

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

Versión 13, de 30 de noviembre de 2020 (se pueden revisar todas las versiones al final del documento)
Fecha de publicación: 30 de noviembre de 2020

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^o 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 la AEMPS y los 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 citando como referencia en el asunto «Preguntas y Respuestas».

Las incidencias o dudas relacionadas con el envío de una solicitud o comunicación sobre ensayos clínicos a través del Portal ECM deben dirigirse a incidensayos@aemps.es.

Las incidencias, dudas o sugerencias relacionadas con el Registro Español de estudios clínicos (REec) deben dirigirse a reec incidencias@aemps.es.



INDICE (en color se indican las preguntas nuevas o con cambios en relacion a la version anterior)

1. ¿Cuándo entra en vigor el nuevo real decreto?	5
El real decreto 1090/2015 entró en vigor el 13 de enero de 2016.	5
2. ¿Qué solicitudes deben presentarse de acuerdo al nuevo real decreto?	5
3. ¿Hay reglas distintas para un ensayo clínico de bajo nivel de intervención?	6
4. ¿Qué CEIm pueden realizar la evaluación de un ensayo clínico?	7
5. ¿Qué tipo de Comité de Ética de la Investigación puede evaluar un estudio observacional con medicamentos o un estudio clínico con productos sanitarios?	7
6. Presentación de solicitudes y comunicaciones de un ensayo clínico	8
7. ¿Cómo debe comunicarse una finalización anticipada del EC cuando se prevé un seguimiento de los sujetos posterior a la fecha de finalización?	11
8. ¿Deben notificarse al CEIm las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas?	11
9. ¿Cómo deben comunicarse las sospechas de reacciones adversas graves y el resto de comunicaciones necesarias sobre el ensayo a las CCAA?	12
10. Pasos a seguir en caso de que sea necesario un cambio en el CEIm evaluador de un ensayo autorizado	12
11. ¿Cuáles son los documentos que deben presentarse para solicitar la autorización de un ensayo clínico?	12
12. ¿Qué información debe proporcionarse al posible participante en el ensayo clínico antes de obtener su consentimiento informado?	13
13. ¿Cómo debe solicitarse la autorización de una modificación sustancial de un ensayo clínico?	13
14. Formularios web de la AEMPS	15
15. ¿Qué debe incluir la memoria económica?	15
16. ¿Cuál es el modelo de contrato que debe seguirse?	16
17. ¿Cuál es la documentación mínima para iniciar la negociación del contrato con un centro de investigación?	16
18. Contactos para obtener información sobre los requisitos para gestionar un contrato con un centro de investigación	16
19. ¿Cuándo puede iniciarse un ensayo clínico en España?	16
20. ¿Debe enviarse la conformidad de la dirección de los centros participantes para obtener la autorización del ensayo?	17
21. ¿Cuál es la tasa a pagar por la evaluación de un ensayo clínico?	17
22. ¿Qué cambia respecto al procedimiento de autorización de un ensayo clínico?	18
23. ¿Cuál es el calendario que sigue una solicitud de autorización de ensayo clínico?	18
24. ¿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? ...	21



25. ¿Cómo debe solicitarse la autorización según la Ley 9/2003, de 25 de abril ⁽¹⁾ , en el caso de ensayos clínicos con medicamentos que incluyan un organismo modificado genéticamente?	21
26. ¿Qué real decreto debe aplicarse a los contratos de ensayos clínicos que ahora están tramitándose para ensayos clínicos cuya autorización seguirá el RD 223/2004?	21
27. ¿Qué ocurre si el promotor desiste respecto a una de las partes del ensayo o si no responde a una petición de información?.....	21
28. ¿Es posible reiterar la solicitud de autorización del ensayo clínico después de un desistimiento o una denegación de la solicitud previa?.....	22
29. ¿Es necesario enviar un informe anual sobre la marcha del ensayo?	22
30. ¿Qué se considera una modificación sustancial del ensayo?.....	23
31. ¿Cuál es el calendario que sigue una solicitud de autorización de modificación sustancial?	23
32. ¿Cómo debe presentarse una modificación sustancial que conlleva cambios en las partes I y II a la AEMPS y al CEIm?	24
33. ¿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?	24
34. ¿Es posible el envío de varias modificaciones sustanciales de forma simultánea para un mismo ensayo?	25
35. ¿Cómo deben notificarse las modificaciones sustanciales que se refieran a cambios en la parte II no relacionados con un cambio en la parte I?	25
36. ¿Cómo presentar las medidas urgentes de seguridad incluidas las paralizaciones/interrupciones temporales de un ensayo clínico?	25
37. Particularidades en los plazos durante el periodo de Navidades	26
38. Particularidades cuando el promotor presente un ensayo clínico por el procedimiento voluntario de armonización (VHP)	26
39. ¿Qué se considera medicamento auxiliar en un ensayo clínico?	28
40. ¿Debe proporcionar el promotor de un ensayo clínico los medicamentos en investigación y los medicamentos auxiliares del ensayo?	28
41. Publicación de las fechas inicio del ensayo, de la inclusión del primer sujeto, de finalización del reclutamiento, de finalización del ensayo, de los motivos de una finalización anticipada y del resumen del Informe final de resultados en el REec	29
42. Actualización de los centros participantes en un ensayo clínico en el REec	30
43. Contacto del promotor en el REec.....	31
44. Responsable del estudio en REec designado por el promotor	31
45. ¿Qué información puede gestionar el responsable del ensayo clínico en el REec?	31
46. ¿Cómo puedo cambiar el usuario responsable del ensayo clínico en REec?	32
47. ¿Qué información se publica en el REec?.....	32
48. Resumen del informe intermedio de resultados y resumen del informe final de resultados	33



49. Aspectos que el promotor debe tener en cuenta para que la recogida de datos en el Cuaderno de recogida de datos (CRD) cumpla con la legislación en materia de protección de datos	34
50. ¿Cuánto tiempo debe conservarse el archivo maestro de un ensayo autorizado con el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos?.....	35
51. ¿Cuándo deberán cargarse en el REec los estudios observacionales?	36
52. ¿Cómo deben comunicarse los incumplimientos graves a los que se refiere el artículo 29?	36
53. Aclaración sobre la aplicación en España del anexo VI del Reglamento (UE) Nº. 536/2014 sobre el etiquetado de los medicamentos en investigación y de los medicamentos auxiliares	36
54. ¿En qué casos se necesitaría solicitar a la AEMPS la autorización del cumplimiento de las normas de correcta fabricación para la fabricación o distribución de medicamentos en investigación por el Servicio de Farmacia Hospitalaria?.....	37
55. ¿Se requiere autorización por parte de la AEMPS para elaborar una fórmula magistral destinada a un ensayo clínico?.....	38
56. ¿Cuál es el procedimiento para solicitar la autorización de fabricación/distribución por el Servicio de Farmacia Hospitalaria?.....	39
57. ¿Cómo se debe solicitar la autorización de un cambio de liberador de un medicamento en investigación debido al BREXIT?	39
58. ¿Cómo se debe solicitar el cambio de Representante Legal de un Promotor debido al BREXIT?	40
59. Investigación clínica con células y/o tejidos que no tienen la consideración de medicamentos.	40
60. Medidas excepcionales aplicables a los ensayos clínicos para gestionar los problemas derivados de la emergencia por COVID-19	41
61. Aplicación de la interrupción de plazos derivada de la emergencia por COVID-19 a las autorizaciones de ensayos clínicos	46
62. Ensayos clínicos dirigidos a la investigación de nuevos medicamentos frente al coronavirus	47
Anexo I. Documentación del ensayo e identificación de los documentos al cargarlos en el Portal ECM.	49
Anexo II. Documentación de seguridad que el promotor debe remitir a las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas.	49
Anexo III. Idoneidad del investigador.	49
Anexo IV. Idoneidad de las instalaciones.	49
Anexo VA. Modelo de certificado de seguro.....	49
Anexo VB. Compromiso de responsabilidad adicional en relación con la cobertura de los seguros de ensayos clínicos	49
Anexo VI. Modelo de compromiso del promotor para ensayos clínicos sin ánimo comercial.	49
Anexo VII. Modelo de certificado del representante del centro u organización para ensayos clínicos de bajo nivel de intervención.....	49
Anexo VIIIA. Guía para la correcta elaboración de un modelo de hoja de información al paciente y consentimiento informado (HIP/CI).....	49



Anexo VIII B. Párrafos a incluir en el Consentimiento Informado para la obtención y utilización de muestras biológicas en ensayos clínicos.	49
Anexo VIII C. Instrucciones revisadas para la actualización del apartado Protección de datos personales en la hoja de información al sujeto (HIP/CI) en lo relativo al Reglamento (UE) nº 2016/679 General de Protección de Datos.	49
Anexo IX. Documentación mínima necesaria para solicitar la gestión del contrato para la realización de ensayos clínicos entre el promotor y los centros de investigación. Fecha: 6 de octubre de 2016.	50
Anexo X. Contactos para la gestión del contrato con un centro de investigación.	50
Anexo XI. Informe anual de seguimiento del ensayo clínico.....	50
Anexo XII. Informe sobre las medidas excepcionales adoptadas para gestionar los problemas derivados de la emergencia por COVID-19	50

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 (MS) 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 6.

No deben presentarse modificaciones sustanciales al CEIm para ensayos que aun disponiendo del dictamen favorable según el RD 223/2004 todavía no tiene 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 resume 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 918225076 (ver también apartados 8 y 9).

3. ¿Hay reglas distintas para un ensayo clínico de bajo nivel de intervención?

v. 10 de noviembre de 2016; v. 18 de abril de 2017; actualizada en v.11 (10 de diciembre de 2019)

El proceso de autorización de un ensayo clínico de bajo nivel de intervención es el mismo y tiene lugar en los mismos plazos máximos que cualquier otro ensayo. Sin embargo, la documentación del ensayo y el seguro son más sencillos (ver Anexo I. Documentación del ensayo e identificación de los documentos al cargarlos en el Portal ECM). Además, la monitorización, el contenido del archivo maestro y la trazabilidad de los medicamentos en investigación pueden simplificarse y, en función de las características del ensayo, llegar a ser similares a las de la práctica clínica habitual.

Cuando el promotor solicite la calificación de estudio de bajo nivel de intervención deberá indicar que solicita la calificación de ensayo clínico de bajo nivel de intervención en la carta de presentación, apartado 2 Comentarios a tener en cuenta con la solicitud, y proporcionar la justificación para ello, indicando cuando proceda cuales son los procedimientos del ensayo adicionales con respecto a los que se hubieran realizado a los participantes en el contexto de la práctica clínica habitual. En la resolución emitida por la AEMPS constará si se ha aceptado la calificación o, en su caso, las razones para la no aceptación.

En los casos en los que se solicite un ensayo clínico como de bajo nivel de intervención en el que los medicamentos se utilizan conforme a la Ficha Técnica autorizada, deberá indicarse de forma explícita. En caso contrario, deberá aportarse una justificación que se base en evidencia científica publicada que avale la eficacia y seguridad de los medicamentos en investigación utilizados en las condiciones del ensayo. Esta evidencia puede incluir datos publicados en revistas científicas, así como protocolos de tratamiento o informes de evaluación nacionales, regionales o institucionales que sean relevantes.

Asimismo, cuando los procedimientos de diagnóstico o seguimiento sean conforme a la práctica clínica habitual deberá indicarse de forma explícita aclarando el contexto de práctica clínica habitual al que se refiere (en España, o en otro país de la UE, indicando cual), aportando en su caso la evidencia correspondiente. En caso contrario, deben identificarse



los procedimientos que no se ajustan a la práctica clínica habitual y justificarse que los mismos no entrañan más que un riesgo o carga adicional mínimos para la seguridad de los sujetos comparado con los de la práctica clínica habitual.

4. ¿Qué CEIm pueden realizar la evaluación de un ensayo clínico?

v.13 de enero de 2016; v. 3 de febrero de 2016 y v. 9 de mayo de 2016; actualizada v. 22 de febrero de 2018

El promotor podrá elegir el CEIm, de común acuerdo con dicho Comité, entre los Comités que constan en el listado que pueden consultar en

<https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/listado-comites-investigacion-clinica.pdf>

Los datos de contacto de dichos CEIm pueden consultarse en la siguiente dirección web:

<http://www.mscbs.gob.es/profesionales/ceicsca.do>

En caso de que el Comité de Ética de la Investigación responsable de la evaluación del ensayo no conste en el listado anteriormente referido, el promotor deberá , elegir a otro comité de dicho listado, de común acuerdo con el mismo y solicitar el cambio de Comité de acuerdo con lo indicado en el apartado 10.

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 CEI 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.

El cambio de Comité deberá hacerse realizado como muy tarde antes de enviar cualquier solicitud o comunicación sobre el ensayo a la AEMPS o al CEIm.

5. ¿Qué tipo de Comité de Ética de la Investigación puede evaluar un estudio observacional con medicamentos o un estudio clínico con productos sanitarios?

v. 9 de mayo de 2016; actualizada v.22 de febrero de 2018

Los estudios observacionales con medicamentos y las investigaciones clínicas o los estudios observacionales con productos sanitarios, podrán evaluarse por cualquiera de los Comités que consten en el listado que puede consultarse en <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/listado-comites-investigacion-clinica.pdf>.

Cuando sea necesario cambiar el Comité evaluador de un estudio observacional con medicamentos o de un estudio clínico con productos sanitarios el nuevo CEIm propuesto por el promotor debe haber aceptado previamente asumir la evaluación del estudio, para lo cual el promotor debe haberle proporcionado una versión completa de la documentación del mismo.



6. Presentación de solicitudes y comunicaciones de un ensayo clínico

v.13 de enero de 2016; v. 9 de mayo de 2016, v. 10 de noviembre de 2016; v. 18 de abril de 2017; v. 8 de mayo de 2017; v. 27 de julio de 2018; v.17 de diciembre de 2018: actualizada en v.11 (10 de diciembre de 2019)

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 (Unidad de Registro y Tasas; Área de EC; AEMPS; Parque Empresarial Las Mercedes - Edificio 8, Calle Campezo 1 - 28022 Madrid) del justificante de envío telemático y la carta de presentación con la firma manuscrita. Se deberán presentar 2 copias de la carta de acompañamiento de una solicitud para que cuando se entregue la solicitud en el registro de entrada el solicitante o mensajero pueda retirar una copia con el sello de entrada. Cuando las solicitudes se presenten por correo postal, siempre que se adjunten dos copias de la carta de acompañamiento y un sobre con la dirección del remitente y franqueo suficiente, se enviará la copia de la carta de acompañamiento sellada por correo postal.

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 e inmediatamente después a la AEMPS. Hasta que el Portal ECM permita la presentación de la documentación de una sola vez, se considerará como fecha de entrada a efectos de tramitación del procedimiento la fecha de la solicitud presentada en último lugar.

Para mantener correcta la información de los centros dentro del REec es importante que a la hora de seleccionar los centros participantes dentro del Portal ECM se evite usar en la medida de lo posible la opción "Otros – NO REGISTRADO".

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 cuadro de texto libre de la carta de presentación el día en que se ha enviado la solicitud al CEIm.

Todas las solicitudes pueden ser presentadas en cualquier momento del mes y la fecha de entrada es la fecha en la que se presentan.



Las solicitudes deben ser completas desde la fecha de presentación. No se aceptará el envío de documentación adicional que no haya sido solicitada por la AEMPS o por el CEIm después de esa fecha. En caso de que se reciba documentación posterior a la fecha de validación, se retrasará el calendario de evaluación ⁽¹⁾.

Con el nuevo real decreto está previsto que se pueda pedir información adicional tanto en las solicitudes iniciales como en las modificaciones sustanciales, y tanto sobre la parte I como sobre la parte II. Ello supone un cambio con respecto a la situación previa para la que los sistemas de información todavía no están adaptados. Por ello, **la presentación de una respuesta a una petición de información sobre la parte I en una solicitud inicial y todas las respuestas a una petición de información sobre una modificación sustancial se enviarán al CEIm** por correo electrónico mientras no se indique que es factible su presentación a través del Portal ECM. En los casos en los que la aclaración de la parte I se refiera a documentos evaluados únicamente por la AEMPS (por ejemplo el IMPD de calidad) las respuestas sólo se enviarán a la AEMPS.

Cuando la respuesta a una subsanación o a una petición de información, tenga como consecuencia la actualización del formulario de solicitud inicial (XML y PDF), se deberá hacer de la siguiente manera:

1. Actualizar la información del formulario cargando el XML en EudraCT
2. Cargar ese XML actualizado en el portal ECM, a través de la opción: Nuevo ensayo clínico
3. Validar el XML actualizado en el portal ECM y guardarlo junto con el PDF del mismo para adjuntarlo en el envío de la respuesta a la subsanación / petición de información

La respuesta a una condición en la autorización de un ensayo clínico o de una modificación sustancial debe presentarse a la AEMPS a través del Portal ECM utilizando «C.- Respuesta a una condición en la autorización (de una solicitud inicial o de una MS) o respuesta a una solicitud de datos (ej. Seguridad)».

Cuando la condición se refiera a aspectos de la documentación del ensayo que recibe el CEIm se enviará a este una copia de la respuesta a través del Portal ECM como informe sobre la marcha del ensayo.

El informe anual de seguridad se comunicará a la AEMPS a través del Portal ECM utilizando «E. iv) Informe anual de seguridad (DSUR)» como sigue:

- Cuando un DSUR se refiera a un medicamento con calificación de producto en fase de investigación clínica (PEI)², podrá enviarse una solicitud única y simultánea para todos los ensayos relacionados con dicho PEI. Para ello, deberá cargarse el XML del formulario de solicitud inicial de todos los ensayos clínicos a los que se refiere el DSUR, pulsando

¹ Las instrucciones sobre cómo comunicar las fechas del ensayo se indican en el apartado 41.

² Necesitan calificación de PEI los medicamentos no autorizados en algún país del Espacio Económico Europeo que contengan un principio activo o una combinación de principios activos no autorizados en España.



el botón «Añadir Ensayo» y contestando en todos los casos a la pregunta «3. ¿La solicitud se refiere a un medicamento calificado como producto en fase de investigación clínica (PEI)?» con un «SÍ» e indicando el nº de PEI correspondiente que deberá tener el formato «aa-*nnn*».

- Cuando un ensayo clínico esté vinculado a más de un PEI, deberá enviarse el DSUR correspondiente a cada PEI en una solicitud separada, del modo que se indica en el párrafo anterior.
- Cuando un DSUR vinculado a varios ensayos clínicos se refiera a medicamentos sin calificación de PEI deberá enviarse una solicitud para cada ensayo.

El DSUR se enviará al CEIm a través del Portal ECM *utilizando la opción de envío E ii) informe sobre la marcha del ensayo.*

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.

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. En este caso deberán enviarse como documentos adjuntos los formatos XML y PDF del formulario de solicitud actualizado. *Si en el momento de hacer este envío, existe una Modificación sustancial (MS) en evaluación para el mismo ensayo, es conveniente que se indique en la carta de acompañamiento, para facilitar que se envíe la resolución de esa MS a la nueva dirección de contacto que se está comunicando.* La forma en la que hay que **comunicar las fechas** del ensayo se indica en el apartado 41.

El **resumen de los resultados** del ensayo debe enviarse a la AEMPS y al CEIm antes de transcurrido un año desde la fecha de finalización global del ensayo.

El envío debe realizarse a través del Portal ECM, seleccionando «EC autorizado» y la funcionalidad de «E.- Informe sobre el ensayo iii) Informe final de resultados».

El resumen de resultados debe seguir preferentemente el formato europeo requerido para EudraCT y deberá presentarse al menos la versión en español, siendo recomendable además presentar una versión en inglés; sin embargo, para ensayos autorizados antes del 2013 no es necesaria la traducción al castellano. Puede consultar un tutorial multimedia sobre como proporcionar los resultados en EudraCT en <https://eudract.ema.europa.eu/whatsnew.html> (se recomienda leer la “overview” en esa página antes de descargar y ver esos tutoriales).

Es recomendable que se presente adicionalmente un resumen de resultados comprensible para personas legas, teniendo en cuenta el documento “Summaries of Clinical Trial Results for Laypersons” en el volumen 10 de Eudralex (puede consultarse en https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2017_01_26_summaries_of_ct_results_for_laypersons.pdf)



7. ¿Cómo debe comunicarse una finalización anticipada del EC cuando se prevé un seguimiento de los sujetos posterior a la fecha de finalización?

v. 18 de abril de 2017

En los casos en que un promotor decide finalizar un ensayo clínico de forma anticipada, en la **notificación de fin del ensayo**, indicará que se trata de una finalización anticipada y rellenará los apartados correspondientes (ver también apartado 41).

Los motivos de una finalización anticipada deberán incluirse en español en el apartado D.2.2.1 del formulario de fin de ensayo para ser publicados en el REec.

En la carta de presentación (apartado 2 Comentarios a tener en cuenta con la solicitud) se indicará el plan de actuación y si está previsto o no que se lleve a cabo un seguimiento adicional de los sujetos en el ensayo y las características del mismo.

En aquellos casos en los que el seguimiento se considere necesario, la fecha de finalización del ensayo seguirá considerándose la fecha inicial en que el promotor comunicó la finalización anticipada del ensayo. No es necesario comunicar la fecha de finalización del periodo de seguimiento.

En el plazo de un año a partir de la fecha de finalización anticipada debe presentarse un resumen de los resultados del ensayo. Los resultados del periodo de seguimiento deben considerarse parte de los resultados del ensayo, pero se podrán presentar en fecha posterior como informe complementario de resultados.

8. ¿Deben notificarse al CEIm las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas?

v.3 de febrero de 2016; actualizada v.10 de noviembre 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.

No es necesario enviar informes semestrales referentes a reacciones adversas graves e inesperadas.



9. ¿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; v. 18 de abril de 2017; actualizada en v. 8 de mayo de 2017

En el **Anexo II** se indica la documentación sobre aspectos de seguridad que debe enviarse a las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas y donde debe remitirse.

10. Pasos a seguir en caso de que sea necesario un cambio en el CEIm evaluador de un ensayo autorizado

v 10 de noviembre de 2016

Cuando sea necesario cambiar el CEIm evaluador de un ensayo clínico:

1. El nuevo CEIm propuesto por el promotor debe haber aceptado previamente asumir la evaluación del ensayo.
2. Antes de hacer una solicitud o comunicación al nuevo CEIm (por ejemplo, modificación sustancial, envío de DSUR, etcétera) es necesario que cambie el CEIm en el sistema informático de la AEMPS y en SIC-CEIC. Para ello, debe hacerse lo siguiente:
 - a) Solicitar a la AEMPS un cambio de CEIm a través del Portal ECM mediante la opción «E i) Informes Ad Hoc o notificación inicial de medidas urgentes de seguridad ya adoptadas», indicando en el cuadro de texto libre de la carta de presentación que se solicita un cambio de CEIm y la justificación para ello, aportando como documentos adjuntos el XML y PDF del formulario de solicitud actualizado en el que conste el nuevo CEIm. Debe enviarse una solicitud diferente para cada ensayo.
 - b) Solicitar el cambio de CEIm enviando un correo en el que adjunten el acuse de recibo de haber enviado el informe Ad hoc a Incidensayos@aemps.es para que se produzca el cambio en el sistema informático de SIC-CEIC.
3. Se podrá realizar la solicitud cuando el solicitante haya recibido un mensaje desde Incidensayos@aemps.es confirmando que el nuevo CEIm se ha dado de alta en SIC-CEIC.

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

v.13 de enero de 2016; v. 9 de mayo de 2016, v. 10 de noviembre de 2016; v. 18 de abril de 2017; actualizada en v.17 de diciembre de 2018

Los documentos del ensayo siguen siendo esencialmente los mismos que actualmente, aunque se han clasificado en parte I y parte II. Para facilitar la validación y agilizar los plazos, es necesario que el nombre de los documentos electrónicos enviados reflejen claramente su contenido y, en su caso, fecha de versión e 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 Anexo I. Documentación del ensayo e identificación de los documentos al



cargarlos en el Portal ECM). Debido a un problema técnico en SIC-CEIC, cuando se haga un envío a través del Portal ECM que afecte solo al CEIm, es necesario que todos los documentos se carguen con el tipo “Otro” (y NO con el tipo “Documentos para avalar cambios”) para que el CEIm pueda ver el nombre asignado por el promotor a dichos documentos. En las solicitudes en las que se marque la AEMPS, o AEMPS y CEIm, al cargar los documentos en el Portal ECM debe seleccionarse siempre el tipo de documento que corresponda.

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 Anexo I. Documentación del ensayo e identificación de los documentos al cargarlos en el Portal ECM).

Los documentos de idoneidad del investigador y de idoneidad de las instalaciones deberán ajustarse a los modelos indicados en los anexos III y IV.

Los documentos de prueba de la cobertura de seguro o garantía financiera constan en los anexos V a VII.

12. ¿Qué información debe proporcionarse al posible participante en el ensayo clínico antes de obtener su consentimiento informado?

v. 10 de noviembre de 2016, actualizada v. 18 de abril de 2017; actualizada v. 22 de febrero de 2018

En el anexo VIIIA se proporciona una guía para la correcta elaboración de un modelo de hoja de información al participante en un ensayo clínico y respecto al documento de consentimiento informado. En el anexo VIIIB se indican los párrafos a incluir en el consentimiento informado para la obtención y utilización de muestras biológicas en ensayos clínicos.

13. ¿Cómo debe solicitarse la autorización de una modificación sustancial de un ensayo clínico?

v.3 de febrero de 2016; v. 9 de mayo de 2016; v.18 de abril de 2017; v. 22 de febrero de 2018; actualizada en v. 27 de julio de 2018

En la carta de presentación (apartado 2 Comentarios a tener en cuenta con la solicitud) se indicará si la modificación se refiere únicamente a la parte I, únicamente a la parte II o a ambas partes. Además deberá indicarse si con el formulario actualizado que se adjunta varía algún dato de la información visible en REec (por ejemplo, criterios de inclusión) de cara a mantener actualizado el Registro.

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.

Dado que una misma modificación sustancial puede hacer referencia a muchos cambios de diferente calado dentro del ensayo clínico autorizado, lo más importante de cara a su evaluación es que estos cambios se muestren de manera resumida y sencilla al evaluador.



La estructura del actual apartado F del formulario de la solicitud (que genera la tabla con el texto previo, el texto actual y su justificación), así como el uso que se hace de ella, no facilita una evaluación rápida de su contenido. Por este motivo, se solicita a los promotores la presentación de un documento adicional denominado «Resumen y justificación de los cambios».

El documento de «Resumen y justificación de los cambios» debe ser una síntesis de los cambios introducidos y sus motivaciones en no más de 1.200 palabras que permitan al evaluador acceder a esta información de forma resumida para poder tomar decisiones. Por tanto, en él, los cambios que se realizan deben estar adecuadamente explicados, sin ser una mera referencia a las secciones del documento que cambian, y deben acompañarse de una justificación clara del motivo de los mismos y una valoración de las consecuencias de los cambios para los participantes en el ensayo y para la solidez y fiabilidad de los resultados del ensayo. Este resumen se complementa con los documentos que correspondan en los que se muestre el texto antiguo y el nuevo y su justificación o con la tabla de cambios.

Cuando la información requerida en el «Resumen y justificación de los cambios» esté incluida en otro documento, esto se hará constar en la carta de presentación.

Es habitual que se incluya como justificación de una modificación el mero cambio realizado (por ejemplo, en la justificación de una modificación de un criterio de selección consignar «cambio en los criterios de selección»). Esta justificación no se considera aceptable, debiendo exponer brevemente los motivos por los que se realiza la modificación. En el caso de una actualización de diferentes puntos del manual del investigador, debe hacerse referencia a lo relevante de la información que se actualiza [por ejemplo, Se añaden los resultados de 4 nuevos ensayos clínicos y la evaluación de todos los acontecimientos adversos muestra un incremento (4% vs. 2%) en el número de cánceres en el grupo experimental respecto a placebo]. Se hace hincapié en que, este documento no debe ser la «tabla de cambios» en el apartado F del formulario de solicitud de modificación relevante, o en un documento aparte, donde se muestra un listado exhaustivo del «texto previo versus el texto nuevo» en las diferentes secciones o documentos en los que se refleja cada cambio indicado en el Resumen de Cambios, o el documento modificado con control de cambios aunque no los sustituye.

Las solicitudes que no incluyan el documento «Resumen y justificación de los cambios» que explique claramente los cambios y las razones de la modificación y consecuencias de las mismas o carezcan de documentos modificados con la traza de cambios y justificación de los mismos o en su defecto de una tabla de cambios no serán admitidas a trámite como válidas.

La autorización y el dictamen del CEIm respecto a la parte II se referirán únicamente a los cambios indicados en la tabla de cambios y en los documentos modificados con control y justificación de los cambios que se hayan explicado en el documento de «Resumen y justificación de los cambios». El promotor es el responsable de que todos los cambios reflejados en el resumen y justificación de los cambios se correspondan con los cambios incluidos en la tabla de cambios y en los documentos modificados con un control de cambios.

Cuando una modificación sustancial vaya a afectar a varios ensayos clínicos, es importante que se solicite de forma simultánea para todos los ensayos, identificando en la carta de presentación los ensayos clínicos a los que va a afectar. Esto es de especial interés en las



modificaciones que se refieren a un cambio en la fabricación o en el manual del investigador del medicamento.

Cuando una modificación sustancial se refiera a cambios previamente autorizados para otro ensayo clínico o sea para documentar cambios ya adoptados como medidas urgentes de seguridad previamente comunicadas, este aspecto deberá indicarse en la carta de presentación.

Los documentos que deben presentarse con una modificación sustancial constan en el Anexo I.

Ver también los apartados 30 a 36.

14. Formularios web de la 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.

15. ¿Qué debe incluir la memoria económica?

v.3 de febrero de 2016; actualizada v. 9 de mayo de 2016

Se debe presentar al CEIm una memoria económica única por ensayo que deberá incluir todos los aspectos del contrato de todos los centros participantes, sin que se pueda requerir por los centros importes adicionales a los previstos en la memoria económica presentada al CEIm, salvo aquellos que correspondan a tasas publicadas por la autoridad sanitaria competente central o autonómica en sus respectivos boletines oficiales.

Puede presentarse un único documento, la memoria económica única del ensayo, que incluya cantidades variables en algunos capítulos cuando ello sea necesario (por ejemplo, costes indirectos aplicables en el centro, costes de las pruebas extraordinarias, costes administrativos del centro, etcétera) o bien puede presentarse el conjunto de las memorias económicas de cada uno de los centros participantes.

En cualquier caso, la memoria económica única por ensayo, debe contener la siguiente información:

- Costes de las pruebas complementarias e importe por visita y paciente reclutado, con el compromiso del promotor de que el importe a abonar cubre los gastos generados por el estudio en cada centro, especificando que dichos importes pueden variar según el centro.
- Un texto breve indicando que los importes específicos y otros conceptos (costes indirectos y costes administrativos) estarán especificados en el contrato de cada centro.
- Una nota indicando que el promotor se compromete a aportar gratuitamente los medicamentos en investigación y garantiza que la participación de un sujeto en el ensayo



no supondrá un coste para él adicional al que hubiera debido afrontar en el contexto de la práctica habitual o en caso contrario, justificación.

- Compensaciones previstas a los participantes, tanto la naturaleza y cantidad de la compensación como el procedimiento a seguir por el promotor para entregar las compensaciones previstas, siendo éste el aspecto de la memoria económica especialmente importante a revisar por el CEIm.

El CEIm, si lo considerase necesario para la valoración ética del estudio, podría solicitar los datos que considere relevantes de los acuerdos económicos individuales para cada centro.

Se considera necesaria la evaluación por el CEIm únicamente de aquellas modificaciones que impliquen cambios en las compensaciones a los participantes y a los investigadores presentadas en la memoria económica inicial.

La AEMPS está valorando la posibilidad de incluir en futuras ediciones de las presentes Instrucciones un modelo de memoria económica para el CEIm.

16. ¿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.

17. ¿Cuál es la documentación mínima para iniciar la negociación del contrato con un centro de investigación?

v. 10 de noviembre de 2016; actualizada v.18 de abril de 2017

En el Anexo IX, se incluye el acuerdo alcanzado el 6 de octubre de 2016 entre la AEMPS y los representantes de las comunidades autónomas implicados en aspectos de gestión de los ensayos clínicos, respecto a la documentación mínima necesaria para solicitar la gestión del contrato para la realización de ensayos clínicos entre el promotor y los centros de investigación, así como para solicitar el documento de idoneidad de las instalaciones.

18. Contactos para obtener información sobre los requisitos para gestionar un contrato con un centro de investigación

v. 18 de abril de 2017; actualizada en v. 8 de mayo de 2017

Los puntos de contacto donde el promotor puede obtener información sobre los requisitos para la gestión del contrato con un centro de investigación se indican en el **Anexo X**.

19. ¿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 25).

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.

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 35).

20. ¿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.

21. ¿Cuál es la tasa a pagar por la evaluación de un ensayo clínico?

v.13 de enero de 2016; actualizada v. 3 de febrero de 2016 y v.10 de noviembre 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 hasta ahora y deben seguir pagándose por separado.

Las tasas vigentes para la AEMPS se indican en el artículo 123 Grupo V del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios y pueden pagarse de forma electrónica en <https://sede.aemps.gob.es/home.htm>.



Por otra parte la exención de tasas actual es la que se contempla en el artículo 121 apartado 3 del Real Decreto legislativo previamente mencionado, y solo se aplica a los ensayos clínicos que investigan medicamentos de terapia avanzada.

Ver apartado 28 en relación con las posibilidades de reutilización de una tasa previamente pagada a la AEMPS.

La AEMPS informará puntualmente de cualquier cambio que se produzca a este respecto.

22. ¿Qué cambia respecto al procedimiento de autorización de un ensayo clínico?

v.13 de enero de 2016; v. 9 de mayo de 2016; actualizada en v.17 de diciembre de 2018

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. Sin embargo, el promotor deberá enviar su respuesta a una petición de información sobre la parte I tanto a la AEMPS como al CEIm (ver apartado 6 respecto a cómo debe enviarse esta información al CEIm).

También la AEMPS 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.

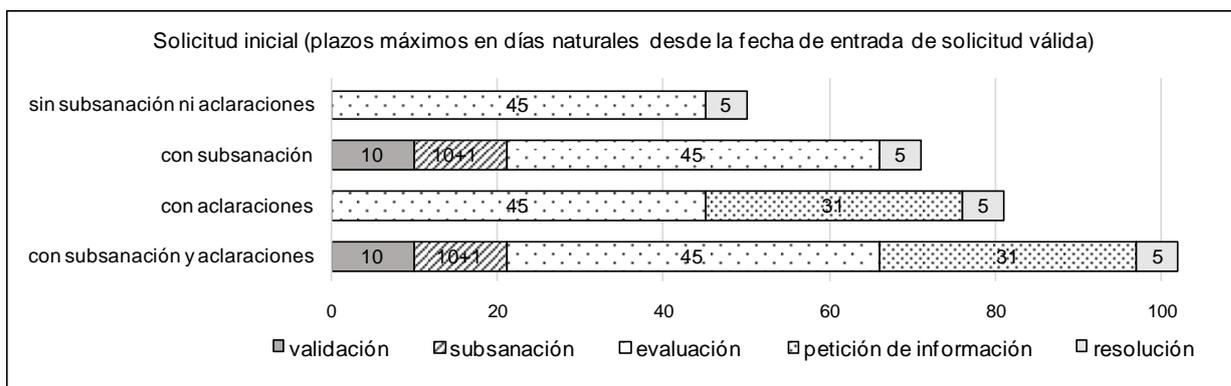
De forma temporal, hasta que se disponga de un sistema de información común para la AEMPS y los CEIm el promotor deberá enviar a la AEMPS el dictamen del CEIm, tan pronto como lo tenga, tanto en el caso de una solicitud inicial como en el de una modificación sustancial que afecte a las partes I y II. La autorización del ensayo siempre será posterior a la recepción de dicho documento.

Para enviar el dictamen parte II a la AEMPS, el promotor podrá reenviar el correo del CEIm (enviado vía SIC-CEIC) a aceaem@aemps.es manteniendo el asunto del correo.

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

v.13 de enero de 2016; v. 3 de febrero de 2016; v. 9 de mayo de 2016; v.17 de diciembre de 2018;

El proceso que sigue una solicitud desde la fecha de entrada se resume en la figura siguiente. En el apartado 6 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⁽³⁾ 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.

El plazo máximo de evaluación será de 45 días naturales a partir de la 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.

Sin embargo, actualmente no es factible que la AEMPS conozca si el CEIm ha pedido una subsanación respecto a la parte II. Por tanto, de forma transitoria, el plazo de evaluación de la parte II empezará a contar desde el día siguiente a la fecha de envío de la respuesta a dicha petición de subsanación.

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).

³En 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.



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⁽⁴⁾ y el promotor haya remitido a la AEMPS 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 al envío a la AEMPS 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 *resolución* por escrito en los siguientes casos:

- Cuando el ensayo clínico 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 o el dictamen del CEIm sea desfavorable.
- En los EC evaluados por procedimiento voluntario de armonización (VHP).

Por tanto, un EC no vinculado a ningún producto en fase de investigación clínica (PEI), ni con medicamentos de terapia avanzada ni que contengan organismos modificados genéticamente, cuando no se haya solicitado una petición de información sobre la parte I en plazo, podrá entenderse autorizado como se indica en el ejemplo siguiente:

En el caso de una solicitud inicial con dictamen del CEIm comunicada a la AEMPS el día 60, podrá entenderse autorizado el EC el día 66 (día 60+5+1) si no se ha recibido antes la resolución.

⁴ 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.



24. ¿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.

25. ¿Cómo debe solicitarse la autorización según la Ley 9/2003, de 25 de abril ⁽⁵⁾, en el caso de ensayos clínicos con medicamentos que incluyan un organismo modificado genéticamente?

v. 13 de enero de 2016; v 10 de noviembre de 2016; v. 22 febrero 2018; v. 17 de diciembre de 2018; actualizada en v.11 de 10 de diciembre de 2019

Pueden obtener información al respecto en la página web del Ministerio para la Transición Ecológica (https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/biotecnologia/organismos-modificados-geneticamente-omg-/notificaciones-y-autorizaciones/proc_autorizacion.aspx)

26. ¿Qué real decreto debe aplicarse a los contratos de ensayos clínicos que ahora están tramitándose para ensayos clínicos 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.

27. ¿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.

⁵Ley 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.



28. ¿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; actualizada v. 10 de noviembre 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 cuadro de texto libre 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.

29. ¿Es necesario enviar un informe anual sobre la marcha del ensayo?

v. 3 de febrero de 2016; v. 05 de abril 2017; v. 18 de abril de 2017; v. 8 de mayo de 2017; actualizada en v.17 de diciembre de 2018; actualizada en v.11 (10 de diciembre de 2019)

Sí es necesario, a no ser que el ensayo tenga una duración inferior a un año. El informe anual tiene como objetivo facilitar las tareas de seguimiento del ensayo tal como se contempla en el apartado 4.10 de las directrices ICH de Buena Práctica Clínica y debe ajustarse al formato y contenido indicado en el anexo XI.

Debe presentarse de forma anual a partir de la fecha de **inicio** del ensayo en España y hasta la fecha de fin del ensayo en España. Sus datos respecto al nº de participantes en el ensayo serán acumulativos y se presentarán datos anuales referentes a incumplimientos graves, retiradas y abandonos y medidas correctivas adoptadas.

El informe anual se presentará en la fecha que corresponda, pudiendo enviarse el primero a lo largo de los 12 meses siguientes a su comienzo para facilitar el envío de todos los informes anuales de estudios abiertos en un periodo común del año. Se presentará a la AEMPS a través del Portal ECM utilizando la opción “E ii) Informe sobre la marcha del ensayo” en “EC autorizado” y al CEIm por correo electrónico.

30. ¿Qué se considera una modificación sustancial del ensayo?

v. 13 de enero de 2016

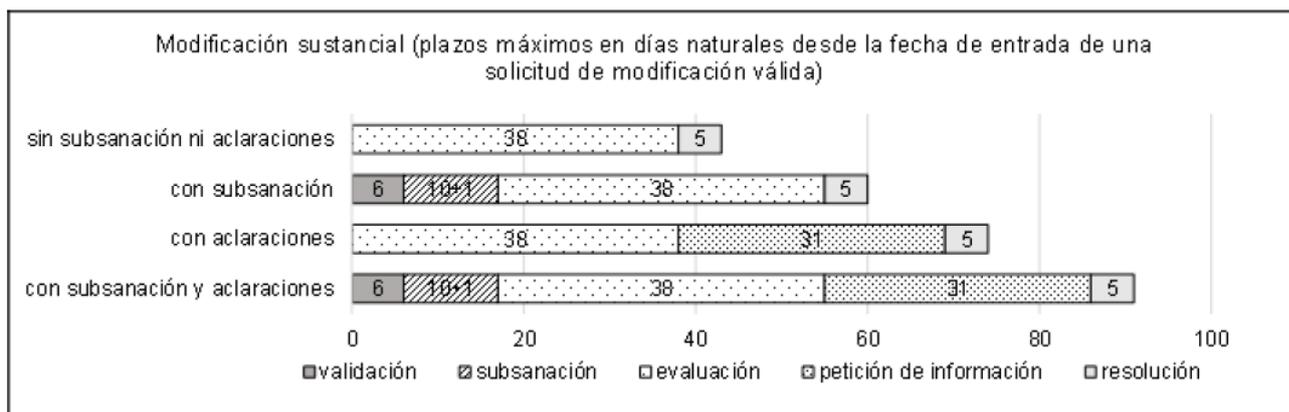
Pueden encontrarse ejemplos de modificaciones sustanciales que afectan a la parte I en el documento CT-1 del capítulo I del volumen 10 Eudralex que puede consultarse en http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2010_c82_01/2010_c82_01_es.pdf.

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

v.13 de enero de 2016; v. 9 de mayo de 2016; actualizada en v.17 de diciembre de 2018

El proceso que sigue una solicitud desde la fecha de entrada se resume en la figura siguiente. En el apartado 6 se explica cuál será la fecha de entrada en caso de solicitudes 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 ensayo clínico, 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.

La respuesta a una petición de información sobre la parte I deberá presentarse tanto al CEIm como a la AEMPS simultáneamente.

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 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 comunicación a la AEMPS 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).



Las modificaciones sustanciales que solo conlleven cambios en la parte I 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 finalización del plazo de evaluación.

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

- Cuando el ensayo clínico 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 petición de información sobre la parte I dentro del plazo de 38 días naturales desde la fecha de solicitud válida o el dictamen del CEIm sea desfavorable.
- Cuando el ensayo clínico se haya autorizado por VHP.
- Cuando la MS se refiera a un reinicio posterior a una suspensión o paralización temporal del ensayo por motivos de seguridad (incluye la falta de eficacia y la falta de calidad en el medicamento).

Por tanto, las MS de un EC no vinculado a ningún producto en fase de investigación clínica (PEI), ni con medicamentos de terapia avanzada ni que contengan organismos modificados genéticamente, que no se refiera a un reinicio del ensayo, cuando no se haya solicitado una petición de información sobre la parte I en plazo, podrán entenderse autorizadas como se indica en los ejemplos siguientes:

- ✓ Una solicitud de MS parte I y II con dictamen del CEIm comunicado a la AEMPS el día 69: se considerará autorizada el día 75 (69+5+1) si antes no se ha recibido la resolución.
- ✓ Una MS parte I y II con dictamen CEIm el día 35, se considerará autorizada el día 44 (38+5+1) si antes no se ha recibido la resolución.

32. ¿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; actualizada v. 10 de noviembre de 2016

La solicitud debe presentarse a través del Portal ECM a la vez (primero al CEIm e inmediatamente después a la AEMPS) aportando la documentación indicada en el apartado 13.

33. ¿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.



34. ¿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.

35. ¿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. En el apartado 19 se indican los pasos necesarios para que el ensayo pueda iniciarse en un centro, manteniendo actualizada la información del ensayo en el REec.

36. ¿Cómo presentar las medidas urgentes de seguridad incluidas las paralizaciones/interrupciones temporales de un ensayo clínico?

v. 10 de noviembre de 2016; v. 18 de abril de 2017; actualizada en v.17 de diciembre de 2018

Si se dieran circunstancias que pudieran poner en peligro la seguridad de los sujetos, el promotor y el investigador adoptarán las medidas urgentes oportunas para proteger a los sujetos de cualquier riesgo inmediato. El promotor informará lo antes posible tanto a la AEMPS como al CEIm de dichas circunstancias y de las medidas adoptadas para minimizar riesgos e inconvenientes para los participantes. En dicha comunicación es necesario indicar la fecha en que se realizó la interrupción (en el caso de que implique una interrupción parcial o total del ensayo), la justificación para adoptar dicha medida, el efecto de la misma (países o centros afectados cuando no sean todos, interrupción del reclutamiento, interrupción del tratamiento, interrupción completa del ensayo, número de pacientes afectados, etcétera) y un informe sobre la situación actual del ensayo, al menos en España.

Esta notificación se hará a través del Portal ECM como una de las siguientes:

- «Informe ad hoc o notificación inicial de medidas urgentes de seguridad ya adoptadas»
- «Modificación sustancial»



Se utilizará la notificación como «Informe ad hoc o notificación inicial de medidas urgentes de seguridad ya adoptadas» cuando estas medidas no impliquen un cambio sustancial que afecte a alguno de los documentos del ensayo (por ejemplo, protocolo, manual del investigador, etc.) y cuando las medidas adoptadas impliquen cambios sustanciales pero en el momento de hacer la comunicación, todavía no están disponibles los documentos necesarios para solicitar la modificación sustancial.

También se utilizará el «Informe ad hoc o notificación inicial de medidas urgentes de seguridad ya adoptadas» para notificar las paralizaciones temporales del EC en todos los Estados miembros implicados por razones que no afecten a la relación beneficio riesgo.

Cuando se solicite la autorización de una «Modificación sustancial» en el formulario de modificación relevante se deberá marcar afirmativamente la casilla “E.2.5 Esta modificación se refiere a medidas urgentes de seguridad ya adoptadas”. Cuando la medida urgente de seguridad además implique una paralización temporal del ensayo en el formulario de modificación se marcará también afirmativamente la casilla “E.2.6 Esta modificación es para notificar una paralización urgente del EC” y se rellenará el apartado E.4. Además, como en el resto de modificaciones sustanciales se proporcionará el documento de «Resumen y justificación de los cambios» y la tabla de cambios o en su defecto los documentos modificados con control de cambios que correspondan.

Se recomienda indicar en el cuadro de texto libre de la carta de presentación si con carácter previo a la modificación se notificó la medida urgente de seguridad como informe ad hoc.

Si el ensayo finalizara como consecuencia del motivo que llevó a una paralización temporal, deberá realizarse la correspondiente notificación de finalización de un ensayo clínico.

37. Particularidades en los plazos durante el periodo de Navidades

v. 13 de enero de 2016; actualizada v. 10 de noviembre 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⁽⁶⁾, entre el 23 de diciembre y el 7 de enero habrá una parada de reloj en todos los plazos aplicables tanto a la AEMPS y CEIm como al promotor 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.

38. Particularidades cuando el promotor presente un ensayo clínico por el procedimiento voluntario de armonización (VHP)

v.13 de enero de 2016; v. 9 de mayo de 2016; v. 18 de abril de 2017; actualizada v. 27 de julio de 2018

⁶ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/12/WC500179339.pdf



El acuerdo previo con el EM que se propone como ref-NCA (en el caso de España acuerdo con la AEMPS y el CEIm) es deseable para asegurar que haya una ref-NCA.

Se considera necesario involucrar al CEIm en todas 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. 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.

Antes de enviar una solicitud VHP, el promotor debe verificar que el CEIm elegido como evaluador acepta participar en el VHP, incluso si España fuera ref-NCA.

Cuando se presente al coordinador del VHP una solicitud inicial de ensayo clínico o una modificación sustancial que se refiera al protocolo o al manual del investigador para su evaluación, se debe indicar en la carta de presentación la aceptación de que el Comité Ético correspondiente en España (indicar el nombre) participe en la evaluación VHP.

Para que el CEIm indicado por el promotor participe en el VHP, la AEMPS enviará al CEIm la documentación correspondiente (todo excepto el IMPD y la documentación referente a normas de correcta fabricación) de la solicitud VHP. La AEMPS transmitirá en el VHP la posición global de España sobre la parte I (integrando la opinión del CEIm) y la opinión expresada en el VHP será vinculante tanto para la AEMPS como para el CEIm.

La solicitud de dictamen inicial o de una modificación sustancial de ensayo clínico al CEIm deberá realizarse de forma simultánea con la solicitud VHP o una vez finalizado el procedimiento VHP. Con el fin de poder agilizar la emisión del dictamen se debe indicar en la carta de presentación de la fase nacional que se trata de una solicitud evaluada por VHP. La solicitud incluirá, según proceda, la documentación a evaluar o la ya evaluada y aceptada por el VHP, así como la correspondiente a la parte II, si procede.

Una vez finalizado el VHP, la solicitud de autorización que se envíe a la AEMPS debe incluir necesariamente el dictamen del CEIm siempre y cuando se trate de una solicitud inicial o referente a una modificación sustancial parte I que implique también cambios en la parte II, aunque eso suponga retrasar la solicitud de la autorización del ensayo.

En el caso de una modificación sustancial debe indicarse en la carta de presentación si la modificación afecta solo a la parte I, o a la parte I y II. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que mezclar cambios en la parte II con los de la parte I en una MS evaluada por VHP generalmente retrasará la autorización.

España puede participar en la evaluación de posibles modificaciones a un ensayo clínico aprobado por VHP, aunque en el momento de solicitar la modificación la solicitud de autorización del ensayo no se hubiera presentado por no disponer del dictamen sobre la parte II.

Las solicitudes de modificaciones sustanciales que solo afecten a la parte I se presentarán simultáneamente a la AEMPS y al CEIm una vez finalizada la evaluación VHP.



La versión de los documentos en la solicitud nacional debe ser exactamente la versión final aprobada por VHP.

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

En caso de que la opinión final de un VHP sea denegación o desistimiento de la solicitud una vez evaluada, debe enviarse la solicitud nacional para pagar las tasas, y solicitar a la vez el desistimiento.

Las versiones del IB y del IMPD aprobadas por VHP se considerarán aceptables para otros EC evaluados solo nacionalmente. Por ello, cuando se presente por VHP una MS referente al IB o IMPD, la presentación de la misma MS para otros EC por vía nacional debería esperar a que haya finalizado el procedimiento VHP. Es importante informar también a otros promotores con los que se comparta estos documentos para otros ensayos.

En la carta de presentación de otras solicitudes nacionales se indicará que la misma versión del IB o IMPD se ha autorizado por procedimiento VHP para el EC N° EudraCT “AAAA-NNNNNN-CC”. De este modo, cuando la solicitud se presente se agilizará el proceso de autorización.

Se recomienda que cuando una misma MS afecte a varios EC evaluados por VHP (cambios en el IB o IMPD), el envío de la misma MS para los diferentes EC se realice el mismo día o en días consecutivos, con identificación de los EC a los que aplicará en la carta de presentación.

39. ¿Qué se considera medicamento auxiliar en un ensayo clínico?

v.13 de enero de 2016; actualizada en v.11 (10 de diciembre de 2019)

El término medicamento auxiliar es equivalente al término medicamento no investigado. Por tanto, los medicamentos auxiliares se describen en la directriz https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2017_06_28_recommendation_on_axmps.pdf

40. ¿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 asegurarse 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.

41. *Publicación de las fechas inicio del ensayo, de la inclusión del primer sujeto, de finalización del reclutamiento, 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; v. 10 de noviembre de 2016; v.18 de abril de 2017; v. 8 de mayo de 2017; actualizada en v. 27 de julio de 2018

El promotor deberá notificar a la AEMPS y al CEIm las siguientes fechas del ensayo:

1. *La fecha de inicio del ensayo en España.*

En general es el primer acto de selección de **posibles sujetos** para un ensayo clínico. Podría entenderse como tal, la fecha de inicio del primer centro, es decir la fecha en que se considera que en el primer centro está todo listo para poder comenzar a reclutar.

2. *La fecha de la primera visita del primer sujeto incluido en España.*

Debe entenderse como tal, la fecha en que el primer sujeto seleccionado en España o su representante legalmente designado firma el consentimiento informado para participar en el ensayo.

3. *La fecha de fin de reclutamiento en España.*

Se considera la fecha en que se da por terminada la selección de sujetos en España.

4. *La fecha de finalización del ensayo en España y la fecha de finalización global.*

En general la fecha de finalización del ensayo se considerará la fecha de la última visita del último paciente. En los casos en los que el ensayo finalice sin haber reclutado pacientes, la finalización del ensayo se considerará anticipada.

En el caso de que la finalización del ensayo sea anticipada, se considerará esta fecha como la fecha de finalización del ensayo.

El plazo máximo de comunicación en todos los casos será de 15 días naturales desde que haya tenido lugar dicha circunstancia, indicando los motivos en el caso de tratarse de una finalización anticipada (ver también el apartado 7). Los motivos de una finalización anticipada deberán incluirse en español en el apartado D.2.2.1 del formulario de fin de ensayo para ser publicados en el REec.

Todas las fechas relativas al ensayo se comunicarán a través del Portal ECM utilizando las solicitudes para un ensayo clínico autorizado. La fecha de inicio del ensayo se indicará mediante el apartado «A.- Notificación de fecha de inicio del ensayo». La fecha de la primera visita del primer paciente, la fecha de fin de reclutamiento en España y la fecha de finalización global 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 se notificará utilizando «F. Notificación de fin del ensayo». En el caso



de que la fecha de finalización en España y la fecha de finalización global coincidan o tengan una diferencia menor de 15 días, se podrá realizar una sola notificación mediante «F. Notificación de fin del ensayo», indicando en la carta de acompañamiento esta situación y especificando la fecha de fin global cuando difiera de la de fin de España.

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. El único caso en el que no será de aplicación el envío de resultados será cuando el ensayo se haya realizado únicamente en España y haya finalizado de forma anticipada sin haber reclutado pacientes.

Los resultados del ensayo deben enviarse a través del Portal ECM utilizando el apartado E.- Informe sobre el ensayo iii) Informe final de resultados.

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.

Es importante que el promotor comunique a la AEMPS todas las fechas e información que debe publicarse en el REec, aún en el caso de que haya algún retraso respecto a los plazos establecidos para dicha comunicación.

42. Actualización de los centros participantes en un ensayo clínico en el REec

v. 10 de noviembre de 2016; v.18 de abril de 2017; v. 22 de febrero de 2018; actualizada en v. 27 de julio de 2018

Cuando la AEMPS autoriza un ensayo clínico o procesa una notificación de ampliación de centros, en el REec serán visibles los centros aceptados por el CEIm en el dictamen de la parte II constando como estado no iniciado.

Con el fin de facilitar la participación en el ensayo y que pueda hacerse un seguimiento de la actividad de los centros participantes en el ensayo, el responsable para actualizar la información en el REec designado por el promotor debe mantener actualizado el estado de los centros como sigue:

- **No iniciado:** el ensayo está autorizado y el centro dispone del dictamen favorable del CEIm para participar en el ensayo, pero el ensayo no ha comenzado en el centro (color rojo). Si el centro decidiese finalmente no participar en el ensayo clínico se ha de dejar en estado “**No iniciado**” y no “**Cerrado**”, ya que podría generar confusión al parecer que haya estado abierto en algún momento.
- **Activo:** desde que el centro empieza a admitir nuevos sujetos para participar en el ensayo hasta que tiene lugar la última visita del último sujeto tratado y el centro se cierra (color verde).



- **Cerrado:** El ensayo ha terminado en ese centro (color blanco).

43. Contacto del promotor en el REec

v. 10 de noviembre de 2016

El contacto que se muestra para solicitar más información sobre el ensayo en el REec corresponde a la información en el apartado “B.5 punto de contacto designado por el promotor para obtener información adicional del ensayo clínico” del formulario de solicitud inicial.

Dado que este es un contacto de interés para investigadores y posibles participantes en el ensayo, es necesario que el promotor seleccione un buzón de correo a ser posible institucional, donde sea factible responder en español a consultas realizadas en español y también es de gran interés y muy recomendable que el teléfono sea español.

44. Responsable del estudio en REec designado por el promotor

v. 10 de noviembre de 2016; actualizada v. 22 de febrero de 2018

El Responsable del estudio en REec designado por el promotor es el responsable de actualizar la información del ensayo en el REec. Con el envío de la solicitud de autorización del ensayo, el solicitante indicará en la carta de presentación el correo electrónico del responsable designado por el promotor para el REec como sigue: al lado del literal: “Responsable de la información del estudio en REec” debe seleccionarse “Usuario responsable en REec” y donde se indica «Especifique el correo electrónico del usuario responsable de la información en REec» es muy importante incluir una dirección de correo electrónico. Dicho responsable recibirá, en el correo indicado, un mensaje para que active su cuenta en REec cuando se publique el ensayo por haber sido autorizado. Si esta información no es correcta se mandarán de forma automática las claves al correo electrónico indicado en el punto C.1.4.6 del formulario de solicitud inicial: Solicitante a la AEMPS.

El responsable del estudio en REec será quien lleve el control de la información en el REec. Podrá crear nuevos usuarios (sin límite) y asignarlos a sus ensayos clínicos o suprimirlos y deberá añadir la justificación del estudio y gestionar la activación o cierre de los centros.

En caso de dificultad, indique por favor cuál es el problema enviando un correo a reec_incidentes@aemps.es

45. ¿Qué información puede gestionar el responsable del ensayo clínico en el REec?

v. 10 de noviembre de 2016; v. 18 de abril de 2017; actualizada v. 22 de febrero de 2018

Al entrar en la página del REec con su usuario y contraseña el responsable del ensayo clínico podrá:

- Editar la justificación del estudio.
- Cambiar los estados de los centros del ensayo (no iniciado, activo, y cerrado).



- Asignar o suprimir usuarios a su estudio. Estos usuarios pueden ser creados por el propio responsable del REec.
- En un ensayo clínico fase I que no incluya población pediátrica, en el REec se publicará información reducida del ensayo. El responsable del estudio podrá hacer que se publiquen todos los datos de su ensayo pulsando el botón verde F1 “publicar datos de fase I” quedando así con la misma información que el resto de los ensayos publicados en REec

46. ¿Cómo puedo cambiar el usuario responsable del ensayo clínico en REec?

v. 10 de noviembre de 2016; actualizada v. 22 de febrero de 2018

El responsable del ensayo en REec puede crear un nuevo usuario responsable y dejar de serlo. Para ello debe entrar en el registro con sus claves de acceso acceder al estudio y pulsar el botón azul “reasignación de estudios”.

47. ¿Qué información se publica en el REec?

v. 10 de noviembre de 2016; v. 5 de abril 2017; actualizada v. 22 de febrero de 2018

Los datos que se publican en el REec proceden del formulario de solicitud, fechas y resultados del ensayo proporcionados por el promotor a través del Portal ECM. La única información que debe ser incluida directamente en REec se reduce a la justificación del ensayo y la gestión de los estados de los centros.

Gestión de los estados de los Centros

Se hace con un clic directamente sobre el centro en el detalle del estudio y se modifica el valor que tenga en ese momento pudiendo pasar de “no iniciado” a “activo” cuando se inicia el ensayo en dicho centro o a “cerrado” cuando ha finalizado (ver también el apartado 42).

Justificación

El responsable del ensayo clínico en REec debe incluir esta información en los 14 días siguientes a la publicación del ensayo y en la AEMPS se valida. Será público cuando la AEMPS lo haya validado.

La justificación del EC debe cumplir las siguientes características:

1. Un lenguaje adecuado a personas legas, evitando en lo posible siglas y signos.
2. Estar en español y en inglés.
3. Máximo de 2000 caracteres.

En el caso de que la justificación no pase la validación por no cumplir con algunas de las características requeridas, se comunicará al usuario responsable-REEC para que vuelva a añadirla.

Publicación de estudios



Al autorizar un ensayo clínico, éste se publica en REec. En ese momento, el responsable del estudio en REec recibirá un correo electrónico con la confirmación de la publicación del ensayo.

Si el responsable del estudio en REec no tuviera ningún estudio asignado en REec previamente (es decir, no consta como usuario registrado en REec), recibirá un correo en el momento de la publicación del ensayo clínico con el usuario y contraseña para poder gestionar su ensayo en REec.

Si constara como usuario registrado en REec, se le envía un correo electrónico meramente informativo indicando que se ha publicado un nuevo estudio asociado a su usuario.

Publicación de estudios Fase I que no incluyan población pediátrica

La publicación en el REec es automática para todos los ensayos clínicos autorizados. Sin embargo, cuando sean fase I y no incluyan población pediátrica se publica únicamente información reducida del ensayo (nº EudraCT, promotor, fase, tipo de población del estudio y nº de sujetos, ámbito del estudio, centros participantes, fechas del ensayo). El Responsable del REec puede ampliar la publicación a la información estándar para todos los ensayos.

Publicación de las fechas del ensayo y motivos de una finalización anticipada

Ver apartado 41.

Publicación del resumen de resultados del ensayo clínico

El resumen del informe de resultados enviado a la AEMPS (ver apartado 6) se publicará de forma automática en el REec, tan pronto como se reciba siendo responsabilidad exclusiva del promotor la veracidad de los datos proporcionados.

48. Resumen del informe intermedio de resultados y resumen del informe final de resultados

v. 18 de abril de 2017; v. 22 de febrero de 2018; actualizada en v. 27 de julio de 2018

En un ensayo clínico puede preverse que existan varios análisis de resultados que se realicen en distintos tiempos (ej. eficacia y seguridad después de que todos los pacientes hayan seguido un año de tratamiento y después de 3 años de tratamiento). En estos casos, tal como se requiere en el artículo 37.8 del Reglamento 536/2014, es necesario que un resumen de dichos resultados se comuniquen a los Estados Miembros. Por otra parte, es común que se realice una publicación del análisis de resultados intermedios.

Cuando en un ensayo se prevea la realización de análisis intermedios, el promotor deberá indicar si prevé que dichos análisis sean públicos antes de que esté disponible el análisis final de resultados. En el caso de que el protocolo autorizado prevea la publicación de resultados intermedios antes de la finalización del ensayo, el promotor deberá enviar un resumen de los resultados intermedios a través de la opción «E) i) Informes Ad Hoc o notificación inicial de medidas urgentes de seguridad ya adoptadas» antes de transcurrido un año del análisis de datos intermedios.



El resumen de resultados intermedios y el resumen de resultados final no debe ser un análisis preliminar/borrador sino contener los datos finales del análisis.

49. Aspectos que el promotor debe tener en cuenta para que la recogida de datos en el Cuaderno de recogida de datos (CRD) cumpla con la legislación en materia de protección de datos

v. 18 de abril de 2017; actualizada v. 27 de julio de 2018

El CRD cuaderno de recogida de datos de un ensayo clínico no es un documento a incluir en la solicitud de autorización del ensayo y por tanto no debe presentarse ni a la AEMPS ni al CEIm. En este apartado se resaltan los aspectos claves para que el promotor pueda cumplir la normativa vigente.

El REGLAMENTO (UE) N° 536/2014 exige que los datos de los sujetos del ensayo sean tratados de conformidad con la legislación de la unión en materia de protección de datos. En España está en vigor la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, complementaria al Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE. Esta legislación exige la aplicación de medidas de seguridad de nivel alto en el manejo de los datos de salud, de manera que la distribución de los soportes se realice cifrando dichos datos o bien utilizando otro mecanismo que garantice que dicha información no sea accesible o manipulada durante su transporte.

Los datos relacionados con la salud son considerados por la LOPD datos especialmente protegidos, que merecen un régimen de protección más estricto, siendo éste un concepto amplio que incluye las informaciones concernientes a la salud pasada, presente y futura, física o mental, de un individuo, incluyendo el porcentaje de discapacidad y su información genética. Por este motivo, el cuaderno de recogida de datos únicamente debe incluir un código que no permita la identificación del sujeto. Además, no podrá recoger datos identificativos de los sujetos participantes en el estudio: el número de historia clínica o similar asignado por la Administración, el nombre, los apellidos, iniciales del sujeto, la dirección postal o la dirección de correo electrónico, el número de teléfono, el número de identificación fiscal, la huella digital, el ADN, una fotografía, el número de seguridad social,...⁷.

En determinados ensayos clínicos, en los que el promotor pudiera requerir el acceso a datos de carácter personal de los sujetos que participan en una investigación clínica, esta situación deberá justificarse en el protocolo y reflejarse en el consentimiento informado del sujeto participante. En este caso, el Promotor está obligado a declarar un fichero de Cuadernos de

⁷ referencia en: Código Tipo de Farmaindustria de protección de datos personales en el ámbito de la investigación clínica y de la Farmacovigilancia



Recogida de Datos (FCRD) en el Registro de la Agencia Española de Protección de Datos (AEPD) de forma previa a su creación.

50. ¿Cuánto tiempo debe conservarse el archivo maestro de un ensayo autorizado con el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos?

v. 9 de mayo de 2016

La legislación que aplica al período de custodia del archivo maestro desde la entrada en vigor del RD 1090/2015, de 4 de diciembre, es su art. 43, según el cual “1. *El archivo maestro del ensayo clínico cumplirá con lo establecido en los artículos 57 y 58 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014. Su contenido deberá tener en cuenta las orientaciones suplementarias al respecto publicadas por la Comisión Europea. 2. El promotor y el investigador conservarán el contenido del archivo maestro en formato papel o digital de cada ensayo clínico **durante al menos veinticinco años tras la finalización del ensayo**, o durante un período más largo si así lo disponen otros requisitos aplicables, como en el caso de que el estudio se presente como base para el registro de un medicamento en que se deberá cumplir el anexo I del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, o un acuerdo entre el promotor, el investigador y el centro.(...)”.*

En este sentido, según la Disposición derogatoria única del RD 1090/2015, de 4 de diciembre, quedan derogados el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, así como la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano, **motivo por el cual no puede seguir vigente el plazo de conservación de 5 años del archivo maestro regulado en el real decreto anterior.**

En relación con la irretroactividad, el RD 1090/2015, de 4 de diciembre no tiene carácter retroactivo, puesto que, en concordancia con el artículo 2, apartados 2 y 3 del Código Civil: “2. *Las leyes sólo se derogan por otras posteriores. La derogación tendrá el alcance que expresamente se disponga y se extenderá siempre a todo aquello que en la ley nueva, sobre la misma materia, sea incompatible con la anterior. Por la simple derogación de una ley no recobran vigencia las que ésta hubiere derogado. 3. Las leyes no tendrán efecto retroactivo, si no dispusieren lo contrario”.*

En consecuencia, para los ensayos clínicos que hayan sido autorizados en el marco del RD 223/2004, de 6 de febrero, debemos de tener en cuenta lo siguiente. Independientemente de que no tenga efecto retroactivo, el RD 1090/2015, de 4 de diciembre, es el marco actual regulatorio de los ensayos clínicos en España y, dado que no existe ninguna disposición transitoria relativa al período de conservación del archivo maestro, e independientemente de que el ensayo clínico haya sido aprobado según el RD 223/2004, de 6 de febrero –pues éste se encuentra derogado-, el período de conservación del archivo maestro del ensayo clínico debe ser el de veinticinco años del artículo 43 del RD 1090/2015, de 4 de diciembre, puesto que es la legislación aplicable actualmente a los ensayos clínicos.



Finalmente, en relación a los ensayos clínicos que hayan concluido bajo la vigencia del RD 223/2004, de 6 de febrero, el período de archivo de la documentación será el dispuesto en dicho real decreto; es decir, cinco años.

51. ¿Cuándo deberán cargarse en el REec los estudios observacionales?

v. 3 de febrero de 2016; actualizada v. 10 de noviembre de 2016

Una vez que se disponga de la actualización de la normativa aplicable a estos estudios, se indicarán directrices para facilitar esta tarea.

52. ¿Cómo deben comunicarse los incumplimientos graves a los que se refiere el artículo 29?

v.3 de febrero de 2016; v.18 de abril de 2017 actualizada en v. 8 de mayo de 2017

El promotor de un ensayo clínico debe comunicar a la AEMPS y al CEIm los incumplimientos graves –de la legislación vigente de ensayos clínicos o de la versión del protocolo autorizada en el momento del incumplimiento- que hayan ocurrido en España, sin demoras y en el plazo máximo de siete días naturales a partir de la fecha en que haya tenido conocimiento del incumplimiento.

A estos efectos, se entenderá por incumplimiento grave aquel que puede comprometer significativamente la seguridad y/o los derechos de los sujetos de ensayo o la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en el ensayo clínico.

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 al correo electrónico incumplimientosgraves@aemps.es. La comunicación se hará mediante el formulario y según lo indicado en el apartado «4. Notificación de Incumplimientos graves de un ensayo clínico» en <http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/home.htm>.

La comunicación de los incumplimientos graves al CEIm se hará mediante correo electrónico.

A partir de la publicación de estas instrucciones únicamente deben comunicarse a la AEMPS y al CEIm las desviaciones que se consideren un incumplimiento grave. Las desviaciones que no se consideran incumplimiento grave no es necesario que se notifiquen a la AEMPS; sin embargo, es importante destacar que una desviación que se repite varias veces podría considerarse incumplimiento grave.

Las consultas sobre este tema deben dirigirse al correo area_bpc_bpfv@aemps.es.

53. Aclaración sobre la aplicación en España del anexo VI del Reglamento (UE) Nº. 536/2014 sobre el etiquetado de los medicamentos en investigación y de los medicamentos auxiliares

v. 10 de noviembre de 2016



Mientras no sea de plena aplicación el citado reglamento, en España sigue siendo aceptable la aplicación del anexo 13 "Fabricación de medicamentos en investigación" de las Normas de Correcta Fabricación.

54. ¿En qué casos se necesitaría solicitar a la AEMPS la autorización del cumplimiento de las normas de correcta fabricación para la fabricación o distribución de medicamentos en investigación por el Servicio de Farmacia Hospitalaria?

v. 23 de junio de 2017

54.1 Se exigirá la citada autorización para la fabricación total o parcial de medicamentos en investigación, así como algunos procesos de división y acondicionamiento, quedando exentos los siguientes procesos:

a) Reetiquetado.

b) Reacondicionamiento, cuando consista en:

- modificación del acondicionamiento secundario de todas las formas farmacéuticas.
- modificación del acondicionamiento primario únicamente para sólidos orales (comprimidos y cápsulas).

Aunque en estos casos no se requiera la autorización, será necesario que, junto con la solicitud de autorización del ensayo clínico, se aporte la siguiente documentación:

- El procedimiento normalizado de trabajo (PNT) en el que se describan detalladamente las modificaciones, tanto del acondicionamiento primario como del acondicionamiento secundario, que se produzcan en los medicamentos en investigación.
- En los casos de modificación del acondicionamiento primario, además se deberá aportar una evaluación del impacto que esta modificación pueda tener en la calidad final del producto, de manera que se justifique la idoneidad del nuevo acondicionamiento primario del medicamento en investigación y el periodo de caducidad y estabilidad del medicamento modificado en su nuevo envase.

c) Reconstitución. La reconstitución se entenderá como un proceso sencillo de:

- disolver o dispersar el medicamento en investigación para la administración del producto al sujeto de ensayo,
- o de diluir o mezclar el medicamento en investigación con alguna otra sustancia usada como un vehículo usado con el propósito de administrarlo (sin ser reenvasado en un nuevo envase).

La reconstitución no es la mezcla de diferentes componentes de la formulación, incluyendo la sustancia activa, para producir un medicamento en investigación.



El medicamento en investigación tiene que existir previamente, para que un proceso pueda definirse como reconstitución.

El proceso de reconstitución debe llevarse a cabo justo antes de la administración.

Este proceso se tiene que definir en la solicitud de ensayo clínico /dossier de medicamento en investigación y en el protocolo del ensayo clínico, o documento relacionado disponible en las instalaciones.

54.2. Cuando el/los medicamentos en investigación se distribuyan desde un Servicio de Farmacia Hospitalaria al resto de los centros participantes en el ensayo, también se deberá solicitar autorización del cumplimiento de las normas de correcta fabricación, en aquellos apartados aplicables a la distribución.

55. ¿Se requiere autorización por parte de la AEMPS para elaborar una fórmula magistral destinada a un ensayo clínico?

v. 23 de junio de 2017

Las fórmulas magistrales y los preparados oficinales son medicamentos de uso humano que están definidos en el artículo 8, apartado 1b y 1c del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

En el caso de que el medicamento en investigación se ajuste a la definición de fórmula magistral o preparado oficial elaborado en un Servicio de Farmacia autorizado (según la definición del RD 175/2001), se tendrá en cuenta lo siguiente:

A) Si se trata de fórmulas magistrales tipificadas y preparados oficinales, al ser de fórmulas conocidas y descritas en el Formulario Nacional fabricadas en un Servicio de Farmacia autorizado, no se requerirá solicitar ninguna autorización de fabricación a la AEMPS. En este caso se deberá proceder de la siguiente manera:

- Adjuntar, junto con el resto de la documentación del ensayo, un documento que referencie la Fórmula Magistral en el Formulario Nacional. Se admitiría una copia de la página correspondiente del Formulario Nacional en donde conste esta Formulación.
- Reflejarlo en la carta de acompañamiento: en el apartado “Descripción de los procesos realizados por el servicio de Farmacia”, elegir la opción “Otras” y especificar “Fórmula Magistral tipificada”.

B) Si se trata de fórmulas magistrales no tipificadas (no descritas en el Formulario Nacional), sí se deberá solicitar la correspondiente autorización a la AEMPS. Se seguirá el procedimiento detallado en el siguiente punto de estas Instrucciones.

Si se diera el caso de que esta fórmula magistral no tipificada, se elaborara de forma habitual en el Servicio de Farmacia, deberán hacer constar este hecho en el apartado de “comentarios” de la carta de acompañamiento y proporcionar los datos disponibles sobre la eficacia y seguridad del citado tratamiento.



56. ¿Cuál es el procedimiento para solicitar la autorización de fabricación/distribución por el Servicio de Farmacia Hospitalaria?

v. 23 de junio de 2017

En el mismo momento en que se realice la presentación de la solicitud de autorización del ensayo clínico, se deberá incluir la solicitud de autorización de fabricación por el Servicio de Farmacia, aportando la siguiente documentación:

1. ESCRITO DE SOLICITUD de autorización de fabricación en el que conste:

- Título del ensayo y el nº EudraCT.
- El medicamento en investigación que se desea fabricar y su forma farmacéutica (esto incluye al placebo).
- Servicio de Farmacia en el que se va a realizar el proceso de fabricación.
- Si hay distribución del medicamento en investigación desde un Servicio de Farmacia al resto de los centros participantes.

La solicitud ha de ir firmada por PROMOTOR y el responsable del SERVICIO DE FARMACIA.

2. PROTOCOLO (o resumen del protocolo): Incluirá información completa sobre las operaciones de fabricación a realizar en el Servicio de Farmacia.

3. DOCUMENTO EQUIVALENTE A LA PARTE DE CALIDAD DEL EXPEDIENTE DE MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN donde conste:

- Las operaciones de fabricación de que se trate: tipos de placebo y enmascaramiento que se pretenden realizar, indicando los medicamentos y formas farmacéuticas a los que se refiere.
- El proceso de fabricación y control, con la documentación correspondiente.
- La identificación del lugar de fabricación, especificando los locales, el equipo técnico y los medios de control.

4. CONFORMIDAD y ACEPTACIÓN del Director del Centro donde se van a realizar las operaciones de fabricación. Esta conformidad es distinta a la Conformidad de la Dirección de centro para la realización del Ensayo Clínico.

5. PNT de distribución de los medicamentos en investigación, cuando el Servicio de Farmacia vaya a enviar los medicamentos a otros centros del ensayo.

57. ¿Cómo se debe solicitar la autorización de un cambio de liberador de un medicamento en investigación debido al BREXIT?

v.17 de diciembre de 2018

En este caso se ha habilitado un proceso de autorización excepcional que permite solicitar a la AEMPS un cambio en el liberador de un medicamento en investigación para todos los



EC a los que aplique dicho cambio; por ello, las solicitudes que afecten a varios EC únicamente deberán incluir el cambio de liberador. La solicitud se enviará como una MS para uno de los EC, indicando en la carta de presentación el nº EudraCT de todos los EC a los que aplica dicha MS y presentando la autorización del importador (MIA) y la declaración de la persona cualificada para todos los EC, aunque sólo se presentará el formulario de solicitud con el apartado D.9.2 actualizado para el EC con el que se hace la solicitud.

La AEMPS emitirá una autorización aplicable a todos los EC y los promotores actualizarán el apartado D.9.2 del formulario de solicitud en la siguiente MS de cada ensayo.

Esta MS no impedirá que se pueda solicitar la autorización simultánea de otro tipo de MS.

58. ¿Cómo se debe solicitar el cambio de Representante Legal de un Promotor debido al BREXIT?

v.17 de diciembre de 2018

En este caso se ha habilitado un proceso de autorización excepcional que permite solicitar a la AEMPS un cambio en el representante legal para todos los EC a los que aplique dicho cambio; por ello, las solicitudes que afecten a varios EC únicamente deberán incluir el cambio de representante legal, añadiendo cuando proceda el nuevo etiquetado que actualice el nombre del Representante Legal. La solicitud se enviará como una MS para uno de los EC, indicando en la carta de presentación el nº EudraCT de todos los EC a los que aplica dicha MS aunque sólo se presentará el formulario de solicitud con el apartado B.2 actualizado para el EC con el que se hace la solicitud.

La AEMPS emitirá una autorización aplicable a todos los EC y los promotores actualizarán el apartado B.2 del formulario de solicitud en la siguiente MS de cada ensayo.

En este procedimiento excepcional la evaluación del CEIm se delega en la AEMPS. El promotor deberá notificar el cambio a los CEIm que corresponda mediante una notificación por correo electrónico una vez obtenida la autorización por parte de la AEMPS. En el cuerpo del correo se describirán los cambios, se indicarán los ensayos clínicos evaluados por el CEIm y se adjuntará una copia de la autorización de la AEMPS.

59. Investigación clínica con células y/o tejidos que no tienen la consideración de medicamentos.

v.11 (10 de diciembre de 2019)

Los CEIm/CEI pueden recibir para su valoración estudios o ensayos clínicos en el ámbito de la investigación clínica con células y/o tejidos.

Las células y/o tejidos humanos tienen la consideración de medicamento de terapia avanzada cuando sufren una manipulación sustancial y/o son utilizados con una función diferente de la que tienen en origen. En caso de dudas sobre la clasificación de un producto de este tipo es la AEMPS quien debe proceder a su clasificación, para lo cual, el promotor



del estudio deberá enviar la solicitud de clasificación de producto de terapia avanzada mediante el siguiente formulario:

https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/investigacionclinica_medicamentos/form_solicitudasesora_terapiavanzada/

La autorización de estudios de investigación clínica con células y/o tejidos humanos que no tienen consideración de medicamentos se rige por lo especificado en el artículo 29 del Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, evaluación, procesamiento, preservación, almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para uso en humanos.

El promotor debe remitir el estudio para evaluación al CEIm/CEI y para su autorización a la autoridad competente de cada Comunidad Autónoma (habitualmente la Coordinación Autonómica de Trasplantes) quien requerirá que sea evaluado por el comité de expertos de la Comisión de Trasplantes y Medicina Regenerativa del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

En caso de dudas respecto al procedimiento administrativo a seguir en dichos estudios pueden tramitar sus consultas a través del correo ont@mscbs.es indicando ESTUDIO CLÍNICO CON CÉLULAS y/o TEJIDOS.

60. Medidas excepcionales aplicables a los ensayos clínicos para gestionar los problemas derivados de la emergencia por COVID-19

Este apartado en la versión 12 de 29 de junio de 2020 actualiza la nota informativa 04/2020 v. 5 de mayo. Se actualiza en v 13 de 30 de noviembre de 2020.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), como autoridad nacional competente en la autorización de los ensayos clínicos, resalta la importancia de las medidas aprobadas en el Consejo de Ministros de Sanidad de la UE el 27 de abril de 2020⁸ de aplicación excepcional durante el periodo que dure la crisis de COVID-19 en España, e indica los aspectos de su implementación específicos en nuestro país. Estas medidas están destinadas a preservar las actividades del ensayo en la medida de lo posible, garantizando la asistencia sanitaria de los pacientes, protegiendo su seguridad y bienestar y preservando la trazabilidad de las acciones implementadas en esta situación de emergencia sanitaria.

Este apartado aclara los aspectos de su aplicación que son específicos para España, en particular respecto a la forma de obtener el consentimiento informado, la distribución de medicamentos del ensayo al domicilio del paciente, la monitorización remota de datos fuente y la forma de comunicación de estas medidas a la AEMPS y Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm).

⁸ https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf



Es imprescindible mantener al máximo la capacidad del sistema sanitario reduciendo el riesgo de infección para la población. Además, hay que tener en cuenta las medidas aplicadas en las distintas comunidades autónomas tras la declaración del estado de alerta por el Gobierno.

En este contexto, podrían verse comprometidas las visitas programadas de seguimiento, el acceso de personal ajeno a los centros y la monitorización del ensayo in situ. En algunos casos, podría ser necesario transferir un paciente desde un centro a otro para facilitar su atención sanitaria o enviarle los medicamentos del ensayo a su domicilio. Por otro lado, puede haber una disminución del personal del promotor encargado de hacer el seguimiento del ensayo.

Es importante que el promotor junto con el investigador haga un análisis de riesgos y priorice las actividades que son críticas y la forma en que deberán llevarse a cabo. Ambos, deberán evaluar la aplicación de estas medidas de forma proporcionada para cada ensayo clínico considerando sus particularidades, la organización de cada centro y las características epidemiológicas de COVID-19 en el mismo. Estas medidas podrán actualizarse para adaptarse a la evolución epidemiológica según lo que determine el Ministerio de Sanidad y estarán vigentes mientras no se revoquen de forma expresa.

1. Visitas presenciales programadas de los pacientes de un ensayo clínico

El promotor junto con el investigador deberá considerar la conveniencia de posponer dichas visitas, o transformarlas en visitas telefónicas, reprogramándolas en el calendario de visitas del ensayo clínico. Deberá garantizarse que las visitas programadas in situ que sean críticas se lleven a cabo. En el caso de reprogramar las visitas estas desviaciones del protocolo no se considerarán incumplimientos graves a menos que pongan en riesgo la seguridad del paciente.

2. Reclutamiento de nuevos pacientes

Las desviaciones al protocolo previstas con carácter prospectivo no son aceptables y es esperable que todos los sujetos que se incluyan en un ensayo clínico cumplan todos los criterios de selección. El promotor junto con el investigador, en base a una valoración beneficio/riesgo que considere las características del ensayo y las circunstancias de los centros participantes podrá interrumpir el reclutamiento e incluso interrumpir el tratamiento de los pacientes del ensayo en aras a evitar riesgos innecesarios y garantizar la mejor asistencia sanitaria posible a los pacientes. Este análisis es especialmente pertinente en los ensayos clínicos que conlleven el tratamiento con inmunosupresores y por tanto un riesgo mayor de infección, sin expectativa de beneficio para los participantes.

3. Acceso al tratamiento del ensayo



Se debe garantizar el acceso de los pacientes a la medicación del ensayo en las mismas condiciones en las que se estaba dando. Se recomienda que el investigador valore la posibilidad y conveniencia de que, cuando el paciente acuda a una visita programada reciba una cantidad de medicamento que permita cubrir un periodo mayor de tratamiento.

Los Servicios de Farmacia de los hospitales podrán tomar las medidas que consideren necesarias, por ejemplo, la dispensación a una persona autorizada por el paciente del ensayo de un tratamiento que deba tomarse en casa o el envío desde el Servicio de Farmacia del tratamiento al domicilio del paciente cuando sus circunstancias lo hagan aconsejable. En relación con esto último, deberá asegurarse la conservación del tratamiento durante el transporte y la comunicación con el paciente que permita la recepción y adecuada administración del mismo.

En el caso excepcional de que, siendo necesario, el Servicio de Farmacia no pueda enviar el tratamiento del ensayo al domicilio del paciente, dicho Servicio podrá considerar otras alternativas y encargar al promotor que organice el envío a través de un distribuidor de medicamentos autorizado.

Deberá valorarse la situación en cada caso particular, por parte del promotor, el investigador principal y el Servicio de Farmacia siguiendo las indicaciones de las directrices de la UE1 y el apartado cuatro de la orden SND/293/2020⁹.

En el caso de una interrupción del ensayo por falta de suministro de algún medicamento, el promotor deberá adoptar las medidas necesarias para garantizar el tratamiento alternativo de los pacientes. Esta interrupción y las medidas adoptadas se comunicarán enviando un informe Ad Hoc tanto a la AEMPS como al CEIm en los 15 días siguientes a la interrupción.

4. Consentimiento informado

Obtención del consentimiento en estudios en COVID-19

El consentimiento debe obtenerse preferiblemente por escrito. No obstante, para garantizar que el proceso de obtención del consentimiento informado se lleva a cabo evitando el riesgo de contagio, permitiendo el registro de la voluntad del paciente, y en línea con lo dispuesto en las recomendaciones éticas y legales vigentes, el consentimiento puede obtenerse de manera oral y preferiblemente ante un testigo¹⁰, documentándolo en la historia clínica del paciente, y ratificándolo posteriormente por escrito mediante la firma del paciente y del investigador, en la medida de lo posible y haciendo un esfuerzo razonable para conseguirlo.

En caso de un paciente sin capacidad para consentir o menor de edad, el consentimiento deberá obtenerse de su representante legal. Cuando las condiciones del sujeto lo permitan y, en todo caso, cuando el menor tenga doce o más años, deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo.

⁹ Orden SND/293/2020, de 25 de marzo.

¹⁰ Siempre que la situación epidemiológica de la pandemia lo permita.



En caso de situaciones de urgencia, será de aplicación el artículo 7 del Real decreto 1090/2015.

Obtención del consentimiento informado en estudios ya iniciados para poder continuar en el estudio

El consentimiento debe obtenerse preferiblemente por escrito. No obstante, teniendo en cuenta la situación epidemiológica de la pandemia, y para evitar que el paciente tenga que dirigirse a los centros para la firma del consentimiento, se permite la obtención del consentimiento de manera oral (por teléfono o video-llamada, por ejemplo), documentándolo en la historia clínica del paciente, y ratificándolo posteriormente por escrito mediante la firma del paciente y del investigador.

El investigador principal o la persona que haya designado deberá enviar la hoja de información (HIP) al paciente por correo electrónico o por mensajería. La ratificación posterior por escrito mediante la firma del paciente y del investigador podrá realizarse por correo, por medios audiovisuales o imágenes digitales. El paciente puede enviar la HIP firmada escaneada por correo electrónico, o puede hacer una foto del consentimiento firmado y enviarla a un teléfono únicamente accesible para el equipo investigador. Ese archivo de imagen debe imprimirse y mantenerse en el archivo del investigador como prueba de la firma.

5. Visitas de monitorización

Se recomienda al promotor actualizar los planes de monitorización del ensayo para los próximos meses *mientras dure la pandemia, adaptando las medidas excepcionales a la situación epidemiológica. Se priorizará* la monitorización centralizada y la monitorización remota de los centros participantes que no conlleve sobrecargar de tareas al personal del centro y posponiendo en la medida de lo posible la verificación de datos fuente hasta poder acceder a la historia médica de forma presencial. El promotor acordará con los centros y equipos participantes las condiciones para dichas monitorizaciones.

La verificación remota de datos fuente podrá considerarse *para todos los ensayos clínicos en marcha siempre y cuando se haga* con las salvaguardas y precauciones indicadas en las directrices de la UE¹ y con los requisitos establecidos por la Agencia Española de Protección de Datos¹¹, y por tanto requerirá la aprobación previa de cada centro con el visto bueno del delegado de protección de datos del mismo.

No se requerirá la aprobación previa de una modificación sustancial por el CEIm ni la autorización de la AEMPS. Tampoco será necesario un consentimiento expreso del paciente para llevar a cabo la verificación de datos fuente durante la monitorización remota, dado que esta actividad está regulada legalmente como una actividad necesaria del ensayo. Por ello,

¹¹ <https://www.aepd.es/sites/default/files/2020-06/Monitorizacion-remota-Verificacion-Datos-Fuente.pdf>



el consentimiento informado prestado para participar en el ensayo, implica que se realice en los términos establecidos en la normativa que los regula, en la que se establece que el monitor puede acceder a la información clínica necesaria para la adecuada realización del ensayo¹².

Los cambios adoptados en el plan de monitorización de datos junto con la aceptación por parte del investigador principal del centro donde la monitorización remota con verificación de datos fuente se llevará a cabo y la aceptación por parte de los delegados de protección de datos del promotor y del centro investigador se documentarán adecuadamente y se mantendrán en el archivo del ensayo clínico. Asimismo, se pondrán a disposición de la AEMPS en caso de ser requerido.

La AEMPS está trabajando en los estándares necesarios para que la monitorización remota con verificación de datos fuente pueda ser viable una vez superada la pandemia.

6. Transferencia de pacientes de unos centros a otros

Si fuera necesario el traslado de un paciente de un centro del ensayo a otro centro del ensayo, éste se podrá realizar siempre que:

- a) se firme un acuerdo de transferencia entre centros
- b) el nuevo centro tenga acceso al cuaderno de recogida de datos y a la historia clínica del paciente (o en su defecto el centro original le envíe una copia de la misma)
- c) el centro original envíe un informe de transferencia que resuma los datos médicos más relevantes del paciente en relación con el ensayo para facilitar su seguimiento al nuevo centro
- d) la transferencia del paciente quede documentada en el archivo del ensayo de los dos centros. No se requiere la aceptación previa de este cambio por el CEIm

La apertura de un nuevo centro de ensayo requerirá la aprobación previa de una modificación sustancial por el CEIm y para los ensayos clínicos en COVID-19, en función de la urgencia, se está aceptando la presentación de una documentación reducida. Dicha aprobación se notificará posteriormente a la AEMPS como una ampliación de centros para que el nuevo centro pueda publicarse en REec.

7. Notificaciones al CEIm y a la AEMPS

Cualquiera de las medidas excepcionales que se adopte según estas recomendaciones, debe quedar debidamente documentada en el archivo del ensayo. Sin embargo, su aplicación no requiere aprobación previa caso por caso como modificación sustancial por la AEMPS ni por el CEIm y tampoco la notificación individual de incumplimientos graves que

¹² Confirmada la no necesidad de consentimiento con la Agencia Española de Protección de Datos.



conlleven. Aquellos cambios que se realicen en los estudios y que no afecten al bienestar y/o la seguridad de los pacientes, o a la calidad de los datos tampoco deben tramitarse como modificación relevante.

En cuanto a las medidas urgentes, no requerirán una notificación individual en el plazo de 15 días:

- El envío de los medicamentos del ensayo al domicilio del paciente. Este envío en todos los casos deberá tener el visto bueno del Servicio de Farmacia del centro.
- La realización de pruebas en un laboratorio local en vez de en el centro previsto.
- La transferencia de pacientes de un centro del ensayo a otro centro del ensayo.

El promotor deberá elaborar para cada ensayo un informe sobre todas las medidas excepcionales adoptadas junto con la valoración de riesgo realizada y su justificación que se enviará a la Agencia y al CEIm en los cuatro meses siguientes al 21 de junio de 2020, fecha en que se considera que el estado de alarma por la situación de emergencia sanitaria provocada por el coronavirus COVID-19 ha finalizado en España¹³, a través del Portal ECM como E ii) Informe sobre la marcha del ensayo. Se utilizará el modelo que se indica en el anexo XII de este documento. Si fuera necesario aplicar medidas excepcionales con fecha posterior al 21 de junio, éstas se notificarán a la AEMPS y CEIm en un informe complementario *de forma cuatrimestral utilizando el anexo XII y la misma forma de envío. En el apartado 5 del anexo XII se indicarán los centros en los que se haya realizado una monitorización con verificación remota de datos fuente.*

61. Aplicación de la interrupción de plazos derivada de la emergencia por COVID-19 a las autorizaciones de ensayos clínicos

v. 12 de 29 de junio de 2020

De acuerdo con lo establecido en la disposición adicional tercera, apartado 1, del Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19, "Se suspenden términos y se interrumpen los plazos para la tramitación de los procedimientos de las entidades del sector público", desde su entrada en vigor, es decir, **desde el 14 de marzo de 2020**.

Dicha suspensión de plazos fue levantada con efectos **desde el 1 de junio de 2020**, de acuerdo con lo establecido en la disposición derogatoria única, apartado 2, del Real Decreto 537/2020, de 22 de mayo, por el que se prorroga el estado de alarma declarado por el Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo.

Este apartado tiene por objeto aclarar las dudas planteadas en relación a la forma en la que la AEMPS está aplicando esta suspensión de plazos administrativos para la resolución de

¹³ Real Decreto-Ley 21/2020, de 10 de junio.



las solicitudes de autorización de ensayos clínicos y modificaciones relevantes, en particular para calcular la fecha en que operaría el silencio positivo cuando este fuese de aplicación.

En los supuestos que siguen, la fecha que aparece en el calendario del documento de validación que se envía al solicitante se considera la fecha de autorización prevista en caso de no haberse solicitado una petición de información y sin tener en cuenta la suspensión de plazos mencionada. Cuando la fecha de autorización prevista fuese el 14 de marzo o posterior, la nueva fecha de autorización prevista teniendo en cuenta el periodo de suspensión de plazos antes indicado se calculará como sigue: primero se calcula el número de días desde el 14 de marzo (incluido) hasta la fecha de autorización prevista; después, la fecha prevista de autorización corregida se calcula sumando esos días desde el 1 de junio.

Ejemplos:

Fecha de autorización prevista en el Calendario Validación	Días desde el 14 de Marzo	Nueva fecha de autorización prevista con suspensión de plazo
14-Mar.20	0	1-Jun-20
15-Mar-20	1	2-Jun-20
30-Mar-20	16	17-Jun-20
15-Apr-20	31	2-Jul-20

En caso de dudas, puede dirigirse al Area de ensayos clínicos aecaem@aemps.es

62. Ensayos clínicos dirigidos a la investigación de nuevos medicamentos frente al coronavirus

v. 13 de 30 de noviembre de 2020

La situación producida por la crisis del COVID-19 evoluciona hacia un nuevo escenario en el que el número de pacientes disminuye día a día. Sin embargo, los casos no han desaparecido, los pacientes infectados siguen evolucionando en los centros, y hay que estar preparados para posibles cambios en la situación epidemiológica en los próximos meses.

En este contexto, es importante sumar esfuerzos en torno a grandes ensayos clínicos con poder estadístico para completar el reclutamiento y obtener resultados que ayuden a la toma de decisiones clínicas y a las necesarias para estar preparados frente a un potencial aumento de casos. Los investigadores deben valorar el interés de sumarse a ensayos clínicos que ya estén en marcha (consultar el Registro Español de estudios clínicos (REec) <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>) antes de plantearse poner en marcha nuevos ensayos.



La AEMPS sigue priorizando junto con los CEIm la evaluación de los ensayos clínicos destinados a tratar o prevenir la COVID-19 y se evalúan lo antes posible en el plazo máximo de quince días.

Los promotores o investigadores que tengan un proyecto de ensayo clínico de este tipo deben enviar su solicitud tanto al CEIm como a la AEMPS a través del Portal ECM (ver Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España), alertando de la presentación mediante un mensaje a aecaem@aemps.es con el asunto «URGENTE COVID-19» e identificando el ensayo con el nº EudraCT. El título del ensayo debe incluir la palabra COVID-19 y en caso de que sea una vacuna también la palabra vacuna.

Para consultar únicamente aspectos concretos del diseño del ensayo antes de su solicitud formal es necesario indicar las preguntas concretas adjuntando, un resumen del ensayo y los datos que justifiquen la plausibilidad biológica del efecto buscado en las condiciones de uso del medicamento en el ensayo a aecaem@aemps.es , preferentemente poniendo en copia al CEIm, indicando en el asunto: URGENTE nuevo EC COVID-19 y el nombre del medicamento en investigación. Se dará una respuesta lo antes posible en un plazo máximo de quince días.

Se recuerda que para la obtención de respuestas sobre aspectos más globales del desarrollo de un medicamento deben contactar con Asesorías científicas Nacionales (ascina@aemps.es) u Oficina de Apoyo a la Innovación (innov_spain@aemps.es).

Para facilitar la puesta en marcha de estos ensayos clínicos se recomienda la simplificación de los contratos entre el promotor y el centro. En los ensayos clínicos de promotor sin ánimo comercial, el contrato podrá sustituirse por un documento de conformidad de la dirección del centro.

Es indispensable acelerar en lo posible el análisis de los resultados de estos ensayos y presentarlos a la AEMPS tan pronto como estén disponibles.

Los Anexos de este documento se publican por separado y constan a continuación. Constan en rojo los anexos modificados.



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

Anexo II. Documentación de seguridad que el promotor debe remitir a las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas.

Anexo III. Idoneidad del investigador.

Anexo IV. Idoneidad de las instalaciones.

Anexo VA. Modelo de certificado de seguro.

Anexo VB. Compromiso de responsabilidad adicional en relación con la cobertura de los seguros de ensayos clínicos

Anexo VI. Modelo de compromiso del promotor para ensayos clínicos sin ánimo comercial.

Anexo VII. Modelo de certificado del representante del centro u organización para ensayos clínicos de bajo nivel de intervención.

Anexo VIIIA. Guía para la correcta elaboración de un modelo de hoja de información al paciente y consentimiento informado (HIP/CI).

Anexo VIIIB. Párrafos a incluir en el Consentimiento Informado para la obtención y utilización de muestras biológicas en ensayos clínicos.

Anexo VIIIC. Instrucciones revisadas para la actualización del apartado Protección de datos personales en la hoja de información al sujeto



(HIP/CI) en lo relativo al Reglamento (UE) nº 2016/679 General de Protección de Datos.

Anexo IX. Documentación mínima necesaria para solicitar la gestión del contrato para la realización de ensayos clínicos entre el promotor y los centros de investigación. Fecha: 6 de octubre de 2016.

Anexo X. Contactos para la gestión del contrato con un centro de investigación.

Anexo XI. Informe anual de seguimiento del ensayo clínico

Anexo XII. Informe sobre las medidas excepcionales adoptadas para gestionar los problemas derivados de la emergencia por COVID-19



Listado de Versiones del Documento de Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España

Versión 1: 13 de enero de 2016

Versión 2: 03 de febrero de 2016

Versión 3: 09 de mayo de 2016

Versión 4: 10 de noviembre de 2016

Versión 5: 18 de abril de 2017

Versión 6: 08 de mayo de 2017

Versión 7: 23 de junio de 2017

Versión 8: 22 de febrero de 2018

Versión 9: 27 de julio de 2018

Versión 10: 17 de diciembre de 2018 (corrección de errores 11 de enero de 2019)

Versión 11: 10 de diciembre de 2019

Versión 12: 29 de junio de 2020

Versión 13: 30 de noviembre de 2020