

Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos a partir del 1 de mayo de 2004 (versión 15 de julio 2004)

El Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos es de aplicación desde el 1 de mayo de 2004 para todos los ensayos clínicos para los que se haya solicitado la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o el dictamen de los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEICs) desde dicha fecha. No obstante, en aquellos ensayos clínicos **para los que se haya solicitado la autorización a la AEMPS desde el 1 de mayo de 2004 cuando se hubiera solicitado el dictamen de algún CEIC con anterioridad al 1 de mayo de 2004, no será de aplicación el dictamen único y la Agencia aceptará el dictamen del CEIC emitido según el Real Decreto 561/93 (ver también el apartado 10 Ensayos presentados a la AEMPS desde el 1 de mayo de 2004 cuando el dictamen del CEIC se hubiera solicitado antes de esta fecha).**

El procedimiento a seguir en caso de modificaciones a los ensayos clínicos autorizados de conformidad con el Real Decreto 561/93 será el previsto en dicho Real Decreto. Sin embargo, cuando las modificaciones sean relevantes la documentación se ajustará a los criterios definidos en este documento, con la salvedad de que con la solicitud a la AEMPS será necesario presentar también el informe favorable del CEIC. Para la declaración de finalización de ensayo clínico en estos casos también se utilizará el formulario referido en este documento.

Algunos de los artículos de este nuevo Real Decreto remiten a las “Instrucciones para la realización de ensayos clínicos ” o a las directrices de la Comisión Europea, **que incluyen las guías detalladas sobre el formato de solicitud y documentación referente a las solicitudes de autorización de ensayos clínicos por las autoridades competentes y de dictamen sobre ensayos clínicos con medicamentos dirigidas a un comité ético, y la guía detallada sobre la recogida, verificación y presentación de las notificaciones de reacciones adversas ocurridas en ensayos clínicos con medicamentos de uso humano. Todas ellas se pueden consultar en la web <http://eudract.emea.eu.int/document.html>.** Aunque estas directrices deberán ser publicadas por el Ministerio de Sanidad mediante una orden ministerial para incorporarlas al ordenamiento jurídico nacional, su aplicación es efectiva desde el 1 de mayo.

Este documento aclara la forma de proceder desde el 1 de mayo, mientras no estén disponibles las instrucciones anteriormente mencionadas.

1. Identificación de un ensayo clínico

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

Código de protocolo del promotor: Código alfanumérico con una extensión mínima de 6 y máxima de 35 caracteres, en el que no se tendrán en cuenta las mayúsculas. Podrá incluir cualquier carácter del alfabeto internacional, excepto espacios en blanco. No incluirá la fecha o número de versión.

Número EudraCT: Con el fin de proporcionar una identificación única para los ensayos clínicos en los que participe al menos un centro ubicado en la Comunidad, cada ensayo deberá identificarse por un número único - el número EudraCT-, que deberá constar en todas las solicitudes de ensayo clínico que se presenten en algún Estado Miembro y se utilizará como elemento para identificar el ensayo en la documentación correspondiente (ej. en las notificaciones de reacciones adversas graves e inesperadas). **El número EudraCT se otorgará de forma centralizada en <http://eudract.emea.eu.int/> siguiendo los pasos indicados en el apartado 12 de este documento.**

2. Promotor de un ensayo clínico

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

3. Representante legal

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

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

4. Solicitante de un ensayo clínico

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

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

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

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

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

Constará de los siguientes documentos:

A) Copia del correo electrónico de asignación del número EudraCT

B) Carta de acompañamiento

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

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

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

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

En el caso de ensayos clínicos en los que el dictamen de algún CEIC se hubiera solicitado antes del 1 de mayo de 2004 se hará constar aquí.

Se incluirá cualquier otra información que se considere relevante.

C) Formulario de solicitud

Se ajustará al modelo del anexo 1A.

D) Protocolo

Deberá tener en cuenta lo especificado en las guías de desarrollo de la directiva sobre el formato de solicitud y documentación referente a las solicitudes de autorización de

ensayos clínicos por las autoridades competentes y de dictamen sobre ensayos clínicos con medicamentos dirigidas a un comité ético. El protocolo deberá estar firmado a) en el caso de ensayos unicéntricos, por el investigador principal y b) en el caso de los ensayos multicéntricos, por el investigador coordinador o cuando éste no exista por todos los investigadores principales.

La firma por parte del investigador podrá realizarse en el documento que consta en el anexo A adjunto; en este caso el citado documento se considerará parte del protocolo.

E) *Manual del investigador*

Se ajustará en su estructura y contenido a la guía de la Comunidad **Topic E6 step 5 Note of guidance on Good Clinical Practice CPMP/ICH/135/95** que puede consultarse en <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm> en el vínculo "Guidance documents" del menú y en éste entrando en "ICH".

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

Cuando los medicamentos en investigación estén autorizados en España y el protocolo admita la posibilidad de utilizar cualquier marca comercial, el manual del investigador podría consistir en una información general equivalente a la de la ficha técnica aplicable a todas las especialidades farmacéuticas que tengan igual composición.

F) *Hoja de información para los sujetos del ensayo*

Deberá tener en cuenta lo especificado en la guía detallada sobre el formato de solicitud y documentación referente a las solicitudes de dictamen sobre ensayos clínicos con medicamentos que se debe remitir a los Comités Éticos.

Deberá estar identificada con una fecha o número de versión.

G) *Expediente abreviado del medicamento en investigación*

Se seguirá lo especificado en el apartado 4.1.6.2 de la guía detallada sobre la solicitud de autorización de un ensayo clínico con medicamentos dirigida a las autoridades competentes, notificación de modificaciones relevantes y notificación de fin de ensayo.

H) *Solicitud de calificación de Producto en fase de investigación clínica (PEI), cuando proceda*

Será necesaria:

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

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

Documentación a presentar:

- a) *Formulario de solicitud (anexo 1B)*
- b) *Expediente completo de medicamento en investigación*

Se seguirá lo especificado en la guía detallada sobre la solicitud de autorización de un ensayo clínico con medicamentos dirigida a las autoridades competentes, notificación de modificaciones relevantes y notificación de fin de ensayo.

- c) *Acreditación del pago de la tasa correspondiente (ver tasas en la entrada documentos en www.agemed.es)*
- I) *Disquette o CD con el formulario de solicitud en formato XML (utilizando **save full XML**)*

Se obtiene rellenando el formulario de solicitud en formato electrónico en <http://eudract.emea.eu.int/> entrada "Create new clinical trial application" (ver también el apartado 12 ¿Qué es EudraCT?)

- J) *Acreditación del pago de la tasa correspondiente (ver tasas en la entrada documentos en www.agemed.es)*

Los documentos B, C, F y Ha) deberán presentarse necesariamente en castellano, aceptándose para el resto el inglés.

6. Solicitud de dictamen sobre ensayo clínico con medicamentos dirigida a un CEIC

Constará de los siguientes documentos:

A) *Carta de acompañamiento*

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

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

Se incluirá cualquier otra información que se considere relevante.

B) *Formulario de solicitud*

Se ajustará al modelo del anexo 1A.

C) *Protocolo*

Deberá tener en cuenta lo especificado en las guías de desarrollo de la directiva sobre el formato de solicitud y documentación referente a las solicitudes de autorización de ensayos clínicos por las autoridades competentes y de dictamen sobre ensayos clínicos con medicamentos dirigidas a un comité ético. **El protocolo deberá estar firmado a) en el caso de ensayos unicéntricos, por el investigador principal y b) en el caso de los ensayos multicéntricos, por el investigador coordinador o cuando éste no exista por todos los investigadores principales.**

La firma por parte del investigador podrá realizarse en el documento que consta en el anexo A adjunto; en este caso el citado documento se considerará parte del protocolo.

D) *Manual del investigador*

Se ajustará en su estructura y contenido a la guía de la Comunidad CPMP/ICH/135/95).

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

Cuando los medicamentos en investigación estén autorizados en España y el protocolo admita la posibilidad de utilizar cualquier marca comercial, el manual del investigador podría consistir en una información general equivalente a la de la ficha

técnica aplicable a todas las especialidades farmacéuticas que tengan igual composición.

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

Los documentos referentes al consentimiento informado deberán tener en cuenta lo especificado en la guía detallada sobre el formato de solicitud y documentación referente a las solicitudes de dictamen sobre ensayos clínicos con medicamentos que se debe remitir a los Comités Éticos.

Deberá estar identificada con una fecha o número de versión.

F) Los documentos sobre la idoneidad del investigador y sus colaboradores

G) Los documentos sobre la idoneidad de las instalaciones

H) Las cantidades y el modo en que los investigadores y sujetos puedan ser, en su caso, remunerados o indemnizados por su participación en el ensayo clínico, así como los elementos pertinentes de todo contrato previsto entre el promotor y el centro

I) Una copia de la póliza del seguro o del justificante de la garantía financiera del ensayo clínico o un certificado de ésta, cuando proceda

J) En los casos previstos en el artículo 8.3 del Real Decreto 223/2004 de ausencia de seguro o de seguro con cobertura parcial, deberá acompañarse documento firmado de asunción de responsabilidad en caso de daños producidos como consecuencia del ensayo

K) Los procedimientos y material utilizado para el reclutamiento de los sujetos del ensayo

L) El compromiso de los investigadores que está previsto que participen en el ensayo

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

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

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

En el apartado A2, Identificación de la modificación se indicará "modificación del protocolo" cuando la modificación afecte al protocolo, y "modificación de la solicitud

inicial de autorización" cuando la modificación solo afecte a documentos del ensayo distintos del protocolo.

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

En el caso de que la modificación implique cambios en algún apartado del formulario de solicitud inicial del ensayo clínico, deberán remitir el nuevo formulario en papel con los cambios realizados resaltados.

8. Criterios y procedimientos para la obtención del dictamen único en la evaluación de protocolos de ensayos clínicos multicéntricos por los CEICs

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

9. Notificación de la interrupción o finalización del ensayo clínico

Se utilizará el formulario que consta en el anexo 1 D.

10. Ensayos presentados a la AEMPS desde el 1 de mayo de 2004 cuando el dictamen del CEIC se hubiera solicitado antes de esta fecha

En aquellos ensayos clínicos presentados a la AEMPS desde el 1 de mayo de 2004 en los que se hubiera solicitado el dictamen de algún CEIC con anterioridad al 1 de mayo de 2004, no será de aplicación el dictamen único y la Agencia aceptará el dictamen del CEIC emitido según el Real Decreto 561/93. En estos casos, cuando el ensayo prevea el uso de algún medicamento en investigación en condiciones de uso distintas a las autorizadas sin referirse a una nueva indicación, y no estuviera prevista la existencia de un seguro, el promotor deberá acreditar al CEIC la formalización de una póliza de seguro antes del inicio del ensayo, de acuerdo con los requisitos del artículo 8 del Real Decreto 223/2004. Las modificaciones a la documentación del ensayo que deban realizarse seguirán el Real Decreto 223/2004. Sin embargo, no será aplicable el dictamen único hasta el 1 de junio de 2005.

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

Consultar el anexo 3.

12. Comités Éticos de Investigación Clínica acreditados en España

Consultar el anexo 4.

13. ¿Qué es EudraCT?

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

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

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

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

a) Solicitud del N° EudraCT

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

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

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

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

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

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

Esta es propiamente la solicitud del número EudraCT que permitirá al promotor obtener dicho número. El número EudraCT se enviará a la dirección de correo electrónico especificada por el promotor en la solicitud. Mediante dos pasos, obtención del código de seguridad, y después la propia solicitud del Número EudraCT

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

Esta utilidad permite rellenar el formulario de solicitud en formato electrónico, con el fin de almacenar esta información mediante un fichero xml en el ordenador del usuario (mediante la opción save as full XML) e imprimir el formulario de solicitud (utilizando get printable copy).

En la actualidad el formulario que puede imprimirse desde esta aplicación está disponible solo en inglés, y por ese motivo se requiere que el formulario de solicitud que debe presentarse a la AEMPS y a los CEICs sea la versión traducida que consta en el anexo 1A de este documento, disponible en formato word.

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

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

d) Entorno de entrenamiento ("EudraCT training environment")

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

14. ¿El cuaderno de recogida de datos forma parte de la documentación del ensayo que debe presentarse a la AEMPS o a los CEICs?

No

Anexo A COMPROMISO DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

Don _____
Servicio:
Centro:

Hace constar:

Que ha evaluado el protocolo del ensayo clínico titulado:
.....
.....
.....
.....

Código del promotor..... N° EudraCT.....
Versión Fecha
Cuyo promotor es,

Que el ensayo clínico respeta las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.

Que acepta participar como investigador principal en este ensayo clínico.

Que cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el ensayo clínico, sin que ello interfiera en la realización de otro tipo de estudios ni en otras tareas que tiene habitualmente encomendadas.

Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo con dictamen favorable por el Comité Ético de Investigación Clínica y autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Que respetará las normas éticas y legales aplicables a este tipo de estudios y seguirá las normas de buena práctica clínica en su realización.

Que los colaboradores que necesita para realizar el ensayo clínico propuesto son idóneos.

En _____ a _____ de _____ de _____

Firmado:

Don/Dña _____
Investigador Principal