

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

Versión de 3 de febrero de 2016

Fecha de publicación: 4 de febrero de 2016

El Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (en adelante CEIm) y el Registro Español de Estudios Clínicos introduce modificaciones sustanciales en la legislación nacional con el objetivo de hacer posible la aplicación del Reglamento (UE) N° 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014 (en adelante «Reglamento») y desarrollar aquellos aspectos que el mismo deja al desarrollo de la legislación nacional.

En el presente documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (en adelante AEMPS) para la realización de ensayos clínicos en España se proporciona, en un formato de preguntas y respuestas, información sobre los aspectos prácticos que conlleva la aplicación del nuevo real decreto resaltando los cambios respecto al real decreto previo. Este documento pretende cubrir aquellos aspectos que el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, deja al desarrollo de instrucciones por parte de la AEMPS así como cualquier otro que requiera de aclaraciones. El documento es complementario del «memorando de colaboración» entre AEMPS y CEIm al que hace referencia el artículo 18 del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, que será también público. Los temas que necesiten de una mayor aclaración, o una rectificación en función de la experiencia adquirida, se revisarán en sucesivas versiones de este documento que pretende ser dinámico y, por tanto, fácil de actualizar.

Cualquier duda o comentario referente a la aplicación del nuevo real decreto o a este documento debe dirigirse a la dirección de correo electrónico [aecaem@aemps.es](mailto:aecaem@aemps.es) citando como referencia en el asunto «Preguntas y Respuestas».



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

v. 13 de enero de 2016

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

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

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

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

Las solicitudes realizadas a partir del 13 de enero de 2016 serán presentadas a un único CEIm siguiendo las reglas del apartado 3.

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

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

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



través de Eudravigilance\_CTM, podrá notificarlas a la AEMPS a través del número de FAX, +34 918 225 076 (ver también apartados 5 y 6).

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

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

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

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

La AEMPS mantendrá en su página web un listado público de CEIm acreditados adheridos al memorando de colaboración y que, por tanto, pueden asumir las responsabilidades de CEIm.

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

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

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

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

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

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

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

La solicitud de autorización de un ensayo clínico deberá presentarse con firma electrónica. En los casos en que el solicitante no tenga firma electrónica, la fecha de recepción de la



solicitud será la de presentación en el registro de la AEMPS/CEIm del justificante de envío telemático y la carta de presentación con la firma manuscrita.

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

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

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

Debido a la necesidad de adaptación del sistema actual, durante un periodo transitorio previsto hasta el 31 de marzo de 2016, las solicitudes de autorización de un ensayo clínico o de una modificación sustancial deben enviarse durante el calendario actualmente vigente para el envío de solicitudes al CEIC. Por ello, la fecha efectiva de presentación de una solicitud inicial o de una modificación sustancial a la AEMPS y al CEIm en este periodo será entre el 1 y 5 de cada mes. Sin embargo, **es muy recomendable que el promotor realice el envío de la solicitud cualquier día del mes**. En este periodo, en todas las solicitudes recibidas desde el día 6 a final de mes, se considerará que su fecha efectiva de entrada es el día 1 del mes siguiente.

Todas las fechas relativas al ensayo así como el informe anual de seguridad se comunicarán a través del Portal ECM utilizando las solicitudes para un ensayo clínico autorizado. La fecha de la primera visita del primer paciente y la fecha de fin de reclutamiento en España se indicarán en la carta de presentación del apartado “E) i) Informes Ad Hoc o notificación inicial de medidas urgentes de seguridad ya adoptadas”. La fecha de finalización del ensayo en España y la de finalización globalmente en todos los países se notificarán utilizando “F. Notificación de fin del ensayo (Anexo 1D)”, indicando en la carta de presentación si la fecha es global o en España.

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

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

El informe anual de seguridad se comunicará utilizando “E. iv) Informe anual de seguridad (DSUR).

Los cambios en los datos de contacto del promotor, solicitante o representante legal y los cambios de solicitante deben comunicarse utilizando H.- Cambio en los datos de contacto.



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

v. 3 de febrero de 2016

No. Las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas deben notificarse a la AEMPS pero no al CEIm, En todos los casos, tanto si la reacción adversa ha ocurrido en España como si ha ocurrido en otro país, la notificación debe hacerse únicamente a través de Eudravigilance\_CTM.

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

La narrativa de los casos podrá hacerse en inglés o en español, en este caso preferentemente acompañada de un resumen en inglés.

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

v. 3 de febrero de 2016

Mientras no existan instrucciones específicas al respecto, los promotores deben seguir actuando como hasta ahora. La AEMPS está trabajando con las CCAA e informará puntualmente de cualquier cambio.

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

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

Los documentos del ensayo siguen siendo esencialmente los mismos que actualmente, aunque se han clasificado en parte I y parte II. Es importante identificar el tipo de documento de forma correcta cuando los documentos se cargan en el Portal ECM, para que la solicitud pueda considerarse válida (ver apartado 36, anexo I).

Cuando el promotor considere que el ensayo es de bajo nivel de intervención deberá indicarlo en el apartado de comentarios de la carta de presentación que se rellena en el Portal ECM y proporcionar la justificación correspondiente para ello (ver apartado 36, anexo I).

Los documentos de idoneidad del investigador y de idoneidad de las instalaciones deberán ajustarse a los modelos indicados en los anexos II y III (ver apartados 37 y 38).



## 8. ¿Qué debe presentarse para solicitar la autorización de una modificación sustancial de un ensayo clínico?

v. 3 de febrero de 2016

### a) Carta de presentación

- La identificación de la modificación sustancial mediante una fecha y un número o código.
- Si la modificación relevante afecta solo a la parte I, a la parte I y II o a la parte II y cuáles son los documentos del ensayo que cambian.
- Un breve resumen de los cambios que será público cuando se disponga de la funcionalidad correspondiente en el REec.
- Si la modificación afecta a otros ensayos, una lista de los mismos indicando para cada uno el número de EudraCT de ensayo y el número y fecha de la modificación.

### b) Formulario de solicitud de modificación relevante

- Con el fin de evitar errores, la modificación sustancial debe estar identificada con una fecha y un número o código en el apartado E.1 del formulario de modificación relevante, que tiene que identificar globalmente todos los cambios de la modificación.

Esta fecha y número no es la identificación de la nueva versión de protocolo o de otros documentos que cambien. La modificación debe tener la misma identificación en todos los países en caso de que la modificación sea internacional.

- En el apartado F se incluirá una tabla en la que se identificará para cada cambio: el texto previo, el texto nuevo y la justificación del cambio, identificando el documento y apartado en el mismo que cambia. En el caso de que los cambios no quepan en este apartado del formulario, el promotor puede enviar esta tabla en un documento aparte. Se proporcionarán tablas separadas a) para los cambios que tengan que ver con la calidad del medicamento y cumplimiento de normas de correcta fabricación, y b) respecto a los datos preclínicos y clínicos.

El promotor es responsable de que todos los cambios reflejados en las tablas se correspondan con los cambios incluidos en los documentos modificados.

### c) Nueva versión de los documentos que se modifiquen, incluido el formulario de solicitud inicial revisado cuando proceda, identificados con una nueva fecha

### d) Nuevos documentos (ej. cuando se añadan centros, los correspondientes a los nuevos centros), cuando proceda

### e) Documentos que justifiquen los cambios, cuando proceda



- f) Una evaluación general actualizada de la relación beneficio/riesgo
- g) Las posibles consecuencias para los sujetos ya incluidos en el ensayo
- h) Las posibles repercusiones sobre la evaluación de los resultados
- i) Cuando proceda, prueba del pago de la tasa correspondiente al CEIm

## 9. Formularios web AEMPS

v. 3 de febrero de 2016

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

## 10. ¿Qué debe incluir la memoria económica?

v. 3 de febrero de 2016

El artículo 32 del Real Decreto establece que se deberá presentar al CEIm una memoria económica única por ensayo que deberá incluir los aspectos del contrato de todos los centros participantes. La Agencia trabaja con los CEIm en elaborar unas directrices comunes de las cuáles se informará oportunamente.

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

v. 3 de febrero de 2016

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

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

v. 13 de enero de 2016

Los ensayos clínicos con medicamentos estarán sujetos a autorización previa por parte de la AEMPS, tras una evaluación científica y ética de las partes I y II.

Además, en el caso de un ensayo clínico con un medicamento que incluya un organismo modificado genéticamente será necesario que el promotor disponga de la autorización correspondiente según la Ley 9/2003, de 25 de abril, por la que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente (ver apartado 18).

Para poder iniciar un ensayo clínico en un centro participante, el promotor deberá disponer del dictamen favorable a la realización del ensayo clínico en dicho centro emitido por el



CEIm, la resolución de autorización de la AEMPS y el contrato firmado con la dirección de dicho centro. Además, debe haber activado el centro para el ensayo en el Registro Español de Estudios Clínicos (REec).

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

Con el objetivo de que la información del REec se encuentre actualizada con respecto a los centros participantes y resulte de utilidad a los pacientes, en las modificaciones sustanciales que impliquen una adición de un centro, el promotor deberá enviar a la AEMPS, una vez que tenga autorizada la modificación sustancial, la notificación de ampliación de centros utilizando la opción D i) del Portal ECM para un ensayo autorizado (ver también el apartado 28).

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

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

No. Entre el centro y el promotor debe existir un acuerdo para la realización de un ensayo clínico que se expresa mediante el contrato. Sólo en ensayos clínicos en los que el promotor sea un investigador que pertenezca al centro y no se requiera la firma del contrato se precisará la conformidad expresa de la dirección del centro. Sin embargo, este es un documento solo para el promotor.

La conformidad de la dirección del centro tampoco debe seguir notificándose a la AEMPS en el caso de ensayos clínicos autorizados antes del 13 de enero de 2016. Bastará en estos casos con la activación del centro en el REec.

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

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

En el Reglamento está previsto que haya un pago único de tasa por país que aún no está vigente. Por tanto, las tasas correspondientes a la AEMPS y al CEIm son las establecidas para la AEMPS (las tasas vigentes para la AEMPS pueden consultarse en <http://www.aemps.gob.es/industria/tasas.do?id=5>) y las correspondientes al CEIm evaluador como hasta ahora y deben seguir pagándose por separado. La AEMPS informará puntualmente de cualquier cambio que se produzca a este respecto.

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

v. 13 de enero de 2016

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



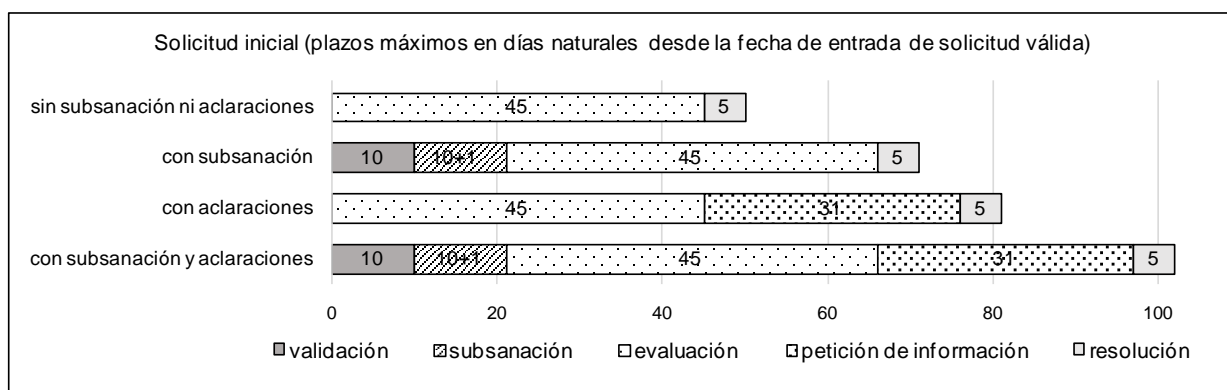
La AEMPS será quien comunique al promotor si la parte I de la solicitud es válida y el calendario de evaluación, así como el resultado de la evaluación sobre la parte I que reflejará la valoración tanto de la AEMPS como del CEIm integrada en una posición única. También adoptará la decisión sobre el ensayo que podrá expresarse como una autorización, una autorización con condiciones o una denegación. Para que la decisión sea que el ensayo es autorizable o autorizable con condiciones, ésta debe ser la conclusión sobre la parte I y en el dictamen del CEIm sobre la parte II.

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

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

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

El proceso que sigue una solicitud desde la fecha de entrada se resume en la figura siguiente. En el apartado 4 se explica cuál será la fecha de entrada en caso de solicitudes no simultáneas a la AEMPS y al CEIm y en caso de envío de una solicitud sin firma electrónica.



El CEIm validará la parte II y la AEMPS la parte I en un plazo máximo de 10 días naturales. En caso de ser necesario subsanar la solicitud el promotor dispondrá de 10 días naturales para presentar la información solicitada<sup>(1)</sup> y la AEMPS (parte I) y el CEIm (parte II) de 5 días naturales para comunicar al promotor si la solicitud es válida o no.

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

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

<sup>1</sup>En el caso de ensayos clínicos sin ánimo comercial el plazo máximo para que el promotor conteste a una petición de subsanación de la solicitud será de 30 días naturales.



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

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

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

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

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

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

La AEMPS enviará la resolución de la solicitud al promotor y al CEIm en los 5 días naturales posteriores a la fecha en que se haya completado el plazo de evaluación de la parte I<sup>(2)</sup> y el promotor haya recibido el dictamen del CEIm de la parte II. Cuando la conclusión sobre la parte I sea que el ensayo es autorizable o autorizable con condiciones, las conclusiones sobre la parte I se comunicarán al promotor en la resolución de autorización del ensayo. Solo en el caso de que la conclusión de la parte I sea denegar la autorización del ensayo se comunicarán las razones al promotor 5 días antes de que reciba la resolución.

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

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

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

<sup>2</sup> En caso de que se hubiera solicitado información complementaria sobre la parte I pero no sobre la parte II, el plazo de evaluación de la parte I podría alargarse hasta 31 días naturales respecto al plazo de evaluación de la parte II.



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

v. 3 de febrero de 2016

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

**18. ¿Cómo debe solicitarse la autorización según la Ley 9/2003, de 25 de abril (3) en el caso de ensayos clínicos con medicamentos que incluyan un organismo modificado genéticamente?**

v. 13 de enero de 2016

Pueden obtener información al respecto en la página web del Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente (<http://www.magrama.gob.es>) en los vínculos “Calidad y Evaluación Ambiental”, “Biotecnología”, y “Organismos modificados genéticamente (OMG)” (<http://www.magrama.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/biotecnologia/>)

Correo electrónico: [bzn-secretariaomg@magrama.es](mailto:bzn-secretariaomg@magrama.es)

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

v. 3 de febrero de 2016

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

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

v. 3 de febrero de 2016

Cualquier desistimiento de la solicitud, ante la AEMPS o el CEIm conlleva el desistimiento respecto a la solicitud completa del ensayo. Esto también se aplica cuando el promotor no responde a la petición de información durante la validación de la solicitud o a la petición de información suplementaria durante la evaluación por parte de la AEMPS o el CEIm. Durante la validación el promotor será informado del calendario de evaluación y de un punto de contacto al que dirigirse en caso de dudas.

<sup>3</sup> Ley 9/2003, de 25 de abril, por la que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente.



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

v. 13 de enero de 2016

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

Cuando la solicitud previa no se hubiera considerado válida o en caso de que el desistimiento de la solicitud previa tuviera lugar durante la fase de validación, el promotor podrá reutilizar la tasa previamente pagada a la AEMPS, siempre y cuando ésta hubiera sido la misma que corresponda a la reiteración de la solicitud, sin tener que volver a pagarla.

El promotor deberá indicar en el apartado comentarios de la carta de presentación que se rellena en el portal de ensayos clínicos con medicamentos qué es lo que ha cambiado respecto a la solicitud previa y únicamente deberá adjuntar las nuevas versiones de los documentos que hayan cambiado. En este caso, el documento deberá resumir en una sección cuales son todos los cambios del documento, o en caso contrario se proporcionará este resumen de los cambios en un documento aparte. El formulario de solicitud no debe enviarse como documento adjunto. Ver además el anexo I.

## **22. ¿Es necesario seguir enviando los informes anuales sobre la marcha del ensayo?**

v. 3 de febrero de 2016

No, no es necesario. Es recomendable que en el informe anual de seguridad, conste la situación del ensayo globalmente y en cada país, o al menos en España, con respecto al número de sujetos reclutados, número de sujetos en tratamiento y número que se ha retirado del ensayo por razones de seguridad.

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

v. 13 de enero de 2016

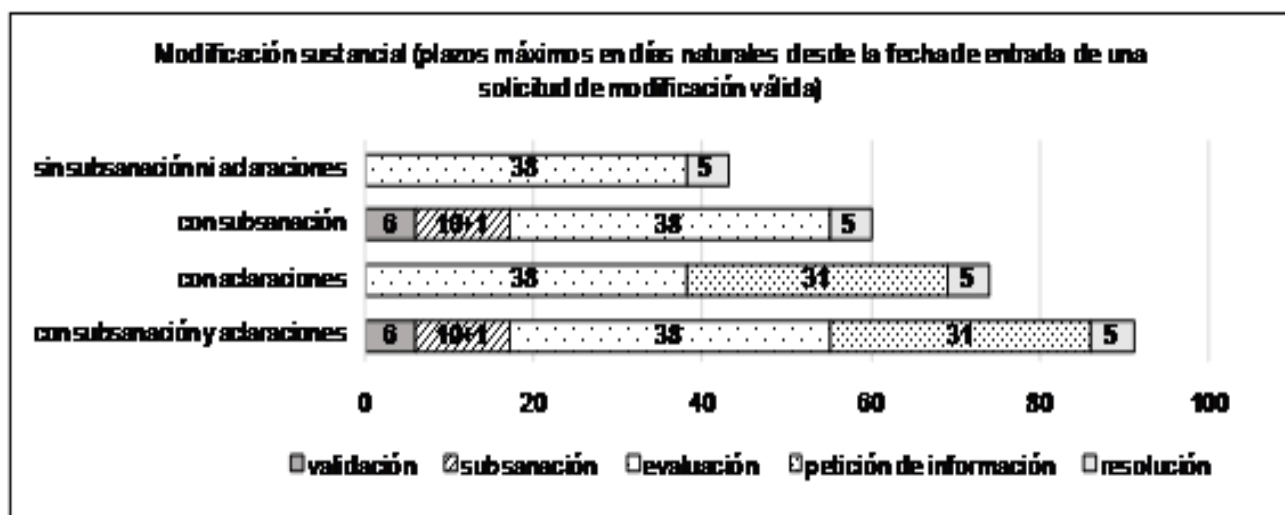
Pueden encontrarse ejemplos de modificaciones sustanciales que afectan a la parte I en el documento CT-1 del capítulo I del volumen 10 Eudralex que puede consultarse en [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2010\\_c82\\_01/2010\\_c82\\_01\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2010_c82_01/2010_c82_01_es.pdf).

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

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

El proceso que sigue una solicitud desde la fecha de entrada se resume en la figura siguiente. En el apartado 4 se explica cuál será la fecha de entrada en caso de solicitudes no simultáneas a la AEMPS y al CEIm y en caso de envío de una solicitud sin firma electrónica.

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



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

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

Las modificaciones que solo afecten a la parte II deben enviarse solo al CEIm y las que afecten a la fabricación de los medicamentos o cumplimiento de normas de correcta fabricación, solo a la AEMPS.

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



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

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

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

v. 3 de febrero de 2016

La solicitud debe presentarse a través del Portal ECM a la vez (primero al CEIm e inmediatamente después a la AEMPS).

## **26. ¿Es posible presentar una modificación sustancial al CEIm que solo implique cambios en la parte II antes de que el ensayo haya sido autorizado por la AEMPS?**

v. 3 de febrero de 2016

No, no es posible.

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

v. 3 de febrero de 2016

Como norma general, no es aceptable. Sería admisible la presentación de varias solicitudes simultáneas cuando una de ellas afecte a cambios solo en la parte I y la otra solo a cambios en la parte II, no relacionados con el cambio en la parte I y cuando la modificación se refiera a la adopción de una medida de carácter urgente por razones de seguridad.

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

v. 13 de enero de 2016

Con el fin de simplificar la evaluación, se recomienda al promotor que las modificaciones sustanciales que se refieran a un cambio del investigador principal o una adición de centros, se presenten en modificaciones sustanciales que solo se refieran a la parte II y por tanto dirigidas solo al CEIm.



Cuando la modificación se refiera a una ampliación de centros, el promotor deberá enviar una notificación de ampliación de centros a la AEMPS para que puedan verse los nuevos centros en el REec. En dicha notificación enviará el dictamen favorable del CEIm para la modificación y el xml del formulario de la modificación sustancial con los centros incluidos en el dictamen. No es necesario que el promotor envíe a la AEMPS el dictamen del CEIm en otros casos. En el apartado 12 se indican los pasos necesarios para que el ensayo pueda iniciarse en un centro, manteniendo actualizada la información del ensayo en el REec.

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

v. 13 de enero de 2016

Tal como se acepta actualmente en el proceso voluntario de armonización - VHP (ver “key documents list” en <http://www.hma.eu/ctfg.html>) y, de acuerdo con lo indicado en las especificaciones funcionales para el portal y base de datos de la UE que será auditable<sup>(4)</sup>, entre el 23 de diciembre y el 7 de enero habrá una parada de reloj en todos los plazos aplicables durante ese periodo, salvo que previamente a la solicitud se haya pactado con la AEMPS y el CEIm que la evaluación pueda llevarse a cabo sin esa parada de reloj.

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

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

Cuando el CEIm haya participado en el procedimiento VHP (ver “key documents list” en <http://www.hma.eu/ctfg.html>), la posición indicada por la AEMPS en el VHP será vinculante también para el CEIm. Para que la autorización oficial del ensayo clínico pueda tener lugar en el plazo de 10 días posterior a la fecha de solicitud, es necesario disponer del dictamen del CEIm sobre la parte II.

Se considera muy recomendable involucrar al CEIm en las solicitudes VHP que afecten a España, dado que según el nuevo Real Decreto la evaluación de la parte I es responsabilidad de la AEMPS y del CEIm tal como se indica en el memorando de colaboración.

En este caso, lo más conveniente sería que el promotor presente simultáneamente la parte I al coordinador del VHP y la solicitud completa del ensayo a través del Portal ECM al CEIm (los mismos documentos que correspondan de la parte I presentados por VHP y la parte II). De este modo, la AEMPS podrá transmitir en el VHP la posición global de España sobre la parte I (integrando la opinión del CEIm) y en paralelo el CEIm evaluará fuera del VHP la parte II conforme al Real Decreto 1090/2015. La opinión expresada en el VHP será vinculante tanto para la AEMPS como para el CEIm.

El CEIm elegido deberá aceptar recibir la solicitud en la fecha de envío al VHP aunque no coincida con el plazo 1 al 5 para el periodo transitorio indicado en el apartado 4.

<sup>4</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2014/12/WC500179339.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/12/WC500179339.pdf)



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

En caso de que el CEIm no hubiera participado en la evaluación del VHP, la opinión de España en el VHP solo sería vinculante para los aspectos que deben ser evaluados por la AEMPS conforme al memorando de colaboración, y la autorización del ensayo se retrasaría hasta disponer del dictamen del CEIm.

Los EC cuya solicitud se haya evaluado por VHP antes del 13 de enero de 2016 se autorizarán según el real decreto 223/2004.

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

v. 13 de enero de 2016

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

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

v. 13 de enero de 2016

El promotor es responsable de suministrar de forma gratuita los medicamentos en investigación. En los ensayos clínicos cuyo promotor sea un investigador del centro o una entidad no lucrativa de carácter científico, o en aquellos en los que exista común acuerdo con la dirección del centro donde vaya a desarrollarse el ensayo clínico, se podrán acordar con el centro otras formas de suministro, especialmente cuando el tratamiento de los pacientes en el ensayo, o parte de él, fuera el que recibirían en caso de haber decidido no participar en el ensayo. En todo caso, deberá asegurar que la participación de un sujeto en el ensayo clínico no supondrá un coste para él adicional al que hubiera debido afrontar en el contexto de la práctica clínica habitual.

### **33. Publicación de la fecha de finalización del ensayo, de los motivos de una finalización anticipada y del resumen del Informe final de resultados en el REec**

v. 13 de enero de 2016

El promotor deberá notificar a la AEMPS y al CEIm la fecha de finalización del ensayo en España y la fecha de finalización global del ensayo en el plazo máximo de 15 días naturales desde que haya tenido lugar dicha circunstancia, indicando los motivos en el caso de tratarse de una finalización anticipada.

Además, el promotor enviará a la AEMPS y al CEIm una copia del resumen de los resultados que se publique en EudraCT no más tarde de un año después de la fecha de finalización del ensayo.





Cuando el análisis de los resultados de un sub-estudio de un ensayo clínico finalice en fecha posterior al resto del ensayo será necesario que el resumen de sus resultados se presente a la AEMPS y al CEIm en el año siguiente a su finalización, sin que esto suponga retraso alguno en la presentación de los resultados del resto del ensayo.

Toda la información anteriormente mencionada se publicará sin retraso en el REec.

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

v. 3 de febrero de 2016

Se prevé tener la aplicación en el segundo semestre de este año. Los promotores del estudio tendrán que cargar retrospectivamente los estudios observacionales que hayan **clasificado e iniciado** tras la entrada en vigor del nuevo real decreto una vez que la aplicación que alimentará el REec esté disponible. Entonces, se indicarán directrices para facilitar esta tarea.

### **35. ¿Cómo deben comunicarse a la AEMPS y al CEIm los incumplimientos graves a los que se refiere el artículo 29?**

v. 3 de febrero de 2016

Hasta que sea factible el envío a través del Portal ECM los incumplimientos graves deberán comunicarse a la AEMPS al Departamento de Inspección y Control de Medicamentos según lo indicado en el apartado «Como debe notificarse» en <http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/home.htm>. Este apartado está en proceso de revisión y la AEMPS comunicará puntualmente cualquier cambio que se produzca.



## 36. Anexo I. Documentación del ensayo e identificación de los documentos a cargarlos en el Portal ECM

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

En la documentación del ensayo clínico se diferencian dos partes, parte I (documentos para enviar a la AEMPS y al CEIm y documentos para enviar solo a la AEMPS) y parte II (documentos a enviar solo al CEIm), que constan en la tabla siguiente.

### Documentos de la Parte I para enviar a la AEMPS y al CEIm

#### 1. Carta de presentación

Debe indicarse en el apartado comentarios de la carta de presentación que se rellena en el Portal ECM dirigida a la AEMPS el día en que se ha enviado la solicitud al CEIC.

Cuando el promotor considere que el ensayo es de bajo nivel de intervención deberá indicarlo en el apartado de comentarios de la carta de presentación que se rellena en el Portal ECM y proporcionar la justificación que corresponda para esta calificación.

La carta de presentación debe incluir una lista completa de medicamentos en investigación (con su situación regulatoria) y de medicamentos auxiliares.

En la solicitud dirigida al CEIm indicará, además, donde se describe el procedimiento de selección de los sujetos, así como donde se describe la gestión de las muestras biológicas obtenidas en el ensayo (documento aparte o sección concreta del protocolo).

#### 2. Formulario de solicitud

#### 3. Autorización del promotor al solicitante, si procede

#### 4. Autorización del promotor del ensayo clínico previo o fabricante del producto en caso de referencia cruzada a un PEI

#### 5. Protocolo

Se recomienda que tenga referencias cruzadas al manual del investigador en vez de reproducir la información del manual del investigador.

#### 6. Resumen del protocolo

#### 7. Manual del Investigador o ficha técnica del medicamento en investigación.

#### 8. Ficha técnica o manual del investigador de los medicamentos auxiliares (no investigados), si procede

Deberá presentarse la ficha técnica para los medicamentos auxiliares no autorizados en España. En los casos excepcionales en que el medicamento auxiliar no estuviera autorizado en la UE deberá presentarse una justificación para ello y un manual del investigador.

#### 9. Asesoramiento científico y Plan de investigación Pediátrica, si procede



### **Documentos de la parte I para enviar solo a la AEMPS**

10. Documentación relativa al cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación del medicamento en investigación, cuando proceda
11. Expediente de medicamento en investigación, cuando proceda
12. Expediente de medicamento no investigado (auxiliar), cuando proceda  
El expediente de medicamento en investigación y de medicamento no investigado deberán incluir respecto a los datos no clínicos y clínicos únicamente la información que no conste en el manual del investigador. En tal caso, la información referente a los datos no clínicos y clínicos y la valoración global riesgo beneficio se incluirán en un documento separado de la parte correspondiente a los datos de calidad.
13. Etiquetado del medicamento en investigación
14. Justificante de pago de la tasa a la AEMPS

### **Documentos de la parte II para enviar solo al CEIm**

15. Procedimiento de selección
16. Información a los sujetos de ensayo, formulario de consentimiento informado y procedimiento de consentimiento informado
17. Idoneidad del investigador  
Deberá enviarse un documento en el que conste la lista de los centros participantes y el nombre y el cargo de los investigadores principales así como el número de sujetos de ensayo previsto en cada centro y un curriculum vitae actualizado de cada investigador principal en el que se indique cualquier circunstancia que pudiera influir en la imparcialidad de los investigadores, por ejemplo intereses económicos y afiliaciones institucionales (ver modelo de documento de idoneidad del investigador en el apartado 37 anexo II).
18. Idoneidad de las instalaciones  
Se presentará una declaración escrita por parte del director del centro sanitario o institución en que se encuentre el centro del ensayo o persona delegada, en el que se justifique la idoneidad del centro del ensayo clínico, teniendo en cuenta la naturaleza y utilización del medicamento en investigación, la idoneidad de las instalaciones, el equipamiento, los recursos humanos y la descripción de los conocimientos especializados (ver modelo de documento idoneidad de las instalaciones en el apartado 38 anexo III).
19. Prueba de la cobertura de seguro o garantía financiera
20. Memoria económica
21. Documentos relacionados con la gestión de muestras biológicas
22. Declaración de cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de datos de carácter personal y su normativa de desarrollo
23. Prueba del pago de la tasa al CEIm cuando proceda

Todos los documentos de la parte I podrán presentarse en inglés. Sin embargo:



- El formulario de solicitud dado que alimenta el registro español de estudios clínicos, deberá contener la información en los campos de texto libre en español e inglés.
- El resumen del protocolo deberá presentarse en español.
- El etiquetado generalmente deberá constar en español, siendo admisibles los etiquetados multilingües. Podrá valorarse la disponibilidad del etiquetado en otra lengua, siempre y cuando el promotor justifique la dificultad de disponer del etiquetado en español, y que el etiquetado en otra lengua no causará confusión en la distribución y administración del medicamento.
- Los documentos de la parte II dirigidos al sujeto de ensayo que constan en el punto 16 dirigidos al CEIm deberán constar únicamente en castellano. No obstante, cuando se solicite, el promotor es responsable de proporcionar la traducción fidedigna de dicha información a otras lenguas. Estas traducciones no tienen que enviarse al CEIm.



### 37. Anexo II. IDONEIDAD DEL INVESTIGADOR

v. 13 de enero de 2016

Logo promotor

En relación al ensayo clínico:

**Título del estudio: XXXXXXX**

**Código: XXXXXX**

**EudraCT: XXXXXX**

Se presenta la lista de los centros previstos para la realización del ensayo clínico, el nombre y el cargo de los investigadores principales así como el número de sujetos de ensayo previsto en cada centro.

Investigador principal	Centro de realización del estudio	Número sujetos previsto

Se adjunta además, el currículum vitae actualizado que acredita su formación en los principios de buena práctica clínica, su experiencia profesional en ensayos clínicos y atención a pacientes. En este documento se indicará, si existe, cualquier circunstancia que pudiera influir en la imparcialidad de los investigadores, por ejemplo intereses económicos y afiliaciones institucionales.

En \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Firmado: \_\_\_\_\_

D./D<sup>a</sup> representante del promotor

CÓDIGO PROTOCOLO: XXXXXX

EudraCT: XXXXXXXX



### 38. Anexo III. IDONEIDAD DE LAS INSTALACIONES

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

Insertar logo del centro  
En relación al ensayo clínico  
**Título del estudio: XXXXXXXX**

**Código: XXXXXX**  
**EudraCT: XXXXXX**  
**Investigador principal y servicio al que pertenece: XXXXX**  
**Centro: XXXXXXXX**

Se hace constar que teniendo en cuenta la naturaleza y la utilización del medicamento en investigación, este centro cuenta con los recursos humanos, equipamiento e instalaciones necesarios para llevar a cabo este estudio.

Así mismo, se reconoce la colaboración de los siguientes servicios que han sido informados sobre su implicación en el estudio y han expresado su conformidad al respecto.

Otros servicios implicados (indicar los que sean y cuando no haya ninguno indicar "No"):

En \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Firmado: \_\_\_\_\_

Dr.: \_\_\_\_\_

Director Médico/ Jefe de Servicio/Persona delegada.