico en España y la notificación de la finalización mundial del ensayo, no siendo necesario notificar la finalización del ensayo en cada uno de los centros españoles, excepto cuando se trate de una finalización prematura.

17. Modificaciones relevantes a ensayos clínicos autorizados según el RD 223/2004 cuando el dictamen inicial del ensayo por el CEIC se hubiera otorgado según el RD 561/93

En aquellos ensayos clínicos autorizados según el Real Decreto 223/2004, aceptando la evaluación por los CEIC según el Real Decreto 561/93 porque se había solicitado el dictamen de algún CEIC con anterioridad al 1 de mayo de 2004, en las modificaciones a la documentación del ensayo que deban realizarse será aplicable el dictamen único desde el 1 de junio de 2005.

Para ello, el promotor elegirá al CEIC de referencia entre los CEICs implicados en el ensayo. La elección será de común acuerdo con el CEIC.

De acuerdo con el procedimiento habitual de dictamen único, corresponderá al promotor del ensayo elegir el CEIC que actuará de referencia e informar de la relación de CEIC implicados en la modificación en la carta de acompañamiento que presentará con la solicitud de modificación relevante al CEIC de referencia y a los CEIC implicados, simultáneamente.

18. Puntos de contacto referentes a ensayos clínicos en las Comunidades Autónomas

Consultar el anexo 3 de este documento.

19. Comités Éticos de Investigación Clínica acreditados en España

Consultar el anexo 4 de este documento.

20. ¿Qué es EudraCT?

EudraCT es una aplicación informática europea que tiene como objeto recoger información sobre todos los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano en los que participe algún centro en la Comunidad Europea, de acuerdo con el artículo 11 de la Directiva 2001/20/CE, para facilitar el intercambio de información y la cooperación entre los Estados.

Además, este sistema proporciona a los promotores una herramienta que facilita la cumplimentación de los formularios de solicitud de ensayos clínicos dirigidos tanto a las autoridades competentes como a los Comités Éticos.

Las autoridades competentes de los Estados, la EMEA y la Comisión son los únicos usuarios que tienen acceso a esta base de datos.

La web <http://eudract.emea.eu.int/> proporciona las siguientes utilidades:

a) Solicitud del N° EudraCT

El número EudraCT tiene el formato AAAA-NNNNNN-CC, donde:

- AAAA es el año en el que se emite dicho número.
- NNNNNN es un número secuencial de seis dígitos
- CC es un número de control que permite comprobar de manera automática que el número se ha escrito correctamente.

Cuando se trate de un protocolo en el que participen centros de otros estados miembros de la Comunidad Europea, deberá verificarse que el número EudraCT no se haya obtenido desde otro país, ya que dicho número es único para el protocolo y por tanto debe utilizarse el mismo en todos los países que participen en el ensayo.

Este número se obtiene mediante dos pasos, obtención del código de seguridad, y después la propia solicitud del Número EudraCT.

Paso 1 para obtener el número EudraCT - Solicitud de un código de seguridad

El primer paso consiste en obtener un código de seguridad. Este será enviado a la dirección de correo electrónico especificado por el promotor o persona autorizada por él en la solicitud y es necesario para poder realizar posteriormente la solicitud de número EudraCT. El código de seguridad será válido para un solo número EudraCT y caducará en 24 horas.

Paso 2 para obtener el número EudraCT - Solicitud del número EudraCT

Esta es propiamente la solicitud del número EudraCT que permitirá al promotor obtener dicho número. El número EudraCT se enviará a la dirección de correo electrónico especificada por el promotor en la solicitud.

b) Formulario de solicitud en formato electrónico (entrada “Create new clinical trial application”)

Esta utilidad permite rellenar el formulario de solicitud en formato electrónico, almacenar los datos incluidos en forma de fichero XML únicamente en el ordenador del usuario (mediante la opción “*save as full XML*”) e imprimir el formulario de solicitud en español tanto para la AEMPS como para el CEIC (utilizando “*get printable copy*”, y *seleccionando como idioma el español*).

La información en el formulario de solicitud dirigido a la AEMPS es la misma que la que consta en el formulario para el CEIC, excepto en los apartados C (applicant identification) y J (Ethics Committee/MS Competent Authority Information). En el apartado J debe seleccionarse la opción Ethics Committee cuando se esté rellenando el formulario dirigido a la AEMPS, y la opción “MS Competent Authority Information” cuando se esté rellenando el formulario dirigido al CEIC.

Una vez relleno el formulario, es conveniente utilizar la opción “validate application” del menú inicial para verificar que se han rellenado todos los apartados antes de guardar el fichero XML en el ordenador e imprimir el formulario. Para la impresión, se seleccionará “get printable copy” en el menú principal; en la siguiente pantalla se marcará “continue to PDF creation” y en la siguiente, se seleccionará como idioma el español y marcará la opción “down load current form for Ethics Committee” o “down load current form for MS Competent Authority” según corresponda. Finalmente, se imprimirá el documento que aparece en pantalla.

c) Modificación de un formulario de solicitud previamente completado (entrada “Load saved clinical trial application”)

El archivo XML puede reutilizarse mediante esta opción y modificarse para ser completado o subsanar errores. Con esta utilidad el archivo también puede guardarse con otro nombre para ser remitido a la autoridad competente de otro país (si el ensayo es internacional) o para obtener el archivo XML de otro ensayo similar aprovechando parte de los datos y evitando tener que introducir toda la información de nuevo.

d) Entorno de entrenamiento (“EudraCT training environment”)

A través de la pantalla inicial de la web <http://eudract.emea.eu.int/> se puede acceder a un entorno de entrenamiento que permite familiarizarse con las utilidades anteriormente mencionadas utilizando protocolos ficticios. En este caso el número EudraCT que se obtiene empieza por TEST. El número obtenido a través del entorno de entrenamiento no será válido para la solicitud formal de un ensayo clínico.

21. Ensayos clínicos en población pediátrica

De acuerdo con el artículo 7.3.4º del RD 223/2004 el promotor deberá poner en conocimiento del Ministerio Fiscal las autorizaciones de los ensayos clínicos cuya población incluya a menores. Para el cumplimiento de este requerimiento el promotor comunicará la autorización del ensayo al Ministerio Fiscal en la audiencia provincial de las provincias donde se vaya a realizar el mismo. Las direcciones de las Audiencias provinciales, en las que se encuentra el Ministerio Fiscal se indican en el anexo C de este documento.

De acuerdo con el artículo 7.3.1º del RD 223/2004 el documento de consentimiento informado de los padres será válido siempre que vaya firmado por uno de ellos y el otro no se oponga expresamente. No será válido el consentimiento informado firmado por el progenitor que haya sido privado de la patria potestad.

22. Notificación expeditiva de reacciones adversas graves e inesperadas en un EC

La vigilancia de la seguridad de los medicamentos en investigación debe realizarse de acuerdo con lo establecido en el Real Decreto 223/2004 y teniendo en cuenta la guía detallada sobre la recogida, verificación y presentación de las notificaciones de reacciones adversas ocurridas en ensayos clínicos con medicamentos de uso humano (ver www.agemed.es en el vínculo “Investigación Clínica”, y allí en “Ensayos clínicos con medicamentos de uso humano”).

El procedimiento de notificación expeditiva de reacciones adversas graves e inesperadas (RAGI) asociadas a medicamentos en investigación que se indica a continuación será de aplicación desde la fecha de publicación de este documento para cualquier ensayo clínico, con independencia del Real Decreto con el que hubiera sido autorizado. La notificación a Eudravigilance – CT, en el caso de RA ocurridas en ensayos clínicos autorizados según el Real Decreto 561/93 es recomendable pero no tiene carácter obligatorio.

Deberán notificarse todas las reacciones adversas graves e inesperadas (RAGI) asociadas a medicamentos en investigación que hayan ocurrido en el ensayo tanto en España como en otros países tanto si el medicamento en investigación está autorizado en la UE como si no lo está. Además, cuando el medicamento en investigación que se utiliza en el ensayo no esté autorizado en algún país de la UE el promotor deberá notificar también aquellas RAGI de las que tenga conocimiento que ocurran fuera de la Unión Europea en un contexto diferente al del ensayo clínico (i.e. en otros ensayos clínicos realizados con el medicamento en investigación, notificación espontánea si el medicamento está autorizado en un tercer país, uso compasivo, etc.).

El plazo máximo de notificación es de 15 días naturales desde que el promotor tiene conocimiento de la sospechas de RAGI y de 7 días, si la RAGI ha ocasionado la muerte o puesto en peligro la vida del sujeto.

Para las sospechas de reacciones adversas que ocurran en ensayos clínicos realizados en España autorizados según el Real Decreto 561/1993 se deberá mencionar explícitamente el número asignado por la AEMPS al protocolo correspondiente. Para las sospechas de reacciones adversas que ocurran en ensayos clínicos realizados en España autorizados según el Real Decreto 223/2004 se deberá mencionar el número EudraCT del ensayo. En el caso de las sospechas de reacciones adversas ocurridas fuera del ensayo, en la carta de acompañamiento se hará referencia al nº de PEI y según proceda, a los números EudraCT o números asignados por la AEMPS de los ensayos clínicos afectados.

23. Notificación expeditiva de RAGI en un EC a la AEMPS

23.1. Notificación de RAGI ocurridas fuera de España

El proceso a seguir cuando la notificación se realice a través de Eudravigilance será el siguiente:

La notificación a la AEMPS de RAGI ocurridas fuera de España se considerará realizada cuando ésta se haya remitido a Eudravigilance-CT; para ello, el promotor deberá registrarse como usuario de Eudravigilance (ver <http://www.eudravigilance.org>). En este caso el promotor deberá poner en conocimiento de la Unidad de Ensayos clínicos de la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS la fecha a partir de la cual todas las notificaciones de RAGI ocurridas fuera de España pasan a ser comunicadas a través de Eudravigilance –CT.

El proceso a seguir cuando la notificación no se realice a través de Eudravigilance será el siguiente:

Se aceptará la notificación en español o en inglés y se podrá utilizar el formulario CIOMS I. Las notificaciones habrán de enviarse por correo postal o bien ser entregadas personalmente en la Unidad de Registro y Tasas de la AEMPS (Calle Alcalá, 56 - 28071 Madrid) dirigidas a:

- a) Cuando se trate de sospechas de reacciones adversas que ocurran con medicamentos no autorizados en España o con medicamentos autorizados en España que se utilicen en indicaciones no autorizadas, la notificación se dirigirá a la Unidad de Ensayos clínicos de la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano.
- b) Cuando se trate de sospechas de reacciones adversas que ocurran con medicamentos autorizados en España que se utilicen en las indicaciones autorizadas, la unidad de destino será la

División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano.

23.2 Notificación de RAGI ocurridas en España

Para las sospechas de reacciones adversas que ocurran en territorio español, solo se aceptará la lengua española oficial del Estado y se utilizará el formulario de notificación que aparece en el anexo D de este documento.

En cualquier caso se recomienda que, además de la notificación a la AEMPS en papel, el promotor realice la notificación en formato electrónico de todas las RAGI ocurridas en España también a Eudravigilance-CT.

En el formulario de notificación en papel se indicará si se ha realizado la notificación a Eudravigilance-CT.

23. 2.1. RAGI asociadas a medicamentos en investigación no autorizados en España y RAGI asociadas a medicamentos en investigación autorizados en España utilizados en indicaciones no autorizadas

La notificación podrá realizarse por fax (+34 918225076) o bien por correo postal o bien se podrá entregar personalmente en la Unidad de Registro y Tasas de la AEMPS (Calle Alcalá, 56 - 28071 Madrid) dirigida a la Unidad de Ensayos clínicos de la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano.

23. 2.2. RAGI asociadas a medicamentos en investigación autorizados en España utilizados en las indicaciones autorizadas

La notificación podrá realizarse por fax (+34 915967891) o bien por correo postal o bien se podrá entregar personalmente en la Unidad de Registro y Tasas de la AEMPS (Calle Alcalá, 56 - 28071 Madrid) dirigida a la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano.

La AEMPS hará pública la fecha a partir de la cual aceptará la notificación electrónica remitida por los promotores. Así mismo, la AEMPS determinará la fecha límite a partir de la cual no aceptará las notificaciones en papel, salvo motivos justificados. Hasta entonces los promotores podrán seguir realizando las notificaciones en formato de papel, sin perjuicio de que en el caso de notificaciones de RAGI ocurridas fuera de España cuando la RAGI se notifique a Eudravigilance no sea necesaria la notificación adicional a la AEMPS.

24. Notificación expeditiva de reacciones adversas graves e inesperadas en un EC a los CEIC y CCAA

Se deberá notificar a cada uno de los CEIC implicados en un ensayo clínico todas las RAGI que hubieran ocurrido en los sujetos participantes en los centros de su área de influencia.

Asimismo, se deberá notificar al órgano competente de cada una de las Comunidades Autónomas donde se realiza el ensayo las sospechas de RAGI ocurridas en los centros sanitarios de su Comunidad.(dichos órganos se indican en el anexo 3 de este documento).

En ambos casos, se utilizará para ello el formulario de notificación que consta como anexo D.

El promotor no debe notificar a los CEIC o a las CCAA otras RAGI distintas de las anteriormente mencionadas, salvo que exista una solicitud expresa al respecto.

Anexo A Información que debe incluirse como mínimo en la carta de acompañamiento

Consultar el anexo en documento aparte.

Anexo B Documento de firma del protocolo por el investigador principal

Consultar el anexo en documento aparte.

Anexo C Direcciones de las Audiencias provinciales donde se encuentra el Ministerio Fiscal

La autorización del ensayo se pondrá en conocimiento del Ministerio Fiscal en todas las provincias correspondientes a los centros participantes en el ensayo.

En <http://www.cgpe.es/demarcacion.aspx> debe especificarse la provincia de interés. Una vez seleccionado el partido judicial correspondiente al nombre de la provincia, en el vínculo “Juzgados y Tribunales” se tiene acceso a la dirección de la Audiencia Provincial Presidente. El envío se remitirá a esta dirección indicando como destinatario el Ministerio Fiscal.

Anexo D Formulario de notificación de reacción adversa grave e inesperada ocurrida en España

Consultar el anexo en documento aparte.

**Anexo 1A Solicitud de autorización de un ensayo clínico a la AEMPS y de dictamen por los
CEIC**

Consultar el anexo en documento aparte.

Anexo 1B Solicitud de calificación de producto en fase de investigación clínica (PEI)

Consultar el anexo en documento aparte.

Anexo 1C Formulario de notificación de modificaciones de ensayo clínico

Consultar en documento aparte.

Anexo 1D Formulario de declaración de final de ensayo clínico

Consultar en documento aparte.

Anexo 2 Criterios y procedimientos para la obtención del dictamen único en la evaluación de protocolos de ensayos clínicos multicéntricos por los CEIC

Consultar en documento aparte.

Anexo 3 Puntos de contacto en las CCAA referentes a ensayos clínicos

Consultar en documento aparte.

Anexo 4 CEIC acreditados en España

Consultar en documento aparte.