

Madrid, 25 julio 2015

Estimados/as Presidente/a y Secretario/a del CEIC

Como saben, el pasado 16 de junio de 2014 entró en vigor el Reglamento (UE) No. 536/2014 del Parlamento europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014, sobre ensayos clínicos de medicamentos de uso humano por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. Este Reglamento será de plena aplicación una vez que el portal y base de datos de ensayos clínicos de la Unión Europea (UE) previstos en el mismo se hayan desarrollado y estén funcionalmente operativos. Esta fecha en ningún caso será anterior al 28 de mayo de 2016.

La aplicación del nuevo Reglamento requiere que los Estados miembros fijen una posición única sobre el ensayo en los plazos establecidos (tanto en lo referente a la parte I como a la parte II)¹, con independencia de las entidades que participen en su evaluación. Como conoce, los plazos de evaluación que establece el Reglamento son cortos y, sobre todo, están muy tasados para permitir una evaluación conjunta a nivel de la UE.

La necesidad de conjugar una posición única por cada Estado miembro así como los plazos aplicables no hacen viable la participación de más de un CEIC en la evaluación de cada ensayo y, en aras a la eficiencia, requiere definir claramente las responsabilidades de la Agencia y del CEIC en la evaluación de los ensayos clínicos con medicamentos.

En tanto llega el momento de la plena aplicación del Reglamento, la Agencia ha considerado necesario realizar un **proyecto piloto para adaptarse al procedimiento de evaluación previsto en la nueva legislación de ensayos clínicos** con el fin de identificar y abordar los cambios que sean necesarios lo antes posible.

Los objetivos de este proyecto piloto son:

- Empezar a trabajar según los requisitos del Reglamento (UE) con el principio de posición única que integre la opinión de la Agencia y del CEIC de referencia respecto a la parte I (ver anexo I), así como la evaluación de la parte II únicamente por el CEIC de referencia.
- Avanzar en el reparto de responsabilidades entre la Agencia y el CEIC que deberá plasmarse en un memorando de colaboración.

¹ El contenido de la parte I y de la parte II se indica en el anexo I.

- Generar experiencia sobre la clasificación de ensayos clínicos como de bajo nivel de intervención.

El motivo de esta carta es informarle sobre la puesta en marcha de este proyecto piloto y solicitarle una respuesta sobre la disposición de su CEIC a participar en el mismo, así como cualquier comentario que considere de interés.

La participación en el proyecto piloto es **voluntaria** tanto para los promotores como para los CEIC. Sin embargo, una vez aceptada la participación, la gestión y evaluación de una solicitud de ensayo clínico deberá ceñirse a los aspectos prácticos que constan en el anexo II. El proyecto piloto no empezaría antes de octubre de 2015 y, con anterioridad a su inicio, la Agencia organizará una reunión explicativa sobre el proyecto.

El CEIC que acepte participar en este piloto recibirá la solicitud a través del Portal ECM y, cuando sea CEIC de referencia, en el formato electrónico adicional que pueda ser necesario.

Cuando sea el CEIC de referencia (a) evaluará la parte II del ensayo de forma global, lo que incluye los aspectos locales (idoneidad del investigador y sus colaboradores, de las instalaciones y la memoria económica, según el artículo 17 apartado 2 del RD 223/2004) de todos los centros participantes en el ensayo, (b) evaluará la parte I junto con la Agencia, y (c) será el único CEIC responsable del seguimiento del ensayo.

Cuando sea CEIC implicado pero no el CEIC de referencia, no participará en la evaluación que será delegará en éste, recibiendo la solicitud sólo para información.

Le rogamos que nos comunique su disposición a participar en este proyecto piloto lo antes posible, y siempre antes del 15 de septiembre 2015, enviando un mensaje con el asunto «PILOTO APLICACIÓN REGLAMENTO» a la dirección aecaem@aemps.es. Le agradeceríamos mucho, igualmente, que en caso de respuesta negativa nos indicara sucintamente los motivos.

Sin otro particular y a la espera de su respuesta, reciban un cordial saludo,

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA
N. de Registro: 17347 / RG 34465
Fecha: 27/07/2015 10:18:43

EL JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

 agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios
Departamento de Medicamentos de Uso Humano

Fdo.: César Hernández García





Anexo I. Documentación del ensayo sobre la Parte I y sobre la Parte II

Parte I²	
Documentos para enviar a la AEMPS y al CEIC	Documentos para enviar solo a la AEMPS
<ol style="list-style-type: none">1. Carta de presentación2. Formulario de solicitud3. Protocolo³4. Manual del Investigador o ficha técnica del medicamento en investigación5. Ficha técnica o manual del investigador de los medicamentos no investigados (auxiliares)⁴6. Asesoramiento científico y Plan de investigación Pediátrica	<ol style="list-style-type: none">7. Documentación relativa al cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación del medicamento en investigación8. Expediente de medicamento en investigación9. Expediente de medicamento no investigado (auxiliar)⁵10. Etiquetado del medicamento en investigación11. Justificante de pago de la tasa a la AEMPS
Parte II	
Documentos para enviar solo al CEIC	
<ol style="list-style-type: none">12. Procedimiento de selección13. Información a los sujetos de ensayo, formulario de consentimiento informado y procedimiento de consentimiento informado⁶14. Idoneidad del investigador15. Idoneidad de las instalaciones16. Prueba de la cobertura de seguro o garantía financiera17. Memoria Económica18. Documentos relacionados con la gestión de muestras biológicas19. Prueba del pago de la tasa al CEIC de referencia, cuando proceda	

² Todos los documentos de la parte I podrán presentarse en inglés, salvo el formulario de solicitud que deberá contener la información en los campos de texto libre en español e inglés.

³ Se recomienda que tenga referencias cruzadas al manual del investigador en vez de reproducir la información del manual del investigador.

⁴ Deberá presentarse la ficha técnica para los medicamentos auxiliares no autorizados en España. En los casos excepcionales en que el medicamento auxiliar no estuviera autorizado en la UE deberá presentarse un manual del investigador.

⁵ El Expediente de medicamento en investigación y de medicamento no investigado deberán incluir respecto a los datos no clínicos y clínicos únicamente la información que no conste en el manual del investigador.

⁶ Los documentos del punto 13 dirigidos al sujeto de ensayo deberán constar en la lengua española oficial del Estado. Además, cuando se solicite, el promotor es responsable de proporcionar la traducción fidedigna de dicha información a otras lenguas.

Anexo II. Proyecto piloto para la aplicación del procedimiento de evaluación de ensayos clínicos previsto en el Reglamento.

(a) Aspectos prácticos a tener en cuenta para la participación en el proyecto piloto.

1. Un promotor sólo podrá optar por este procedimiento si todos los CEIC implicados, según los centros participantes en el ensayo, han aceptado participar en este proyecto piloto.
2. La lista de CEIC que quieran participar en el proyecto piloto será pública.
3. Las modificaciones relevantes que puedan solicitarse en relación a los ensayos clínicos que hayan sido evaluados y autorizados en el proyecto piloto deberán solicitarse y tramitarse también según este plan.
4. La AEMPS integrará el resultado de la evaluación por la AEMPS y por el CEIC sobre la Parte I en una posición única aceptable para ambos.
5. El CEIC de referencia emitirá el dictamen global sobre la parte II y en la evaluación de la misma solo intervendrá este Comité.
6. El dictamen del CEIC de referencia sobre la parte II y la resolución del ensayo en este piloto tendrá validez legal.
7. Se considerará que el ensayo está autorizado si el promotor no ha recibido la resolución de autorización el día 60 desde la fecha de notificación de solicitud válida (silencio positivo) siempre y cuando el promotor haya recibido el dictamen favorable del CEIC sobre la parte II y haya comunicado previamente a la AEMPS la conformidad de la dirección del centro.
8. No obstante lo indicado en el párrafo anterior, se necesitará una autorización 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 35 días desde la fecha de notificación de solicitud válida.



9. Se considerará que una modificación relevante está autorizada si el promotor no ha recibido la resolución de autorización el día 35 desde la fecha de notificación de solicitud válida, siempre y cuando el promotor haya recibido el dictamen favorable del CEIC el día 35 desde la fecha de notificación de solicitud válida.
10. No obstante lo indicado en el párrafo anterior, se necesitará una autorización por escrito en los siguientes casos:
 - Cuando la modificación se refiera a la parte I y el EC se refiera a un medicamento que necesite o tenga una calificación de producto en fase de investigación clínica (PEI), a un medicamento de terapia avanzada o a un medicamento que contenga un organismo modificado genéticamente.
 - Cuando la AEMPS haya comunicado al promotor una solicitud de aclaraciones sobre la parte I dentro del plazo de 35 días naturales desde la fecha de notificación de solicitud válida.
11. La posible clasificación de un ensayo clínico como de bajo nivel de intervención no tendrá impacto en el seguro, más allá de lo que establece el art 8 apartado 1 del RD 223/2004 ni en ningún otro aspecto no contemplado en el RD 223/2004.
12. En todos los casos se seguirá el procedimiento actual de notificaciones electrónicas de la AEMPS y CEIC al promotor. El promotor enviará todas las solicitudes e información sobre el ensayo a través del Portal ECM.
13. El intercambio de documentos entre la AEMPS y el CEIC de referencia se realizará por correo electrónico, pudiendo comunicarse adicionalmente por teléfono.
14. Particularidades en los plazos durante el periodo de Navidades. Entre el 23 de diciembre y el 7 de enero habrá una parada de reloj en todos los plazos aplicables durante ese periodo, salvo que previamente a la solicitud se haya pactado con la AEMPS y el CEIC de referencia que la evaluación pueda llevarse a cabo sin esa parada de reloj.

(b) Solicitud Inicial de Autorización y de Dictamen del CEIC

1. Las solicitudes se presentarán conforme a los criterios actualmente aplicables y con el contenido del anexo I a la AEMPS, al CEIC de referencia y a los CEIC implicados, de forma "simultánea" (consecutiva) a través del Portal ECM. Si fuera necesario, se presentará al CEIC de referencia la documentación adicional necesaria en el formato electrónico que le sea solicitado.
2. El promotor podrá proponer cuando proceda la clasificación del ensayo como de bajo nivel de intervención.



3. La AEMPS enviará al promotor las comunicaciones sobre la parte I de la solicitud (i.e. la notificación sobre validez de la misma (solicitud válida o no válida) y cuando proceda, la petición de subsanación o de posibles aclaraciones o la resolución de desistimiento de la solicitud), enviando al CEIC de referencia una copia de las notificaciones sobre validez de la solicitud, de las peticiones de subsanación o de aclaraciones y de la resolución de desistimiento de la parte I.
4. El promotor deberá presentar tanto a la AEMPS como al CEIC de referencia, con copia a los CEIC implicados, la respuesta a dichas solicitudes, remitiendo al CEIC únicamente lo relacionado con los documentos que son objeto de su evaluación.
5. El CEIC de referencia enviará al promotor las comunicaciones sobre la parte II de la solicitud y cuando proceda, las peticiones de subsanación y posibles aclaraciones o el acuse de recibo del desistimiento, enviando a la AEMPS una copia de las comunicaciones al promotor de solicitud parte II no válida y del acuse de recibo del desistimiento de la parte II.
6. Si la parte I o la parte II de la solicitud fuera considerada no válida, la solicitud completa del ensayo clínico se consideraría inválida. Asimismo, si el promotor desistiera de alguna de las dos partes, el desistimiento sería aplicable a la solicitud completa. Debe tenerse en cuenta que los plazos para contestar a una solicitud de subsanación de la solicitud durante la validación y los plazos para contestar a las aclaraciones no serán prorrogados.
7. El CEIC de referencia enviará al promotor con copia a la AEMPS el dictamen de la parte II y la AEMPS será la responsable del envío de la resolución final de la solicitud al promotor, enviando una copia de la misma al CEIC de referencia.

Validación de la Solicitud

8. El CEIC validará únicamente 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 y la AEMPS (parte I) y el CEIC (parte II) de 5 días naturales para comunicar al promotor si la solicitud es válida o no.
9. El promotor enviará simultáneamente a la AEMPS y al CEIC la respuesta a la subsanación de la solicitud requerida por la Agencia, teniendo en cuenta los documentos requeridos para cada una de las entidades según consta en el anexo I.
10. En caso de que el promotor no responda en el plazo solicitado se considerará que ha desistido de la solicitud completa del ensayo.

11. En caso de que la AEMPS o el CEIC no notifiquen en plazo al promotor, se considerará que la solicitud es válida.

Evaluación de la Solicitud

12. El CEIC enviará al promotor el dictamen sobre la parte II y la AEMPS y el CEIC evaluarán conjuntamente la parte I de forma que puedan enviarse al promotor las conclusiones en los plazos indicados.
13. El plazo máximo de evaluación para la parte I será de 35 días naturales y para la parte II de 30 días naturales, a partir de la fecha de notificación de que la solicitud es válida (fecha de notificación de solicitud válida). En ambos casos se podrá solicitar aclaraciones una sola vez, extendiendo en ese caso dicho plazo en 31 días naturales (tiempo para que el promotor responda, evaluar la respuesta y comunicar al promotor la decisión). Respecto a la parte I, la AEMPS en caso de solicitar aclaraciones integrará aquellos aspectos que hayan sido evaluados por el CEIC. El promotor responderá a las aclaraciones solicitadas en un plazo máximo de 12 días naturales, al CEIC (parte II) o a la AEMPS y CEIC (parte I). El CEIC comunicará el dictamen sobre la parte II al promotor y a la AEMPS en el plazo máximo de 19 días naturales. La AEMPS en el mismo plazo notificará la resolución de la solicitud al promotor siempre que haya recibido previamente el dictamen del CEIC sobre la parte II y haya concluido el plazo de evaluación de la parte I.
14. En caso de que el promotor desista de la parte I o de la parte II, la AEMPS y el CEIC según corresponda se informarán mutuamente de esta circunstancia.

Consideraciones especiales

15. En el caso de un ensayo fase I y en los EC con medicamentos terapia avanzada, o con alérgenos de cualquier fase, la AEMPS enviará al CEIC en el plazo máximo de 20 días naturales desde la fecha de solicitud válida un **borrador de informe de evaluación** en el que constarán las conclusiones sobre los datos no clínicos y clínicos. El CEIC añadirá sus comentarios y conclusiones que en todo caso incluirán la valoración del tratamiento comparador y la valoración de si los riesgos del ensayo son aceptables en comparación con la práctica clínica habitual y lo remitirá a la AEMPS en el plazo máximo de 7 días naturales, contactando con la AEMPS en caso de duda si hiciera falta.

La AEMPS integrará los comentarios del CEIC y comunicará la resolución o solicitará aclaraciones al promotor enviando copia de las mismas al CEIC en el plazo máximo de 8 días naturales.

16. En el caso de un ensayo fase II, fase III o fase IV, el CEIC enviará a la AEMPS un **borrador de informe de evaluación** en el que también constarán las conclusiones

sobre los datos no clínicos y sobre los datos clínicos del manual del investigador en el plazo máximo de 25 días naturales desde la fecha de notificación de solicitud válida.

Cuando proceda, la AEMPS enviará al CEIC la información relevante que considere tan pronto como esté disponible, especialmente referente a datos de seguridad del medicamento. Además, añadirá sus conclusiones a las del informe del CEIC, contactando con éste si fuera necesario y comunicará la resolución o solicitará aclaraciones al promotor enviando copia de las mismas al CEIC en el plazo máximo de 10 días naturales.

El informe de evaluación será en español.

17. Respuesta a aclaraciones a la parte I. El CEIC enviará su valoración a la AEMPS sobre la respuesta recibida con una conclusión clara -aceptable, aceptable con condiciones (identificándolas) o no aceptable (y las razones)- en el plazo máximo de 9 días naturales.

La AEMPS integrará las conclusiones del CEIC y las propias de la AEMPS en la resolución final que enviará al promotor con copia de la misma al CEIC en los 10 días naturales siguientes a la recepción de la valoración del CEIC.

(c) Solicitud de Modificación Relevante a un Ensayo Clínico Autorizado

Validación de la solicitud

1. Será de aplicación lo mismo que en el caso de la validación de la solicitud inicial de autorización de un EC, pero los plazos serán los siguientes:
2. La validación de una modificación relevante tendrá lugar en el plazo de 6 días naturales. En caso de solicitarse una subsanación, el promotor dispondrá de 10 días naturales para responder y la AEMPS de 5 días naturales para evaluar la respuesta recibida y notificar al promotor si la solicitud es válida.

Evaluación de la solicitud

3. El procedimiento de evaluación de una modificación relevante será el mismo que el de una solicitud inicial y el plazo de evaluación será de 35 días naturales (en el caso de una modificación relevante que se refiera a la parte I) y de 30 días naturales (en caso de que solo se refiera a la parte II) desde la notificación de solicitud válida.

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

Intercambio de información entre el CEIC y la AEMPS

5. Cuando la modificación afecte tanto a la parte I como a la parte II, la AEMPS enviará al CEIC copia de las comunicaciones al promotor sobre la validez de la parte I de la solicitud y el CEIC informará a la AEMPS de los casos en que la parte II no se considere válida, o el promotor desista de la parte II. La consideración de cualquiera de las dos partes de la solicitud como no válidas implicará que la solicitud completa no sea válida. Asimismo, si el promotor desiste de alguna de las dos partes, el desistimiento sería aplicable a la solicitud completa.
6. Los plazos de evaluación y el intercambio de información entre la AEMPS y el CEIC serán los mismos que en la evaluación de la solicitud inicial.

(d) Particularidades en el caso de que el promotor presente un EC en el que el CEIC participe en el procedimiento voluntario de armonización (VHP) y a la vez lo incluya en este piloto

1. El promotor identificará al CEIC de referencia en la solicitud VHP indicando que está de acuerdo en que el CEIC de referencia participe en la evaluación. Además, enviará la solicitud oficial de dictamen del CEIC completa y gestionará el contrato con alguno de los centros a la vez que se hace la solicitud por VHP. De este modo, a nivel nacional se dispondrá del dictamen de la parte II y de la conformidad de la dirección de un centro cuando haya finalizado la evaluación del ensayo vía VHP. Dado que el dictamen del CEIC sobre la parte I se habrá expresado durante la evaluación del VHP, será posible cumplir el objetivo de emitir la autorización en el plazo de 10 días desde la presentación oficial de la autorización del ensayo,
2. El informe de evaluación de la parte I se realizará en inglés y en los plazos y forma indicados para el procedimiento VHP.