

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

VERSIÓN: 3 de febrero 2016

Fecha de publicación: 4 de febrero de 2016



## 1. Objetivo y marco de aplicación

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

El Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos, atribuye a la Agencia Española de Medicamentos (en adelante AEMPS) la responsabilidad de autorizar los ensayos clínicos con medicamentos, determinando que la evaluación de la parte I del ensayo corresponderá de forma conjunta a la AEMPS y al Comité de Ética de la investigación con medicamentos (en adelante CEIm) y asignando a este último la responsabilidad de la evaluación de la parte II. Además, establece en su artículo 18, Colaboración e intercambio de información entre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y los «CEIm», que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (en adelante, AEMPS) establecerá los mecanismos y procedimientos de colaboración e intercambio de información en materia de estudios clínicos con medicamentos e investigaciones clínicas con productos sanitarios con los CEIm, y que estos criterios se harán públicos. Todo ello debe plasmarse en un «memorando de colaboración» que delimite las responsabilidades de los CEIm y de la AEMPS.

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

Este memorando resume los acuerdos entre la AEMPS, como autoridad competente, y los CEIm para dar cumplimiento al artículo 18 del Real Decreto 1090/2015, de 4 de



diciembre, y establecer una colaboración y comunicación efectivas entre ellos. El documento debe servir también de marco en el que se unifiquen criterios en torno a la evaluación y autorización de los ensayos clínicos con medicamentos en España.

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

## 2. Glosario

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

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

- 3.1. La **AEMPS** debe facilitar el procedimiento de evaluación y la emisión del dictamen por parte del «CEIm» en los estudios clínicos con medicamentos con el objeto de integrar la evaluación de uno y otro en una decisión única por estudio clínico, válida para todo el Estado. La AEMPS será el punto nacional de contacto que establece el artículo 83 del Reglamento (UE) No 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.
- 3.2. El **Departamento de Medicamentos de Uso Humano** de la AEMPS facilitará el intercambio de información con los «CEIm», coordinará el desarrollo y mantenimiento de un sistema de información único e integrado para los estudios clínicos con medicamentos, gestionará la base de datos de estudios clínicos con medicamentos de la red nacional de «CEIm», proporcionará asesoramiento a los «CEIm» en cuestiones de procedimiento relativas a los estudios clínicos con medicamentos y desarrollará cualquier otra función que, en relación con las actividades de los «CEIm», se le atribuya por la normativa vigente.

Será responsable de evaluar los aspectos que según este memorando corresponden a la AEMPS, de evaluar la información proporcionada por el promotor durante la realización del ensayo, teniendo en cuenta los datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos en investigación,



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

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

Como norma general, el GCEC se reunirá once veces al año, bien de forma presencial, bien mediante teleconferencia. Hasta que se lleve a cabo el procedimiento de re-acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) establecido en la disposición adicional primera del Real Decreto 1090/2015, participarán en el GCEC un número de CEIC/CEIm que en su conjunto hayan sido comités responsables de emitir el dictamen en al menos el 85% de los ensayos clínicos evaluados.

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

En la documentación del ensayo clínico se diferencian dos partes, I y II<sup>1</sup>.

### 4.1. Documentos de la parte I para enviar a la AEMPS y al CEIm

- 4.1.1. Carta de presentación
- 4.1.2. Formulario de solicitud
- 4.1.3. Protocolo<sup>2</sup>
- 4.1.4. Manual del Investigador o ficha técnica del medicamento en investigación
- 4.1.5. Ficha técnica o manual del investigador de los medicamentos no investigados (auxiliares)<sup>3</sup>
- 4.1.6. Asesoramiento científico y Plan de investigación Pediátrica

### 4.2. Documentos de la parte I para enviar solo a la AEMPS

- 4.2.1. Documentación relativa al cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación del medicamento en investigación
- 4.2.2. Expediente de medicamento en investigación
- 4.2.3. Expediente de medicamento no investigado (auxiliar)<sup>4</sup>
- 4.2.4. Etiquetado del medicamento en investigación
- 4.2.5. Justificante de pago de la tasa a la AEMPS

### 4.3. Documentos de la parte II para enviar solo al CEIm

- 4.3.1. Procedimiento de selección
- 4.3.2. Información a los sujetos de ensayo, formulario de consentimiento informado y procedimiento de consentimiento informado
- 4.3.3. Idoneidad del investigador
- 4.3.4. Idoneidad de las instalaciones

---

<sup>1</sup> La documentación de una solicitud de ensayo clínico se indica con mayor detalle en el documento "Instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España" disponible en .

<http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm>

<sup>2</sup> Se recomienda que tenga referencias cruzadas al manual del investigador en vez de reproducir la información del manual del investigador.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.



- 4.3.5. Prueba de la cobertura de seguro o garantía financiera
- 4.3.6. Memoria Económica
- 4.3.7. Documentos relacionados con la gestión de muestras biológicas
- 4.3.8. Prueba del pago de la tasa al CEIm , cuando proceda
- 4.3.9. 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

Todos los documentos de la parte I pueden presentarse en inglés. Sin embargo, el formulario de solicitud deberá contener la información en los campos de texto libre en español e inglés dado que alimenta el registro español de estudios clínicos. El resumen del protocolo deberá presentarse en español.

El etiquetado deberá constar como norma general 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 4.3.2 dirigidos al CEIm deberán constar únicamente en castellano. No obstante, caso de ser solicitado, el promotor será el responsable de proporcionar una traducción fidedigna de dicha información a otras lenguas.

## 5. Aspectos que deben evaluarse en un ensayo clínico

La evaluación de la parte I requiere la evaluación de los aspectos indicados en el artículo 6 del Reglamento Nº 536/2014. La evaluación de la parte II requiere la evaluación de los aspectos indicados en el artículo 7 del Reglamento 536/2014.

### 5.1. Evaluación en la parte I

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

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

- La AEMPS preparará el borrador del informe de evaluación de los ensayos clínicos fase I, y ensayos clínicos que incluyan fase I, el de los ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada y de los ensayos clínicos con alérgenos.

- El CEIm preparará el borrador del informe en el resto de los ensayos clínicos.

No obstante lo anterior, para cada ensayo clínico, a excepción de los de fase IV y los de bajo nivel de intervención que serán evaluados solamente por el CEIm, el reparto de responsabilidades entre AEMPS y CEIm en la evaluación de los diferentes aspectos que deben ser valorados en los ensayos clínicos, quedará como figura en la siguiente tabla:

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

(a) La AEMPS evaluará la calidad de los medicamentos y de los productos sanitarios sin marcado CE que puedan utilizarse en el ensayo.

(b) La AEMPS contribuirá a la coherencia de la clasificación.

(c) La AEMPS evaluará si el EC ha sido recomendado o impuesto en asesoramientos científicos o en decisiones reguladoras previo o si forma parte de un PIP y tiene dictamen del Comité Pediátrico (PDCO).

(d) La AEMPS valorará la categoría y fase del ensayo.

(e) La AEMPS evaluará si hay coherencia con los datos no clínicos.



(f) La AEMPS evaluará los riesgos de los medicamentos, acontecimientos adversos de especial interés e información de seguridad de referencia.

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

### 5.1.1. ENSAYO CLÍNICO DE BAJO NIVEL DE INTERVENCIÓN

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

- a) los medicamentos en investigación, excluidos los placebos, están autorizados;
- b) según el protocolo del ensayo clínico, los medicamentos en investigación se utilizan de conformidad con los términos de la autorización de comercialización, o su uso se basa en pruebas y está respaldado por datos científicos publicados sobre la seguridad y eficacia de dichos medicamentos en alguno de los Estados miembros implicados, y
- c) los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo o carga adicional para la seguridad de los sujetos que es mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual en alguno de los Estados miembros implicados.

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

Para la valoración del riesgo que conllevan los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento indicados en el apartado c), se tomará como referencia el anexo 4 de la directriz *Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population*.<sup>(5)</sup>

<sup>5</sup> [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/ethical\\_considerations\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/ethical_considerations_en.pdf)



### 5.1.2. JUSTIFICACIÓN

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

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

### 5.1.3. DISEÑO

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

Para la evaluación de la categoría y fase del ensayo se utilizarán los criterios indicados en el documento Appendix, on disclosure rules, to the “Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited - EMA/42176/2014”<sup>(6)</sup> que fija los criterios de transparencia.

### 5.1.4. MEDIDAS ANTICONCEPTIVAS Y CONTROL DE EMBARAZOS

**Para la evaluación de las** medidas anticonceptivas y control de embarazos ajustados al perfil de toxicidad reproductiva y desarrollo embrionario y fetal, se utilizará como referencia el documento *Recommendations related to contraception and pregnancy testing in clinical trials*<sup>(7)</sup> elaborado por el grupo europeo Clinical Trial Facilitation Group (CTFG).

<sup>6</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2015/10/WC500195084.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/10/WC500195084.pdf)

<sup>7</sup> [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/01-About\\_HMA/Working\\_Groups/CTFG/2014\\_09\\_HMA\\_CTFG\\_Contraception.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2014_09_HMA_CTFG_Contraception.pdf)



### **5.1.5. ROTURA DEL CIEGO**

La evaluación del protocolo requiere comprobar que el investigador figura como responsable de romper el ciego en situaciones de urgencia, no debiendo el promotor estar involucrado en general en esta decisión.<sup>8</sup>

### **5.1.6. FECHA FINAL DEL ENSAYO CLÍNICO**

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

## **5.2. Aspectos que requieren evaluación en la parte II**

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

### **5.2.1. CUMPLIMIENTO DE LOS REQUISITOS DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

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

### **5.2.2. COMPENSACIONES A LOS SUJETOS POR SU PARTICIPACIÓN**

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

<sup>8</sup>[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q\\_and\\_a/q\\_and\\_a\\_detail\\_000016.jsp&mid=WC0b01ac05800296c5](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000016.jsp&mid=WC0b01ac05800296c5)



### **5.2.3. COMPENSACIONES A LOS INVESTIGADORES**

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

### **5.2.4. MODALIDADES DE SELECCIÓN DE LOS SUJETOS DE ENSAYO**

El CEIm revisará el proceso de selección de los sujetos, y los materiales y procedimientos usados para ello. Salvo que se describa en el protocolo, en un documento aparte se describirá en detalle los procedimientos de inclusión de los sujetos de ensayo y se proporcionará una indicación clara de cuál es el primer acto de selección. Si la selección de sujetos de ensayo se efectúa mediante publicidad, se presentarán copias del material publicitario, ya sea impreso, grabaciones audio o vídeo o material para la web. Se expondrán los procedimientos propuestos para gestionar las respuestas a los anuncios, incluidas las copias de las comunicaciones utilizadas para invitar a los sujetos a participar en el ensayo clínico y lo previsto para informar o asesorar a las personas consideradas no aptas para el ensayo clínico.

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

### **5.2.5. PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES**

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

### **5.2.6. IDONEIDAD DE LAS PERSONAS QUE REALIZAN EL ENSAYO CLÍNICO**

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



Para dicha evaluación, el CEIm evaluará el CV de los investigadores principales así como las declaraciones de intereses económicos y afiliaciones institucionales de los mismos y tendrá en cuenta la declaración responsable del promotor de que los investigadores seleccionados reúnen las condiciones para un correcto desarrollo del ensayo (ver documento idoneidad del investigador en las “Instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España”<sup>1</sup>). En el caso de cambio de un investigador principal en un centro, una vez aprobado el estudio, se remitirá al CEIm la nueva documentación y se tratará como una modificación sustancial.

#### **5.2.7. IDONEIDAD DE LAS INSTALACIONES**

El CEIm revisará que las características generales de los centros en los que se propone realizar el ensayo clínico sean las adecuadas para la realización del mismo. Para dicha evaluación, el CEIm tendrá en cuenta la declaración del director del centro sanitario o institución (u otra persona responsable delegada) en que se encuentra el centro de ensayo clínico, sobre la idoneidad del centro de ensayo clínico, teniendo en cuenta la naturaleza y la utilización del medicamento en investigación, e incluyendo una descripción de la idoneidad de las instalaciones, el equipamiento, los recursos humanos y la descripción de los conocimientos especializados (ver documento de idoneidad de las instalaciones en las “Instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España”<sup>1</sup>).

En el caso de incorporación nuevos centros, una vez aprobado el estudio, se remitirá al CEIm la nueva documentación referida a los nuevos centros e investigadores y se tratará como una modificación sustancial.

#### **5.2.8. INDEMNIZACIÓN POR DAÑOS Y PERJUICIOS**

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



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

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

El RD 1716/2011, en desarrollo de la ley 14/2007, comenta en su preámbulo que quedan en el ámbito de su aplicación las muestras biológicas de origen humano que hayan sido obtenidas en ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios, siempre que se vayan a utilizar con fines de investigación biomédica. Posteriormente, en su artículo 3 apartado 2 párrafo d) concreta dicho ámbito a partir de la terminación del ensayo clínico correspondiente y siempre que dichas muestras entren a formar parte de una colección o de un biobanco.

En el caso de almacenamiento de muestras de ensayo clínico, una vez terminado el ensayo, para su uso posterior en investigación se deberá cumplir con los requisitos éticos y legales dispuestos en la regulación nacional (Real Decreto 1716/2011, artículo 3d) e internacional (entre otras el Convenio de Oviedo del Consejo de Europa de 1997, y Recomendación R (2006) acerca de la investigación con material biológico humano), dependiendo del caso.

## **6. Modificaciones sustanciales**

Como norma general, el «CEIm» y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios evaluarán aquellos aspectos sobre los que ya se hubieran pronunciado en el informe de evaluación inicial.

La AEMPS coordinará la evaluación en aquellos casos en los que una modificación relevante del protocolo o manual del investigador afecte a varios ensayos.

## **7. Contenido e idioma del informe de evaluación y decisión**

El informe de evaluación de la parte I respecto a las partes de preclínica y clínica incluirá los comentarios que la AEMPS o el CEIm consideren relevantes en relación con los aspectos mencionados en el apartado 5.1, así como un apartado de valoración



global que incluya la conclusión final y en su caso la posible lista de aclaraciones (petición de información) al promotor en relación con cada parte.

El informe de la parte I expresará la posición tanto de la AEMPS como del CEIm.

El informe de evaluación de la parte II incluirá los comentarios que el CEIm considere relevantes en relación con los aspectos mencionados en el apartado 5.2, así como un apartado de valoración global que incluya la conclusión final y en su caso la posible lista de aclaraciones (petición de información) al promotor.

La conclusión en ambos casos podrá ser que la realización del ensayo clínico se considera aceptable, que se considera aceptable con condiciones, o que se considera no aceptable en cuyo caso se explicarán las razones. En el informe de la parte II constarán los centros que el CEIm considera aceptables para realizar el ensayo, indicando en cada caso el nombre del investigador principal.

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

El idioma del informe de evaluación será en castellano, excepto cuando la evaluación del ensayo se lleve a cabo por un procedimiento de evaluación coordinado en la Unión Europea, en cuyo caso, deberá ser en inglés y según el formato utilizado al respecto.

## **8. Intercambio de información entre la AEMPS y el CEIm**

El Reglamento (UE) No 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, establece un portal y base de datos único para la autorización de ensayos clínicos en la Unión Europea. La situación de partida en España es la de un único portal y dos sistemas de bases de datos para la gestión de los ensayos en la AEMPS y los CEIm, respectivamente. Por otro lado, el nuevo sistema de autorización de ensayos clínicos requiere de una comunicación e intercambio de información frecuente entre AEMPS y CEIm.

Una vez en funcionamiento el portal y base de datos únicos en la UE, la AEMPS determinará la necesidad de añadir funcionalidades nacionales al sistema europeo para garantizar su funcionamiento en nuestro país. Mientras, como norma general, la AEMPS y el CEIm se comunicarán e intercambiarán información y documentos que

consideren necesarios a través de la aplicación SIC-CEIC. Ello no obsta para que se establezcan otros canales de comunicación que faciliten el desarrollo del proceso.

Dado que el proceso establecido de autorización del ensayo clínico y sus modificaciones sustanciales responde a plazos muy tasados, es necesario que el intercambio de información entre la AEMPS y el CEIm se ajuste a la posibilidad de trabajar en dichos plazos. Hay que llamar la atención sobre que dichos plazos son plazos máximos y que el procedimiento de evaluación y decisión no tiene por qué agotarlos en ninguna de sus fases.

La siguiente tabla muestra los calendarios para **solicitudes iniciales** de ensayos clínicos expresados en días naturales:

EVALUACIÓN						LA AEMPS ENVIARÁ LA RESOLUCIÓN DE PARTE I Y PARTE II (5 días) b
PARTE I: fase II, III y IV						
ENVIO DEL BORRADOR DE EVALUACIÓN A AEMPS <sup>a</sup>	INTEGRACIÓN Y ENVÍO A PROMOTOR DE CONCLUSIONES		RESPUESTA DEL PROMOTOR	ENVIO DE CONCLUSIONES SOBRE LA RESPUESTA A AEMPS	INTEGRACIÓN Y ENVÍO A PROMOTOR DE CONCL. FINALES	
35	10		12	10	9	
PARTE I: fase I, alérgenos y terapias avanzadas						
ENVIO DEL BORRADOR DE EVALUACIÓN A CEIm <sup>a</sup>	CEIm ENVÍA COMENTARIOS A AEMPS	INTEGRACIÓN Y ENVÍO A PROM. DE CONCLUS.	RESPUESTA DEL PROMOTOR	ENVIO DE CONCLUSIONES SOBRE LA RESPUESTA A AEMPS	INTEGRACIÓN Y ENVÍO A PROMOTOR DE CONCL. FINALES	
30	7	8	12	10	9	
PARTE II						
EVALUACIÓN Y ENVÍO A PROMOTOR DEL DICTAMEN			RESPUESTA DEL PROMOTOR	EVALUACIÓN Y ENVÍO A PROMOTOR Y AEMPS DE DICTAMEN		
45			12	19		

EVALUACIÓN

ACLARACIONES

(a) El plazo de evaluación comienza a partir del día siguiente a la fecha de entrada de una solicitud válida tanto en la AEMPS como en el CEIm.

(b) La AEMPS enviará la resolución del EC integrando las conclusiones de parte I y II en los 5 días posteriores a la fecha de envío del dictamen del CEIm de la parte II, siempre que se haya completado el periodo de evaluación de la parte I.

AEMPS
CEIm
Promotor

La evaluación de una solicitud inicial deberá haber concluido como máximo entre 45 y 96 días **desde la fecha de entrada de la solicitud**<sup>9</sup>. En caso de no haber sido necesarias ni una subsanación ni petición de aclaraciones este plazo máximo será de 45 días. En caso de haber sido necesaria una subsanación y petición de aclaraciones será de 96 días. En caso de haber sido necesaria una subsanación pero no una petición de aclaraciones será de 65 días. En caso de no haber sido necesaria una subsanación pero sí una petición de aclaraciones será de 76 días.

La siguiente tabla muestra los calendarios para **modificaciones sustanciales** parte I en ensayos clínicos expresados en días naturales:

EVALUACIÓN						LA AEMPS ENVIARÁ LA RESOLUCIÓN DE PARTE I Y PARTE II (5 días) b
PARTE I: fase II, III y IV						
ENVIO DEL BORRADOR DE EVALUACIÓN A AEMPS <sup>a</sup>	INTEGRACIÓN Y ENVÍO A PROMOTOR DE CONCLUSIONES		RESPUESTA DEL PROMOTOR	ENVIO DE CONCLUSIONES SOBRE LA RESPUESTA A AEMPS	INTEGRACIÓN Y ENVÍO A PROMOTOR DE CONCL. FINALES	
28	10		12	9	10	
PARTE I: fase I, alérgenos y terapias avanzadas						
ENVIO DEL BORRADOR DE EVALUACIÓN A CEIm <sup>a</sup>	CEIm ENVÍA COMENTARIOS A AEMPS	INTEGRACIÓN Y ENVÍO A PROM. DE CONCLUS.	RESPUESTA DEL PROMOTOR	ENVIO DE CONCLUSIONES SOBRE LA RESPUESTA A AEMPS	INTEGRACIÓN Y ENVÍO A PROMOTOR DE CONCL. FINALES	
23	7	8	12	9	10	
PARTE II						
EVALUACIÓN Y ENVÍO A PROMOTOR DEL DICTAMEN			RESPUESTA DEL PROMOTOR	EVALUACIÓN Y ENVÍO A PROMOTOR Y AEMPS DE DICTAMEN		
38			12	19		
EVALUACIÓN			ACLARACIONES			

(a) El plazo de evaluación comienza a partir del día siguiente a la fecha de entrada de una solicitud válida tanto en la AEMPS como en el CEIm.

(b) La AEMPS enviará la resolución del EC integrando las conclusiones de parte I y II en los 5 días posteriores a la fecha de envío del dictamen del CEIm de la parte II, siempre que se haya completado el periodo de evaluación de la parte I.

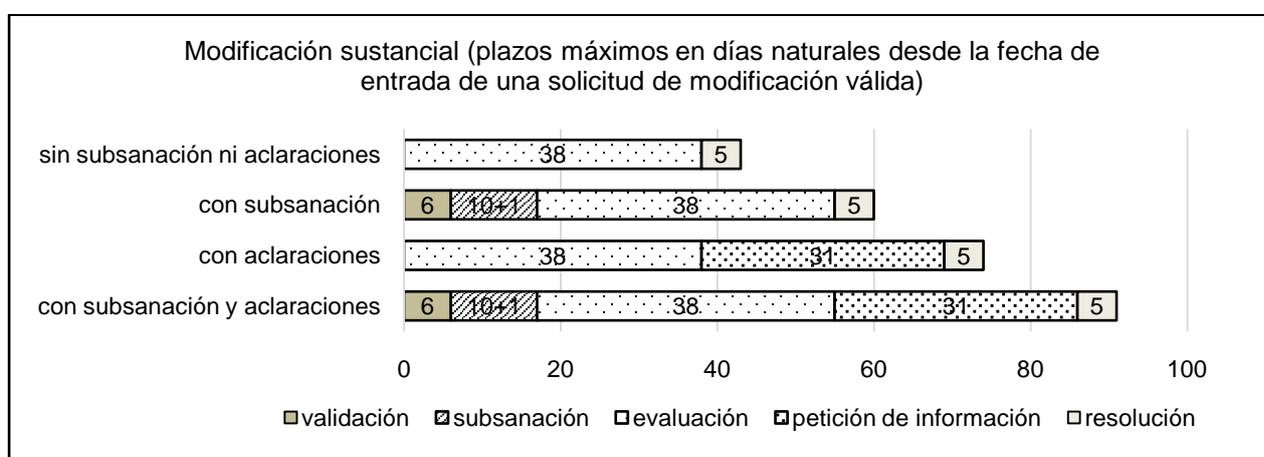
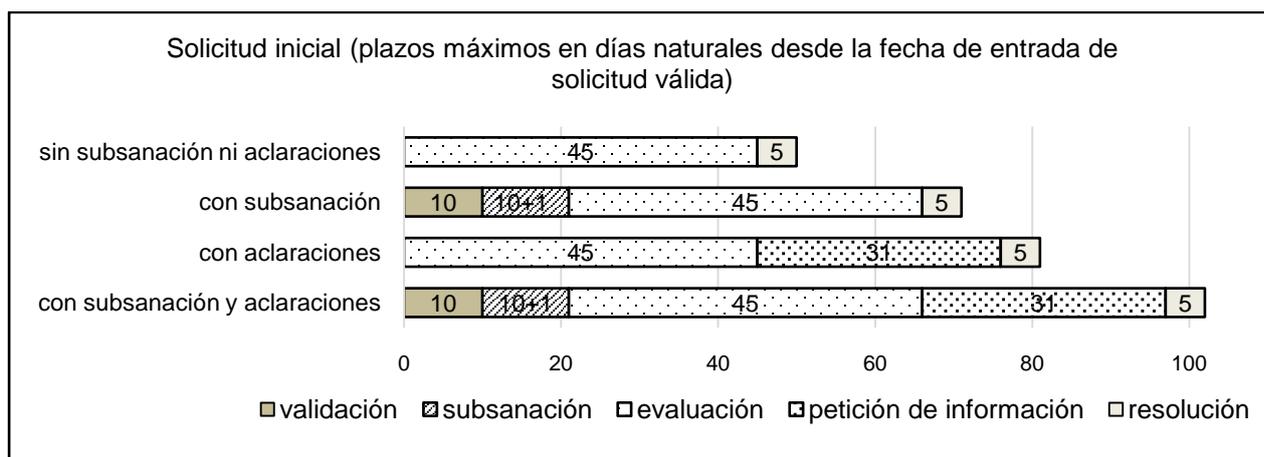
AEMPS
CEIm
Promotor

<sup>9</sup> Debe tenerse en cuenta que los plazos que se indican a continuación se contabilizan desde la fecha de entrada de la solicitud y por tanto incluyen los plazos máximos para validar la solicitud (10 días naturales en el caso de una solicitud inicial y 6 días naturales en el caso de una modificación sustancial) y, si procede, recibir la respuesta del promotor (10 días en ambos casos).

La evaluación de una solicitud de modificación relevante deberá haber concluido como máximo entre 38 y 85 días naturales **desde la fecha de entrada de la solicitud**. En caso de no haber sido necesarias ni una subsanación ni petición de aclaraciones este plazo será de 38 días. En caso de haber sido necesaria una subsanación y petición de aclaraciones será de 85 días. En caso de haber sido necesaria una subsanación pero no una petición de aclaraciones será de 54 días. En caso de no haber sido necesaria una subsanación pero sí una petición de aclaraciones será de 69 días.

La evaluación de la parte I y de la parte II discurrirá en paralelo, y el CEIm enviará sus conclusiones respecto a las dos partes a la AEMPS de forma simultánea. La AEMPS enviará al promotor las conclusiones sobre la parte I integradas en la resolución.

El CEIm enviará el dictamen al promotor sobre la parte II según los modelos que se indican en los anexos I (para la solicitud inicial) y anexo II (para una modificación sustancial).





En el caso de una modificación relevante que solo afecte a la parte II, la modificación se entenderá autorizada 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.

Tal como se acepta actualmente en el proceso voluntario de armonización y de acuerdo con lo indicado en las especificaciones funcionales para el portal y base de datos de la UE que será auditable, 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.

## **9. Monitorización de la seguridad**

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

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

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

Cuando sea necesario adoptar, posibles medidas correctoras en relación con el ensayo, la AEMPS será la responsable de solicitar información al promotor respecto a la parte I y de la suspensión, la revocación de la autorización o la petición al promotor de la modificación de cualquier aspecto del ensayo.

## **10. Quejas y denuncias**

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



## **11. Proceso de aprobación y revisión prevista**

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



## **Modelos de documentos:**

Anexo I: DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Anexo II: DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS SOBRE UNA MODIFICACIÓN SUSTANCIAL

## ANEXO I. Modelo para el Dictamen del CEIm

LOGO DE LA  
INSTITUCION A  
LA QUE ESTÁ  
ADSCRITA EL  
CEIm

### DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

D/D<sup>a</sup>. \_\_\_\_\_, Presidente/Secretario del  
Comité de Ética de la Investigación con medicamentos \_\_\_\_\_

#### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la siguiente propuesta de ensayo clínico

CÓDIGO: \_\_\_\_\_ NÚMERO EUDRACT: \_\_\_\_\_  
TÍTULO: \_\_\_\_\_

PROMOTOR: \_\_\_\_\_

PROTOCOLO: Versión \_\_\_\_\_ Fecha: DD/MM/AAAA

HIP/CI GENERAL: Versión \_\_\_\_\_ Fecha: DD/MM/AAAA

Otras HIP/CI (subestudios, para uso futuro de muestras biológicas, etc).

Versión \_\_\_\_\_ Fecha: DD/MM/AAAA

Procedimientos y material utilizado para el reclutamiento de los sujetos (anuncios publicitarios, información en la web, folletos informativos, etc).

Versión \_\_\_\_\_ Fecha: DD/MM/AAAA

Que este Comité ha realizado la evaluación de la parte I de la solicitud de autorización del ensayo, ha valorado las respuestas del promotor a las aclaraciones solicitadas (si las hubiera) y ha transmitido a la Agencia Española de medicamentos su opinión final sobre la parte I.

Que este Comité ha realizado la evaluación de la parte II de la solicitud de autorización del ensayo, de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 1090/2015 y en el art 7 del reglamento (UE) 536/2014 y considera que:

- El procedimiento para obtener el consentimiento informado (incluyendo las hojas de información al sujeto de ensayo y consentimientos informados mencionados en el encabezamiento), y el plan de reclutamiento de sujetos previsto son adecuados y cumplen con los requisitos para la obtención del consentimiento informado previstos en el capítulo II del Real Decreto 1090/2015.
- Las compensaciones previstas a los participantes son adecuadas, así como las previsiones de indemnización por daños y perjuicios que pueda sufrir el participante.
- El procedimiento previsto para el manejo de datos personales es adecuado.
- El uso futuro de las muestras biológicas obtenidas durante el ensayo se adecua a lo previsto en el Real Decreto 1716/2011.
- Para la realización del ensayo se consideran adecuados los centros e investigadores previstos en el anexo II a este dictamen, teniendo en cuenta las declaraciones de idoneidad emitidas por el promotor y por los responsables de las instituciones correspondientes.

Que este Comité decidió emitir **DICTAMEN FAVORABLE** en la reunión celebrada el día DD/MM/AAA (acta nº \_\_\_\_\_).

Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente –Real Decreto 1090/2015 – para que la decisión del citado CEIm sea válida.

Que el CEIm \_\_\_\_\_, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm \_\_\_\_\_ es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico.

Lo que firmo en \_\_\_\_\_, a DD/MM/AAA

Fdo. \_\_\_\_\_

## Anexo I Dictamen inicial sobre la Parte II

### COMPOSICION DEL CEIm

Presidente	
Vicepresidente	
Secretario técnico	
Vocales	

---

## Anexo II Dictamen Inicial sobre la parte II

### CENTROS E INVESTIGADORES PRINCIPALES PARTICIPANTES EN ESPAÑA

CÓDIGO: \_\_\_\_\_ NÚMERO EUDRACT: \_\_\_\_\_

TÍTULO: \_\_\_\_\_

PROMOTOR: \_\_\_\_\_

Investigador principal	Centro de realización del estudio

## ANEXO II. Modelo para el Dictamen del CEIm (modificación)

LOGO DE LA  
INSTITUCION A  
LA QUE ESTÁ  
ADSCRITA EL  
CEIm

### DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

D/D<sup>a</sup>. \_\_\_\_\_, Presidente/Secretario del  
**Comité de Ética de la Investigación con medicamentos** \_\_\_\_\_

#### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor \_\_\_\_\_,  
\_\_\_\_\_ de la modificación sustancial con número \_\_\_\_\_  
y fecha DD/MM/AAAA, correspondiente al ensayo clínico con código de protocolo  
\_\_\_\_\_ y nº de EudraCT \_\_\_\_\_ titulado: \_\_\_\_\_

Y considera que:

El CEIm \_\_\_\_\_,  
en su reunión del DD/MM/AAAA, tras la evaluación de la siguiente modificación  
sustancial:

Modificación sustancial: \_\_\_\_\_

Documentos modificados: \_\_\_\_\_

emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Que este Comité ha realizado la evaluación de la modificación sustancial de la solicitud  
de autorización del ensayo, de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 1090/2015 y  
en el capítulo III del reglamento (UE) 536/2014.

Que el CEIm \_\_\_\_\_,  
tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC  
(CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la  
composición del CEIm \_\_\_\_\_  
es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro  
participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la  
evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico.

Lo que firmo en \_\_\_\_\_, a DD/MM/AAA

Fdo. \_\_\_\_\_

## Anexo I

### COMPOSICION DEL CEIm

Presidente	
Vicepresidente	
Secretario técnico	
Vocales	

---

## Anexo II

(En caso de modificación sustancial por incorporación de un centro y/o cambio de un investigador principal)

### CENTROS E INVESTIGADORES PRINCIPALES PARTICIPANTES EN ESPAÑA

CÓDIGO: \_\_\_\_\_ NÚMERO EUDRACT: \_\_\_\_\_  
TÍTULO: \_\_\_\_\_

PROMOTOR: \_\_\_\_\_  
FECHA ACTUALIZACIÓN ANEXO II: DD/MM/AAAA (fecha igual a la del dictamen)

Investigador principal	Centro de realización del estudio