

## II

(Comunicaciones)

## COMUNICACIONES QUE PROCEDAN DE LAS INSTITUCIONES, ÓRGANOS Y ORGANISMOS DE LA UNIÓN EUROPEA

## COMISIÓN EUROPEA

**Comunicación de la Comisión — Directrices detalladas sobre la presentación a las autoridades competentes de la solicitud de autorización de un ensayo clínico de un medicamento para uso humano, la notificación de modificaciones relevantes y la comunicación de finalización del ensayo («CT-1»)**

(2010/C 82/01)

## 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Base jurídica

1. Las presentes directrices detalladas se basan en el artículo 9, apartado 8, de la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano <sup>(1)</sup> (en adelante «la Directiva 2001/20/CE»), que establece que:

«La Comisión establecerá y publicará, previa consulta a los Estados miembros, directrices detalladas sobre:

- a) el modelo y el contenido de la solicitud mencionada en el apartado 2 (es decir, presentación de una solicitud de autorización válida a la autoridad competente del Estado miembro en que el promotor tiene previsto realizar el ensayo clínico), así como la documentación que deba adjuntarse en apoyo de esta solicitud en relación con la calidad y fabricación del medicamento en investigación, las pruebas toxicológicas y farmacológicas, el protocolo y la información clínica sobre dicho medicamento, incluyendo el manual del investigador;
- b) la presentación y el contenido de la propuesta de modificación contemplada en la letra a) del artículo 10, relativa a las modificaciones relevantes efectuadas en el protocolo;
- c) la comunicación de finalización del ensayo clínico.»

2. Las presentes directrices abordan aspectos relacionados con los Comités Éticos solamente en la medida en que las disposiciones de la Directiva 2001/20/CE son idénticas por lo que se refiere tanto a la autoridad nacional competente como al Comité Ético. Quiere decirse que las siguientes secciones de las presentes directrices se aplican también a los Comités Éticos:

- Aspectos de procedimiento de la notificación de «modificaciones relevantes» (secciones 3.1 a 3.3 y 3.5 a 3.8); y
- Comunicación de finalización del ensayo (sección 4).

En lo relativo a otros aspectos, pueden consultarse las demás directrices de la Comisión basadas en el artículo 8 de la Directiva 2001/20/CE.

3. De conformidad con el artículo 3, apartado 1, de la Directiva 2001/20/CE, todas las disposiciones nacionales en materia de ensayos clínicos han de ser conformes con los procedimientos y plazos previstos por la misma, concretamente las relativas a la autorización de un ensayo clínico, la notificación de una modificación relevante y la comunicación de finalización del ensayo clínico. El presente documento establece directrices al respecto.
4. Los Estados miembros de la UE, los Estados signatarios del Acuerdo sobre el Espacio Económico Europeo («EEE») <sup>(2)</sup> y quienes solicitan una autorización de ensayo clínico («los solicitantes»), notifican modificaciones relevantes y comunican la finalización de un ensayo clínico en la UE, deben tener en cuenta las presentes directrices al aplicar la Directiva 2001/20/CE.

<sup>(1)</sup> DO L 121 de 1.5.2001, p. 34.

<sup>(2)</sup> A efectos del presente documento, debe entenderse que en las referencias a la UE, a los Estados miembros de la UE o a los Estados miembros van incluidos el EEE o los Estados signatarios del EEE, salvo indicación contraria.

### 1.2. **Ámbito de aplicación**

5. Las presentes directrices se refieren a las solicitudes de autorización, las modificaciones y las comunicaciones de finalización de ensayos clínicos en el ámbito de la Directiva 2001/20/CE. Esta Directiva 2001/20/CE se aplica a todos los ensayos clínicos según se definen en su artículo 2, letra a). Con el término «medicamentos» se hace referencia a los medicamentos de uso humano según se definen en el artículo 1, apartado 2, de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano <sup>(1)</sup> («la Directiva 2001/83/CE»). Entran aquí los medicamentos cuya acción farmacológica, inmunológica o metabólica está explorándose y todavía no está plenamente aclarada.

6. Están asimismo incluidos los medicamentos a los que hace referencia específica la legislación de la UE sobre productos farmacéuticos, como los de terapia avanzada <sup>(2)</sup> o los derivados de sangre o plasma humanos según se definen en el artículo 1, apartado 10, de la Directiva 2001/83/CE.

7. La Directiva 2001/20/CE también se aplica a los estudios clínicos de intervención con medicamentos pediátricos y con medicamentos fabricados o reconstituidos en una farmacia (de hospital) para su suministro directo a los participantes en los ensayos clínicos.

8. Las exclusiones contenidas en el artículo 3 de la Directiva 2001/83/CE no son pertinentes por lo que se refiere al ámbito de la Directiva 2001/20/CE y de las presentes directrices.

9. La Directiva 2001/20/CE no se aplica a:

- los productos sanitarios, los productos sanitarios implantables activos ni los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* según se definen en la legislación comunitaria <sup>(3)</sup>, <sup>(4)</sup>, <sup>(5)</sup>;

<sup>(1)</sup> DO L 311 de 28.11.2001, p. 67, en su versión modificada.

<sup>(2)</sup> Según lo definido en el artículo 2, apartado 1, letra a), del Reglamento (CE) n° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n° 726/2004, DO L 324 de 10.12.2007, p. 121 («el Reglamento (CE) n° 1394/2007»).

<sup>(3)</sup> Directiva 93/42/CEE del Consejo, de 14 de junio de 1993, relativa a los productos sanitarios (DO L 169 de 12.7.1993, p. 1), en su versión modificada.

<sup>(4)</sup> Directiva 90/385/CEE del Consejo, de 20 de junio de 1990, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre los productos sanitarios implantables activos (DO L 189 de 20.7.1990, p. 17), en su versión modificada.

<sup>(5)</sup> Directiva 98/79/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de octubre de 1998, sobre productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* (DO L 331 de 7.12.1998, p. 1), en su versión modificada.

- los productos cosméticos según se definen en la legislación comunitaria <sup>(6)</sup>;

- los alimentos según se definen en la legislación comunitaria <sup>(7)</sup>.

10. Para «delimitar» estas legislaciones sectoriales (y, por ejemplo, distinguir entre medicamentos y alimentos, medicamentos y productos cosméticos o medicamentos y productos sanitarios), se aplican los criterios establecidos en la jurisprudencia del Tribunal de Justicia de la Unión Europea y se hace referencia a las directrices pertinentes <sup>(8)</sup>.

### 1.3. **Definiciones**

11. Las definiciones contenidas en la Directiva 2001/20/CE, sus normas de desarrollo y sus correspondientes documentos orientativos, en su versión actual, se aplican también a las presentes directrices. Por lo que se refiere a las directrices de ejecución, los siguientes documentos ofrecen otras definiciones valiosas:

- *Directrices sobre los productos en fase de investigación clínica (PEI) y otros medicamentos utilizados en estudios clínicos* (en cuanto a la expresión «medicamentos en investigación») <sup>(9)</sup>;

- *Anexo 13 de las Directrices relativas a las prácticas correctas de fabricación — Fabricación de medicamentos en fase de investigación* <sup>(10)</sup>;

- *Directrices de la Comisión sobre la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano* (en cuanto a la expresión «estudio clínico de observación») <sup>(11)</sup>; y

- *Preguntas y respuestas sobre la Directiva de ensayos clínicos* <sup>(12)</sup>.

<sup>(6)</sup> Directiva 76/768/CEE del Consejo, de 27 de julio de 1976, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros en materia de productos cosméticos (DO L 262 de 27.9.1976, p. 169), en su versión modificada.

<sup>(7)</sup> Reglamento (CE) n° 178/2002 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 28 de enero de 2002, por el que se establecen los principios y los requisitos generales de la legislación alimentaria, se crea la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria y se fijan procedimientos relativos a la seguridad alimentaria (DO L 31 de 1.2.2002, p. 1), en su versión modificada.

<sup>(8)</sup> Véase, por ejemplo, [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/cosmetics/cosmetic-products/borderline-products/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/cosmetics/cosmetic-products/borderline-products/index_en.htm)

<sup>(9)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(10)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(11)</sup> Volumen 9A de las *Normas aplicables a los medicamentos en la Unión Europea* (sept. 2008), parte 1, punto 7.1. (p. 90).

<sup>(12)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

12. A efectos de las presentes directrices, se entiende por «Estado miembro interesado» aquel en el que está previsto realizar el ensayo clínico. Para un determinado ensayo clínico puede haber varios Estados miembros interesados (ensayos clínicos multinacionales). Por «país ICH» se entiende los EE.UU. y Japón, como partes de la Conferencia internacional sobre armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano.

## 2. SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO

### 2.1. Aspectos de procedimiento

#### 2.1.1. Base jurídica

13. El artículo 9, apartado 1, segundo párrafo, y apartado 2, de la Directiva 2001/20/CE establecen lo siguiente:

«El promotor sólo podrá iniciar el ensayo clínico una vez que el Comité Ético haya emitido un dictamen favorable, y siempre y cuando las autoridades competentes del Estado miembro interesado no le hayan comunicado objeciones motivadas. (...)

Antes de iniciar un ensayo clínico, el promotor deberá presentar a la autoridad competente del Estado miembro en que tenga previsto realizarlo, una solicitud de autorización válida <sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Véase también el considerando 11 de la Directiva 2001/20/CE: «Debe preverse, como norma general, una autorización implícita, es decir, que puede iniciarse el ensayo clínico si se cuenta con el dictamen favorable del Comité Ético y la autoridad competente no ha comunicado objeciones dentro de un plazo determinado.»

#### 2.1.2. Solicitud de autorización, plazos aplicables, autorización implícita

14. El solicitante presenta una solicitud de autorización de un ensayo clínico a la autoridad nacional competente del Estado miembro interesado.

15. De conformidad con el artículo 9, apartado 4, de la Directiva 2001/20/CE, el examen por la autoridad nacional competente de una solicitud de autorización válida deberá realizarse lo antes posible y no podrá exceder de 60 días.

16. La validación de la solicitud de autorización está incluida en el período de 60 días naturales. El día 0 es el de recepción de la solicitud. Si la solicitud es válida, y hasta el día 60 no se han comunicado objeciones motivadas, el ensayo clínico queda autorizado por la autoridad nacional competente del Estado miembro interesado [«autorización implícita» <sup>(1)</sup>].

<sup>(1)</sup> En todo el presente documento se empleará el término «autorización».

17. No obstante, el artículo 9, apartados 4, 5 y 6, de la Directiva 2001/20/CE establece excepciones importantes a las disposiciones sobre plazos y autorización implícita por lo que se refiere a determinados medicamentos, como aquellos cuyo principio activo sea un producto biológico de origen humano o animal o contenga componentes biológicos de origen humano o animal o para cuya fabricación se requieran dichos componentes. También son objeto de excepción los medicamentos de terapia génica, de terapia celular somática, incluidos los de terapia celular xenogénica, así como todos los medicamentos que contengan organismos modificados genéticamente.

#### 2.1.3. Ámbito de aplicación de la autorización

18. La autorización de un ensayo clínico por la autoridad nacional competente es válida para un ensayo clínico realizado en ese Estado miembro. No cabe considerar dicha autorización como dictamen científico sobre el programa de desarrollo del producto en fase de investigación clínica (PEI).

#### 2.1.4. Seguimiento de la solicitud de autorización

##### 2.1.4.1. Solicitud no válida

19. Si una solicitud no es válida, la autoridad nacional competente debe comunicarlo al solicitante en los diez primeros días naturales del período mencionado en la sección 2.1.2, indicando las razones de ello.

##### 2.1.4.2. Modificación de la documentación presentada durante la fase de evaluación

20. Tras la presentación de una solicitud de autorización, la documentación presentada puede modificarse por alguna de las siguientes razones:

— porque la autoridad nacional competente comunica que la solicitud no es válida (véase la sección 2.1.4.1). En este caso, el plazo establecido en el artículo 9, apartado 4, de la Directiva 2001/20/CE vuelve a contar a partir de la recepción de una solicitud válida;

— por iniciativa del solicitante. En la práctica, al solicitante puede interesarle modificar la documentación presentada, como consecuencia de las objeciones motivadas por la autoridad nacional competente de otro Estado miembro o de un tercer país interesado, si el solicitante desea presentar documentación idéntica en todos los Estados miembros o terceros países interesados. En este caso, comienza nuevamente el plazo establecido en el artículo 9, apartado 4, de la Directiva 2001/20/CE; o

— tras la notificación de las objeciones motivadas por la autoridad nacional competente del Estado miembro interesado: en este caso, se aplica el artículo 9, apartado 3, de la Directiva 2001/20/CE.

### 2.1.4.3. Retirada de la solicitud

21. Acontecimientos inesperados o información adicional pueden conducir a que el solicitante retire una solicitud de autorización antes de que la autoridad nacional competente haya tomado una decisión sobre dicha autorización. El solicitante debe comunicarlo a la autoridad nacional competente del Estado miembro interesado tan pronto como sepa que se propone retirar la solicitud. El contacto inicial se establecerá por fax o por correo electrónico, y deberá indicarse el número EudraCT y demás identificación del ensayo. Si el contacto inicial es telefónico, a este debe seguirle, por razones de rastreabilidad, un fax o un correo electrónico. El contacto inicial debe ir seguido cuanto antes de una carta oficial en la que se expongan brevemente los motivos de la retirada.
22. Si el solicitante desea volver a presentar la solicitud, debe identificarla como tal en la «carta de nueva presentación» y en el correspondiente campo del formulario de solicitud de ensayo clínico. El número inicial EudraCT lleva una letra después de la secuencia numérica: A para la primera nueva presentación, B para la segunda, etc.

### 2.1.5. Relación con otros requisitos de autorización

23. El solicitante debe, cuando proceda, hacer que su solicitud cumpla otros requisitos relativos a ensayos clínicos con PEI. Por ejemplo, si el PEI en cuestión es un organismo modificado genéticamente («OMG»), puede necesitarse el permiso de la autoridad competente del Estado miembro interesado para su utilización confinada o su liberación deliberada, de conformidad con la Directiva 90/219/CEE del Consejo, de 23 de abril de 1990, relativa a la utilización confinada de microorganismos modificados genéticamente <sup>(1)</sup>, o la Directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de marzo de 2001, sobre la liberación intencional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente y por la que se deroga la Directiva 90/220/CEE del Consejo <sup>(2)</sup>.

### 2.1.6. Otras cuestiones

24. El expediente de solicitud debe presentarse solamente en versión electrónica, es decir, mediante el sistema telemático (si el país dispone de él), por correo electrónico o enviando un CD-ROM. La única documentación que puede enviarse en papel es la carta de presentación firmada.
25. La Comisión anima a las autoridades nacionales competentes a que acepten el inglés como lengua de comunicación con los solicitantes y para la documentación, por ejemplo científica, no destinada al público o a los participantes en el ensayo clínico.

## 2.2. Asignación de un número EudraCT

26. Antes de presentar una solicitud a la autoridad nacional competente, el solicitante debe conseguir un número único EudraCT en el sistema EudraCT de ensayos clínicos comunitarios <sup>(3)</sup>, mediante el procedimiento descrito en la versión actual de las *Directrices detalladas sobre la base de datos europea de ensayos clínicos* <sup>(4)</sup>. Este número es el identificador del protocolo de un ensayo, tanto si se realiza en un solo centro o en varios centros de uno o más Estados miembros. Para conseguir automáticamente el número EudraCT de la base de datos, el solicitante tendrá que proporcionar determinadas informaciones <sup>(5)</sup>.

## 2.3. Carta de presentación

27. El solicitante debe adjuntar a la solicitud una carta de presentación firmada. Como asunto de la misma figurarán el número EudraCT, el número invariable de protocolo del promotor (si se dispone de él) y el título del ensayo.
28. En la carta de presentación, el solicitante debe subrayar las particularidades del ensayo.
29. No obstante, no es preciso repetir la información contenida en el formulario de solicitud de ensayo clínico, con las siguientes excepciones:
- características específicas de la población del estudio, como participantes menores de edad, o aquellos que no han podido dar su consentimiento informado;
  - si el ensayo constituye la primera administración a humanos de un principio activo nuevo;
  - si la Agencia Europea de Medicamentos («la Agencia»), la autoridad nacional competente de un Estado miembro o la de un tercer país han emitido un dictamen científico sobre el ensayo o el PEI; y
  - si el ensayo forma, o está previsto que forme, parte de un plan de investigación pediátrica («PIP») según lo mencionado en el título II, capítulo 3, del Reglamento (CE) n° 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico <sup>(6)</sup>. Si la Agencia ya ha publicado una decisión sobre el PIP, la carta de presentación indicará el enlace al sitio Internet de la Agencia en el que figure la decisión (véase también la sección 2.9).

<sup>(3)</sup> <https://eudract.ema.europa.eu/>

<sup>(4)</sup> EudraLex, volumen 10; [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(5)</sup> Deben también introducirse en EudraCT los ensayos clínicos pediátricos que se realicen en un tercer país y formen parte de un plan de investigación pediátrica aprobado (véase el punto 2.2.1 de la Comunicación 2009/C28/01 de la Comisión).

<sup>(6)</sup> DO L 378 de 27.11.2006, p. 1.

<sup>(1)</sup> DO L 117 de 8.5.1990, p. 1, en su versión modificada.

<sup>(2)</sup> DO L 106 de 17.4.2001, p. 1, en su versión modificada.

30. El solicitante indicará en la carta de presentación si el medicamento, en fase de investigación clínica o no, es narcótico o psicotrópico.

31. Indicará asimismo en qué parte del expediente de solicitud figura la información pertinente.

32. Concretamente, precisará en qué parte del expediente de solicitud figura la información de seguridad de referencia para evaluar si una reacción adversa constituye una sospecha de reacción adversa grave e imprevista («SUSAR»).

33. En el caso de una carta de nueva presentación (véase la sección 2.1.4.3), el solicitante destacará los cambios con respecto a la presentación previa.

#### 2.4. Formulario de solicitud de ensayo clínico

34. Para los ensayos clínicos del ámbito de aplicación de la Directiva 2001/20/CE, existe un formulario comunitario único de solicitud de ensayo clínico en el volumen 10 de *EudraLex — Normas aplicables a los medicamentos en la Unión Europea* <sup>(1)</sup>.

35. Parte de la información del formulario, como la relacionada con el solicitante y el nombre de los investigadores, puede ser pertinente en un solo Estado miembro.

36. Mediante su firma, el solicitante certifica que el promotor considera que:

- la información proporcionada es completa;
- los documentos adjuntos dan cuenta exacta de la información disponible;
- el ensayo clínico se llevará a cabo de conformidad con el protocolo; y
- el ensayo clínico se realizará, y los resultados y las SUSAR se notificarán, de conformidad con la legislación aplicable.

37. Si el formulario se presenta en papel (véase la sección 2.1.6), el solicitante conservará los datos del formulario completo de solicitud de ensayo clínico como fichero XML y presentará una copia electrónica de este fichero XML en CD-ROM.

38. Para más información sobre el formulario de solicitud de ensayo clínico y cómo cumplimentarlo, puede consultarse la versión actual de estos documentos:

- *Directrices detalladas sobre la base de datos europea de ensayos clínicos* <sup>(2)</sup>;
- *Manual de instrucciones de EudraCT* <sup>(3)</sup>; y
- *Preguntas más frecuentes sobre EudraCT* <sup>(4)</sup>.

39. Además, la Agencia tiene un servicio de asistencia a los solicitantes que tienen preguntas relacionadas con EudraCT <sup>(5)</sup>.

40. Parte de la información contenida en el formulario de solicitud de ensayo clínico será hecha pública, una vez introducida en EudraCT por la autoridad nacional competente del Estado miembro interesado. Esto se lleva a cabo haciendo públicos algunos de los campos de EudraCT, de conformidad con las directrices aplicables publicadas por la Comisión <sup>(6)</sup>.

#### 2.5. Protocolo

41. En el artículo 2, letra h), primera frase, de la Directiva 2001/20/CE, se define «protocolo» como el documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo.

42. El protocolo debe ir identificado por su título, el número de código de su promotor para las sucesivas versiones del mismo (en su caso), la fecha y el número de versión, que se actualizan con cada modificación, y el título o nombre breve que se le asigne.

43. El contenido y el formato del protocolo deberán ajustarse al punto 6 de la *Directriz comunitaria sobre buenas prácticas clínicas* (CPMP/ICH/135/95) <sup>(7)</sup>. Concretamente, el protocolo ha de contener:

- una definición clara e inequívoca de la finalización del ensayo en cuestión. Las más de las veces, se tratará de la fecha de la última visita del último sujeto del ensayo. Cualquier excepción a ello debe justificarse en el protocolo; y

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(3)</sup> <http://eudract.ema.europa.eu/document.html>

<sup>(4)</sup> <http://eudract.ema.europa.eu/document.html>

<sup>(5)</sup> EudraCT Helpdesk, correo electrónico: [eudract@ema.europa.eu](mailto:eudract@ema.europa.eu); tel. +44 2075237523; fax +44 2074188669.

<sup>(6)</sup> EudraLex, volumen 10, capítulo V; [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(7)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

- una descripción de lo previsto en caso de que los sujetos del ensayo requieran asistencia adicional una vez concluida su participación en el mismo, que difiera de lo normalmente esperado en función de su estado de salud.
44. El protocolo debe mencionar claramente las partes del estudio que se lleven a cabo en todos los centros de ensayo o solo en algunos.
45. El protocolo debe también contener la información que permita la evaluación del ensayo clínico por el Comité Ético. Para ello, ha de contener la siguiente información:
- una explicación de la pertinencia del ensayo clínico y de su diseño, como establece el artículo 6, apartado 3, letra a), de la Directiva 2001/20/CE;
  - una evaluación de los riesgos y los beneficios previsibles que se ajuste a lo dispuesto en artículo 3, apartado 2, letra a), de la Directiva 2001/20/CE, como establece su artículo 6, apartado 3, letra b);
  - la justificación de incluir a sujetos que no están en condiciones de dar su consentimiento informado, o a determinados grupos específicos, por ejemplo menores [artículo 6, apartado 3, letra g), de la Directiva 2001/20/CE]; y
  - una descripción detallada de las modalidades de reclutamiento y del procedimiento de consentimiento informado, especialmente cuando los sujetos no están en condiciones de darlo [artículo 6, apartado 3, letra k), de la Directiva 2001/20/CE].
46. Se proporcionan más detalles en las demás directrices de la Comisión basadas en el artículo 8 de la Directiva 2001/20/CE.
47. Un promotor puede desear realizar un ensayo clínico con un principio activo disponible en la Unión Europea con diferentes nombres comerciales en varios medicamentos que disponen de autorización de comercialización en el Estado miembro interesado. Por ejemplo, si se quiere abordar la práctica clínica local en cada centro de ensayo clínico del Estado miembro interesado. En este caso, el protocolo puede definir el tratamiento únicamente mediante el principio activo o el Código Anatómico Terapéutico Químico (ATC) (nivel 3-5) y no especificar el nombre comercial de cada producto.
48. Por lo que se refiere a la notificación de acontecimientos adversos, el protocolo
- puede establecer cuáles son los acontecimientos adversos graves que no requieren comunicación inmediata por parte del investigador (artículo 16, apartado 1, de la Directiva 2001/20/CE); y
  - establecerá los acontecimientos adversos o los resultados de laboratorio anómalos determinantes para las evaluaciones de seguridad que han de comunicarse al promotor (artículo 16, apartado 2, de la Directiva 2001/20/CE).
49. En algunos casos, puede ser necesario abordar en el protocolo la problemática de no enmascarar los PEI. Para más detalles, pueden consultarse las directrices para la notificación de reacciones adversas en el volumen 10 de *EudraLex — Normas aplicables a los medicamentos en la Unión Europea* <sup>(1)</sup>.
50. Pueden consultarse las *Directrices sobre estrategias para determinar y atenuar los riesgos de ensayos clínicos con PEI que se realizan por primera vez con personas* <sup>(2)</sup> para lo relativo a estos ensayos.
51. El protocolo debe ir acompañado de un resumen.
52. Tiene que ir firmado por el promotor y:
- por el coordinador de la investigación de un estudio multicéntrico (incluso multinacional), o
  - por el investigador principal de un ensayo en un único centro.

## 2.6. Manual del investigador

53. El artículo 2, letra g), de la Directiva 2001/20/CE establece que el manual del investigador es «el conjunto de datos clínicos y no clínicos sobre el medicamento en investigación pertinente para el estudio de dicho medicamento en seres humanos».
54. Toda solicitud de autorización de ensayo ha de ir acompañada por un manual del investigador o documento que lo sustituya (véase más adelante). Su propósito es ofrecer a los investigadores y demás implicados en el ensayo información que les ayude a comprender los fundamentos del protocolo y a cumplirlos, como la dosis, el intervalo de administración, los métodos de administración y los procedimientos de control de la seguridad.

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> EMEA/CHMP/SWP/28367/07, <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/swp/2836707enfin.pdf>

55. El contenido, el formato y los procedimientos de actualización del manual del investigador tienen que ajustarse al artículo 8, apartado 1, de la Directiva 2005/28/CE de la Comisión, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos<sup>(1)</sup> («la Directiva 2005/28/CE») y a la *Directriz comunitaria sobre buenas prácticas clínicas* (CPMP/ICH/135/95). El manual incorporará toda la información y todos los datos probatorios disponibles que fundamentan el ensayo clínico propuesto y el uso seguro del PEI en el ensayo, y los presentará en forma resumida.
56. Puede utilizarse el resumen de las características del producto en lugar del manual del investigador si el PEI está autorizado en un Estado miembro o país ICH y se utiliza de conformidad con los términos de la autorización de comercialización. En los países ICH se utiliza el documento equivalente al resumen de las características del producto. Si las condiciones de utilización en el ensayo clínico difieren de las autorizadas, el resumen de las características del producto se completará con un resumen de los datos no clínicos y clínicos en favor del uso del PEI en el mismo. Cuando el PEI vaya identificado en el protocolo solamente por su principio activo, el promotor optará por un resumen de las características del producto como equivalente al manual del investigador para todos los medicamentos que contienen ese principio activo y se utilizan en cualquiera de los centros de ensayo clínico.
57. Cuando en un ensayo multinacional el medicamento que vaya a utilizarse en cada Estado miembro es el autorizado a nivel nacional y el resumen de las características del producto varíe de un Estado miembro a otro, el promotor elegirá un resumen de las características del producto en sustitución del manual del investigador para el conjunto del ensayo clínico. Este resumen de las características del producto será el más adecuado para garantizar la seguridad de los sujetos.
58. El manual del investigador, en su última versión aprobada por la autoridad nacional competente, o el documento equivalente (por ejemplo, el resumen de las características del producto en el caso de productos comercializados) sirve como información de seguridad de referencia para evaluar la probabilidad de aparición de reacciones adversas durante el ensayo.

## 2.7. Expediente de PEI

59. El artículo 2, letra d), de la Directiva 2001/20/CE define así un PEI:

«Forma farmacéutica de un principio activo o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la for-

mulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado».

60. El expediente de un PEI aporta información sobre la calidad del mismo (tanto del producto como del placebo de referencia), su fabricación y control, y datos de estudios no clínicos y de su uso clínico. Sin embargo, en muchos casos en que el PEI tiene autorización de comercialización, no se requiere un expediente de PEI. Pueden consultarse la sección 2.7.1 (respeto de las prácticas correctas de fabricación) y la sección 2.7.3 (datos).

### 2.7.1. Respeto de las prácticas correctas de fabricación

61. Por lo que se refiere al respeto de las prácticas correctas de fabricación, en los siguientes casos no es preciso presentar documentación:

- el PEI tiene autorización de comercialización en la UE o en un país ICH, no se ha modificado, y se fabrica en la UE; o
- el PEI no se fabrica en la UE, pero tiene autorización de comercialización en la UE, y no se ha modificado.

62. Si el PEI no tiene autorización de comercialización en la UE o en un país ICH y no se fabrica en la UE, debe presentarse la siguiente documentación:

- una copia de la autorización de importación a la que hace referencia el artículo 13, apartado 1, de la Directiva 2001/20/CE; y
- un certificado, emitido por la persona cualificada en la UE, de que la fabricación respeta prácticas correctas de fabricación al menos equivalentes a las de la UE. Los acuerdos de reconocimiento mutuo entre la UE y terceros países<sup>(2)</sup> contienen disposiciones específicas a este respecto.

63. En los demás casos, para documentar la conformidad con las prácticas correctas de fabricación según lo establecido en la Directiva 2003/94/CE y en la directriz detallada de aplicación para los PEI<sup>(3)</sup>, el solicitante ha de presentar una copia de la autorización de fabricación o importación a la que hace referencia el artículo 13, apartado 1, de la Directiva 2001/20/CE en la que figure el ámbito de dicha autorización.

### 2.7.2. Datos relacionados con el PEI

#### 2.7.2.1. Observaciones iniciales

64. Por lo que respecta a los datos, es posible sustituir el expediente de PEI por otra documentación que puede presentarse sola o con un expediente simplificado de PEI. En la sección 2.7.3 se establecen los detalles de este expediente simplificado.

<sup>(2)</sup> Para más información: <http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/000204en.pdf>

<sup>(3)</sup> Anexo 13 del volumen 4 de *EudraLex — Normas aplicables a los medicamentos en la Unión Europea* ([http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol10\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol10_en.htm)).

<sup>(1)</sup> DO L 91 de 9.4.2005, p. 13.

65. El expediente de PEI irá precedido de un índice detallado y un glosario de términos.
66. La información se presentará de modo sucinto. El expediente no ha de ser innecesariamente voluminoso. Es preferible presentar los datos en forma de cuadros con una breve nota acompañante que resalte los puntos principales.
67. En cuanto a los diversos tipos específicos de PEI, la Agencia también ofrece directrices en el volumen 3 de *EudraLex — Normas aplicables a los medicamentos en la Unión Europea* <sup>(1)</sup>.

#### 2.7.2.2. Datos relacionados con la calidad

68. Los datos relativos a la calidad deben presentarse siguiendo una estructura lógica, como la de los epígrafes de la versión actual de la *Directriz sobre los requisitos documentales de calidad química y farmacéutica de los PEI utilizados en ensayos clínicos* <sup>(2)</sup>. Este documento también aborda la calidad de los placebos.
69. En materia de PEI biotecnológicos, puede consultarse la *Directriz sobre la evaluación de la inocuidad vírica de los PEI biotecnológicos*, en su versión modificada <sup>(3)</sup>.
70. En casos excepcionales, en que las impurezas no están justificadas por las características técnicas o cuando se detectan impurezas inesperadas (no cubiertas por dichas características), debe adjuntarse el certificado de análisis de productos para ensayo. Los solicitantes evaluarán si procede presentar un certificado de idoneidad EET.

#### 2.7.2.3. Datos farmacológicos y toxicológicos no clínicos

71. El solicitante debe también presentar resúmenes de datos farmacológicos y toxicológicos no clínicos para cualquier PEI utilizado en el ensayo clínico. Debe asimismo dar una lista de referencia de estudios realizados y de referencias bibliográficas apropiadas. Deberá poner a disposición, cuando se le soliciten, los datos completos de los estudios y copias de las referencias. Cuando sea posible, es preferible presentar los datos en forma de cuadros con una breve nota acompañante que resalte los puntos principales. Los resúmenes de los estudios realizados deberán permitir evaluar si estos son adecuados y si se han llevado a cabo siguiendo protocolos aceptables.

72. Los datos farmacológicos y toxicológicos no clínicos deben presentarse siguiendo una estructura lógica, como la de los epígrafes de la versión actual del módulo 4 del *Documento técnico común* <sup>(4)</sup>, o de su versión electrónica.
73. Pueden consultarse las directrices comunitarias específicas del volumen 3 de *EudraLex* <sup>(5)</sup>, y, en particular, la *Nota orientativa sobre estudios no clínicos de inocuidad destinados a la realización de ensayos clínicos y sobre la autorización de comercialización de productos farmacéuticos*, modificada (CPMP/ICH/286/95).
74. Esta sección debe contener un análisis crítico de los datos, la justificación de omisiones de datos, y una evaluación de la inocuidad del producto en el contexto del ensayo clínico propuesto, y no un simple resumen enumerativo de los estudios realizados.

75. Cuando proceda, los protocolos deben respetar las prácticas correctas de laboratorio. El solicitante debe declarar, para todos los estudios, si tal es el caso.
76. El material de prueba utilizado en los estudios de toxicidad ha de ser representativo de aquel cuya utilización se propone para el ensayo clínico, en cuanto a sus características cualitativas y cuantitativas de impureza. La preparación del material de prueba estará sometida a los controles necesarios para ello, contribuyendo así a la validez del estudio.

#### 2.7.2.4. Datos de ensayos clínicos previos y de experiencia con personas

77. Los datos de ensayos clínicos y de experiencia con personas deben presentarse siguiendo una estructura lógica, como la de los epígrafes de la versión actual del módulo 5 del *Documento técnico común* <sup>(6)</sup>, o de su versión electrónica.
78. Esta sección debe contener resúmenes de todos los datos disponibles sobre ensayos clínicos previos y sobre la experiencia del uso humano de los PEI propuestos.
79. Todos los estudios deben realizarse siguiendo los principios de buenas prácticas clínicas. A tal fin, el solicitante ha de presentar la siguiente documentación:
- una declaración de que los ensayos clínicos en cuestión respetan las buenas prácticas clínicas;

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> CHMP/QWP/185401/2004 final ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(3)</sup> EMEA/CHMP/BWP/398498/2005 (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/bwp/39849805enfin.pdf>).

<sup>(4)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf)

<sup>(5)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-3/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-3/index_en.htm)

<sup>(6)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf)



— si uno de los ensayos clínicos se ha realizado en terceros países, una referencia a su registro público, si se dispone de ella. Si un ensayo clínico no está publicado en un registro, este particular debe explicarse y justificarse.

80. No se especifica cuáles son los datos relativos a estudios clínicos que deben presentarse antes de que pueda concederse una autorización de ensayo clínico, sino que esto se estudia caso por caso. Hay directrices a este respecto en las *Consideraciones generales sobre los ensayos clínicos* (CPMP/ICH/291/95) <sup>(1)</sup>.

#### 2.7.2.5. Evaluación global de riesgos y beneficios

81. Esta sección se propone dar un breve resumen con un análisis crítico de los datos clínicos y no clínicos relativos a los riesgos y a los posibles beneficios del ensayo propuesto, salvo que esta información ya figure en el protocolo. En este último caso, el solicitante debe hacer referencia a la correspondiente sección del protocolo. Debe indicarse todo estudio que se haya concluido prematuramente y exponerse las razones para ello. Cualquier evaluación de los riesgos previsibles y de los beneficios que se espera obtener de ensayos con menores o con adultos incapacitados debe tener en cuenta las disposiciones de los artículos 3 a 5 de la Directiva 2001/20/CE.

82. Cuando proceda, el promotor presentará los márgenes de seguridad en términos de exposición sistémica relativa al PEI, preferiblemente con datos del área bajo la curva («ABC») o de concentración máxima ( $C_{max}$ ), los que considere más pertinentes, y no en términos de dosis aplicada. El promotor comentará asimismo la repercusión clínica de cualquier resultado de estudios clínicos y no clínicos, y hará recomendaciones para el seguimiento de los efectos de la seguridad de los ensayos clínicos.

#### 2.7.3. Expediente de PEI simplificado por referencia a otra documentación

83. El solicitante puede hacer referencia a otra documentación que presente, sola o con un expediente de PEI simplifi-

cado, que contenga la información establecida en el cuadro 1.

#### 2.7.3.1. Posibilidad de hacer referencia al manual del investigador

84. El solicitante puede presentar un expediente de PEI propiamente dicho o hacer referencia al manual del investigador para las partes preclínicas y clínicas del mismo. En este último caso, los resúmenes de la información preclínica y clínica contendrán datos, preferiblemente en forma de cuadros, lo suficientemente detallados para que los asesores puedan tomar una decisión sobre la posible toxicidad del PEI y su inocuidad en el ensayo propuesto. Si algún aspecto particular de los datos preclínicos o clínicos requiere una explicación o una discusión detallada más en profundidad de lo que suele aparecer en el manual del investigador, el solicitante presentará la información preclínica y clínica como parte del expediente de PEI.

#### 2.7.3.2. Posibilidad de hacer referencia al resumen de las características del producto o a la evaluación del expediente de PEI de otra solicitud de ensayo clínico

85. El solicitante puede presentar la versión actual del resumen de las características del producto (o, para los países ICH, la documentación equivalente) como expediente de PEI si éste tiene una autorización de comercialización en cualquier Estado miembro o en un país ICH. Los requisitos exactos se detallan en el cuadro 1.

86. Además, el expediente de PEI puede haber sido presentado previamente por el mismo solicitante o por otro y aceptado por la autoridad nacional competente del Estado miembro interesado. En estos casos, los solicitantes pueden hacer referencia a la presentación previa. Si tal presentación la hubiera hecho otro solicitante, hay que presentar una carta de ese solicitante autorizando a la autoridad nacional competente a que haga referencia a dichos datos. Los requisitos exactos se detallan en el cuadro 1.

87.

Cuadro 1

#### Lo que debe contener un expediente de PEI simplificado

Tipos de evaluación previa	Datos relacionados con la calidad	Datos no clínicos	Datos clínicos
El PEI cuenta con autorización de fabricación en cualquier Estado miembro o país ICH y se utiliza en el ensayo:			
— en las condiciones del resumen de las características del producto	resumen de las características del producto +		
— fuera de las condiciones del resumen de las características del producto	resumen de las características del producto +	si procede	si procede
— después de la modificación (p. ej., enmascaramiento)	P+A	resumen de las características del producto +	resumen de las características del producto +

<sup>(1)</sup> <http://www.ema.europa.eu/htms/human/ich/ichefficacy.htm>

Tipos de evaluación previa	Datos relacionados con la calidad	Datos no clínicos	Datos clínicos
El PEI, en otra forma farmacéutica o presentación, cuenta con autorización de fabricación en cualquier Estado miembro o país ICH, y es suministrado por el titular de dicha autorización	resumen de las características del producto +P+A	sí	sí
El PEI no cuenta con autorización de fabricación en ningún Estado miembro ni país ICH, pero el principio activo forma parte de un medicamento con autorización de fabricación en un Estado miembro, y			
— lo suministra el mismo fabricante	resumen de las características del producto +P+A	sí	sí
— lo suministra otro fabricante	resumen de las características del producto +S+P+A	sí	sí
El PEI ha sido objeto de una solicitud previa de autorización de ensayo clínico en el Estado miembro interesado <sup>(1)</sup> y no se ha modificado, y			
— no se dispone de nuevos datos desde la última modificación de dicha solicitud	referencia a la presentación previa		
— se dispone de nuevos datos desde la última modificación de dicha solicitud	datos nuevos	datos nuevos	datos nuevos
— se utiliza en condiciones distintas	si procede	si procede	si procede

[S: datos del principio activo; P: datos del PEI; A: anexos de la versión actual de la *Directriz sobre los requisitos documentales de calidad química y farmacéutica de los PEI utilizados en ensayos clínicos* <sup>(2)</sup>.]

<sup>(1)</sup> El promotor debe presentar una carta de la autorización para hacer referencia a los datos presentados por otro solicitante.

<sup>(2)</sup> CHMP/QWP/185401/2004 final ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

88. Si el solicitante es el titular de la autorización de fabricación y ha presentado una solicitud de modificación del resumen de las características del producto, todavía por autorizar, pertinente para evaluar el expediente de PEI en cuanto a su inocuidad para los pacientes, deben explicarse la naturaleza y la justificación de la modificación.

principio activo, o de cada uno que pertenezca a dicho grupo ATC. Como alternativa, puede presentar un documento cotejado con información equivalente a la de los resúmenes de las características del producto representativos de cada principio activo que pueda utilizarse como PEI en el ensayo clínico.

89. Si en el protocolo se define el PEI mediante el principio activo o el código ATC (cf. sección 2.5), el solicitante puede reemplazar el expediente de PEI por un resumen de las características del producto representativo de cada

#### 2.7.4. Expediente de PEI en caso de placebo

90. Si el PEI es un placebo, los requisitos de información pueden reducirse, según se presenta en el cuadro 2.

91.

Cuadro 2

#### Expediente de PEI en caso de placebo

Expediente de PEI para placebo	Datos relacionados con la calidad	Datos no clínicos	Datos clínicos
El PEI es un placebo	P+A	no	no
El PEI es un placebo y tiene la misma composición que el PEI sometido a prueba, es fabricado por el mismo fabricante, y no es estéril	no	no	no

Expediente de PEI para placebo	Datos relacionados con la calidad	Datos no clínicos	Datos clínicos
El PEI es un placebo y ha sido objeto de una solicitud previa de autorización de ensayo clínico en el Estado miembro interesado	no	no	no

[S: datos del principio activo; P: datos del PEI; A: anexos de la versión actual de la *Directriz sobre los requisitos documentales de calidad química y farmacéutica de los PEI utilizados en ensayos clínicos* <sup>(1)</sup>.]

<sup>(1)</sup> CHMP/QWP/185401/2004 final ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

## 2.8. Productos utilizados en el ensayo y que no están en fase de investigación clínica

92. Los medicamentos utilizados en un ensayo clínico que no cumplen la definición de PEI son «productos que no están en fase de investigación clínica». La línea divisoria entre los PEI y estos últimos se describe en las *Directrices sobre los productos en fase de investigación clínica (PEI) y otros medicamentos utilizados en estudios clínicos* <sup>(1)</sup>.
93. Se recomienda encarecidamente utilizar aquellos productos que no están en fase de investigación clínica que cuentan con autorización de comercialización en el Estado miembro interesado. Si no es posible, la siguiente opción es recurrir a aquellos que cuentan con autorización de comercialización en otro Estado miembro. Si tampoco ello es posible, la tercera opción es recurrir a aquellos que cuentan con autorización de comercialización en un país ICH o un tercer país con el que la UE tenga un acuerdo de reconocimiento mutuo <sup>(2)</sup>. Cuando esto no es posible, la opción siguiente es recurrir a productos que no están en fase de investigación clínica y que cuentan con una autorización de comercialización en otro tercer país. También es posible utilizar un producto que no está en fase de investigación clínica y que no cuenta con autorización de comercialización.
94. Para conocer los requisitos del expediente de producto que no está en fase de investigación clínica, pueden consultarse las correspondientes directrices de *EudraLex — Normas aplicables a los medicamentos en la Unión Europea*, volumen 10 <sup>(3)</sup>.

## 2.9. Resumen de otros documentos que deben presentarse

95. El expediente de solicitud presentado a la autoridad nacional competente del Estado miembro interesado ha de contener los documentos adicionales siguientes:
- 1) una copia del dictamen del Comité Ético del Estado miembro interesado, si la solicitud se ha presentado simultánea o consecutivamente, tan pronto como se disponga de ella, a menos que el Comité Ético notifique al solicitante que ya ha enviado una copia de su dictamen a la autoridad nacional competente del Estado miembro interesado. La presentación de este documento con posterioridad a la presentación de una solicitud de autorización no se considera modificación

de la documentación en el sentido de la sección 2.1.4.2;

- 2) si se dispone de ella, una copia del resumen del dictamen científico de cualquier Estado miembro o de la Agencia sobre el ensayo clínico. La presentación de este documento con posterioridad a la presentación de una solicitud de autorización no se considera modificación de la documentación en el sentido de la sección 2.1.4.2;
  - 3) si el ensayo clínico forma parte de un plan de investigación pediátrica aprobado, una copia de la decisión aprobatoria de la Agencia, junto con el dictamen del Comité Pediátrico, salvo que estos documentos sean plenamente accesibles por internet. En este último caso, basta con incluir en la carta de presentación el enlace a dicha documentación (véase la sección 2.3). La presentación de este documento con posterioridad a la presentación de una solicitud de autorización no se considera modificación de la documentación en el sentido de la sección 2.1.4.2;
  - 4) el contenido del etiquetado del PEI;
  - 5) si hay gastos, prueba de haber efectuado el pago.
96. En el cuadro 3 se resume toda la documentación que debe presentarse.

Cuadro 3

### Listado de la documentación que hay que presentar a la autoridad nacional competente del Estado miembro interesado de conformidad con las presentes directrices detalladas

- Carta de presentación con los contenidos establecidos en la sección 2.3;
- formulario de solicitud de ensayo clínico;
- protocolo con los contenidos establecidos en la sección 2.5;
- manual del investigador, o documento que lo reemplaza, según lo establecido en la sección 2.6;
- expediente de PEI, estándar o simplificado, según lo establecido en las secciones 2.7 y 2.7.3;
- expediente de producto que no está en fase de investigación clínica según lo establecido en la sección 2.8;
- resto de la documentación, según lo establecido en la sección 2.9.

## 2.10. Otros requisitos documentales nacionales

97. Los requisitos nacionales en cuanto al contenido del expediente de solicitud de ensayo clínico pueden ir más allá de lo indicado en la sección 2.9 en los dos casos siguientes:

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> Estos terceros países son Canadá, Japón, Suiza, Australia y Nueva Zelanda.

<sup>(3)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

- 2.10.1. *Documentos relativos a la información pertinente para los Comités Éticos, pero examinados excepcionalmente por las autoridades nacionales competentes, de conformidad con el artículo 6, apartado 4, de la Directiva 2001/20/CE*
98. No han de presentarse a la autoridad nacional competente del Estado miembro interesado los documentos con información que, según el artículo 6, apartado 2, de la Directiva 2001/20/CE, solo ha de evaluar el Comité Ético.
99. Sin embargo, si un Estado miembro decide, de conformidad con el artículo 6, apartado 4, de la Directiva 2001/20/CE, que su autoridad nacional competente es responsable del examen
- de las disposiciones de indemnización o compensación;
  - del seguro o indemnización para cubrir la responsabilidad del investigador o el promotor;
  - de la compensación y las recompensas de investigadores y participantes en el ensayo clínico; o
  - del acuerdo entre el promotor y los centros de ensayo clínico,
- la documentación pertinente debe presentarse a la autoridad nacional competente de este Estado miembro.
100. Los Estados miembros que deciden ampliar el alcance de la evaluación de la autoridad nacional competente están obligados a notificarlo a la Comisión, a los demás Estados miembros y a la Agencia. Estos Estados miembros figuran como tal en el sitio web de ensayos clínicos de la Comisión Europea <sup>(1)</sup>.
- 2.10.2. *Documentos relativos a la información sobre una protección más completa de los sujetos de ensayos clínicos, de conformidad con el artículo 3, apartado 1, de la Directiva 2001/20/CE*
101. En materia de protección de los sujetos de ensayos clínicos, algunos Estados miembros pueden tener disposiciones nacionales más completas que las de la Directiva 2001/20/CE (véase su artículo 3, apartado 1).
102. Para que la autoridad nacional competente pueda evaluar si se cumplen tales disposiciones nacionales, los Estados miembros pueden solicitar información adicional en el expediente de solicitud de ensayo clínico.
103. A su vez, los Estados miembros solo pueden pedir dicha información adicional si sus disposiciones nacionales se ajustan a la Directiva 2001/20/CE, lo que quiere decir, en particular, que:
- conceden claramente a los sujetos de ensayos clínicos una protección mayor que la Directiva 2001/20/CE;
  - son apropiadas y proporcionadas al objetivo perseguido;
  - son coherentes con los procedimientos previstos en la Directiva 2001/20/CE; y
  - son conformes con los plazos establecidos en la Directiva 2001/20/CE.
104. La Comisión verificará que las disposiciones nacionales cumplan estos requisitos.

### 3. NOTIFICACIÓN DE MODIFICACIONES Y MEDIDAS AFINES

#### 3.1. Base jurídica y alcance

105. El artículo 10, letra a), de la Directiva 2001/20/CE establece lo siguiente:

«Una vez iniciado el ensayo clínico, el promotor podrá efectuar modificaciones al protocolo. Cuando estas modificaciones sean relevantes y susceptibles de incidir en la seguridad de los sujetos del ensayo o de modificar la interpretación de las pruebas científicas que respalden el desarrollo del ensayo, o sean significativas desde cualquier otro punto de vista, el promotor comunicará a las autoridades competentes del Estado o Estados miembros implicados los motivos y el contenido de dichas modificaciones e informará de ello a los Comités Éticos interesados conforme a los artículos 6 (Comité Ético) y 9 (Inicio de un ensayo clínico).»

106. Teniendo en cuenta las consecuencias legales idénticas de una modificación «relevante y susceptible de incidir en la seguridad de los sujetos del ensayo o de modificar la interpretación de las pruebas científicas que respalden el desarrollo del ensayo» y la de una modificación «significativa desde cualquier otro punto de vista», con el término «modificación relevante» utilizado en las presentes directrices se hace referencia a ambos tipos de enmienda.

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/human-use/clinical-trials/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/human-use/clinical-trials/index_en.htm)

107. La comunicación o la información <sup>(1)</sup> solamente son obligatorias si la modificación es relevante. La Directiva 2001/20/CE no exige la comunicación ni la información inmediatas de modificaciones no relevantes. Ni las autoridades nacionales competentes del Estado miembro interesado ni su Comité Ético pueden obligar al promotor a presentar modificaciones no sustanciales. A este respecto, se aplican las normas sobre modificaciones no relevantes (sección 3.6).

### 3.2. El concepto de «modificación»

108. Los siguientes cambios no se consideran «modificación» en el sentido del artículo 10, letra a), de la Directiva 2001/20/CE:

- un cambio en la documentación presentada a la autoridad nacional competente mientras esta evalúa la solicitud de autorización (a este respecto, véase la sección 2.1.4.2); y
- un cambio en la documentación presentada al Comité Ético mientras este evalúa la solicitud de autorización.

109. El artículo 10, letra a), de la Directiva 2001/20/CE hace referencia solamente a modificaciones al protocolo aprobado. Con esto se pretende abarcar toda la documentación presentada en el contexto del protocolo aprobado.

110. El informe anual sobre la seguridad previsto por el artículo 17, apartado 2, de la Directiva 2001/20/CE no es, en sentido estricto, una modificación y por ello no tiene que notificarse a la autoridad nacional competente del Estado miembro interesado como modificación relevante. Sin embargo, el promotor tiene que verificar si los datos de dicho informe anual hacen necesario modificar la documentación presentada con la solicitud de autorización de un ensayo clínico. Si tal modificación es relevante, se le aplican las normas de notificación de modificaciones relevantes.

111. Un cambio de la persona de contacto o de sus señas (correo electrónico o dirección postal) no se considera modificación si el promotor y el representante legal siguen siendo los mismos. Sin embargo, el promotor velará por que la autoridad nacional competente del Estado miembro interesado conozca este cambio cuanto antes, para que pueda ejercer su función de supervisión.

### 3.3. El concepto de «relevante»

112. Se considerarán «relevantes» las modificaciones al ensayo cuando sea probable que tengan un impacto significativo en:

<sup>(1)</sup> La Directiva 2001/20/CE distingue entre la *comunicación* a la autoridad nacional competente y la *información* del Comité Ético. A efectos de las presentes directrices, se hará referencia a ambas con el término «notificación».

— la seguridad o la integridad física o mental de los sujetos de ensayo clínico; o

— el valor científico del ensayo.

113. En todos los casos, solo se considera «relevante» una modificación cuando se cumple, al menos, uno de dichos criterios.

114. Corresponde al promotor evaluar si una modificación debe considerarse «relevante». Esta evaluación debe hacerse caso por caso, teniendo en cuenta los criterios mencionados. La responsabilidad de esta evaluación incumbe al promotor, pero cuando éste consulte con la autoridad nacional competente hay que darle respuesta sin demora y gratuitamente.

115. No obstante, al aplicar estos criterios hay que llevar cuidado para no presentar información excesiva. Concretamente, no hay que considerar sistemáticamente que cada cambio aportado a la solicitud de ensayo clínico es una modificación «relevante».

116. La actualización anual del manual del investigador, prevista por el artículo 8 de la Directiva 2005/28/CE, no es, en sentido estricto, una modificación relevante. Sin embargo, el promotor tiene que verificar si la actualización se refiere a modificaciones que deban considerarse relevantes. En ese caso, se les aplican las normas para la notificación de modificaciones relevantes.

117. El promotor debe asimismo evaluar si la combinación de modificaciones relevantes conlleva tantos cambios del ensayo clínico que haya que considerarlo ensayo clínico completamente nuevo, en cuyo caso estaría sujeto a un nuevo procedimiento de autorización.

### 3.4. Ejemplos

118. Teniendo en cuenta estos criterios, he aquí varios ejemplos para orientar a los promotores en sus decisiones caso por caso. Se refieren solamente a los aspectos evaluados por la autoridad nacional competente del Estado miembro interesado. Para los aspectos que estudia el Comité Ético, pueden consultarse las directrices de la Comisión basadas en el artículo 8 de la Directiva 2001/20/CE.

#### 3.4.1. Modificaciones del protocolo de ensayo clínico

119. Por lo que se refiere al protocolo, he aquí una lista indicativa de modificaciones «relevantes»:

- a) cambio del objetivo principal del ensayo clínico;

- b) cambio del criterio primario o secundario de valoración que pueda tener repercusiones significativas en la seguridad o en el valor científico del ensayo clínico;
- c) uso de una nueva medida del criterio primario de valoración;
- d) nuevos datos toxicológicos o farmacológicos, o nueva interpretación de los mismos, que puedan afectar la evaluación de los beneficios en función de los riesgos;
- e) cambio de la definición de la conclusión del ensayo, aun si de hecho ya ha finalizado;
- f) adición de un grupo de ensayo o de un grupo placebo;
- g) cambio de criterios de inclusión o exclusión, como cambios del intervalo de edad, si puede tener repercusiones significativas en la seguridad o en el valor científico del ensayo clínico;
- h) reducción del número de visitas de supervisión;
- i) cambio de un procedimiento de supervisión diagnóstica o médica que pueda tener repercusiones significativas en la seguridad o en el valor científico del ensayo clínico;
- j) retirada de un grupo independiente de supervisión de los datos;
- k) cambio de PEI;
- l) cambio de la dosis del PEI;
- m) cambio del modo de administración del PEI;
- n) cambio del diseño del estudio que pueda tener repercusiones significativas en el análisis estadístico primario o secundario, o en la evaluación de los beneficios en función de los riesgos.
120. Por lo que se refiere al protocolo, he aquí una lista indicativa de modificaciones «no relevantes»:
- a) cambios de la identificación del ensayo (por ejemplo, cambio de título);
- b) adición o supresión de criterios de valoración exploratorios o terciarios;
- c) un aumento no significativo (menos del 10 %) de la duración total del ensayo;
- d) un aumento superior al 10 % de la duración total del ensayo, a condición de que:
- no se amplíe la exposición al tratamiento con el PEI;
  - se mantenga sin modificar la definición de la finalización del ensayo; y
  - no se modifiquen las disposiciones de supervisión;
- e) un cambio de la cantidad de sujetos de ensayo por centro de ensayo, si se mantiene igual el número de participantes en el Estado miembro interesado o si dicho cambio no es significativo con respecto al total de participantes;
- f) un cambio de la cantidad de sujetos de ensayo en el Estado miembro interesado, si se mantiene igual el número de participantes o si dicho cambio no es significativo con respecto al total de participantes;
- g) un cambio de la documentación utilizada por el equipo de investigación para registrar los datos del estudio (formulario de informe de casos, o de recogida de datos);
- h) supervisión suplementaria de seguridad que no forma parte de una medida de seguridad urgente sino que se toma de manera preventiva;
- i) ligeras aclaraciones del protocolo;
- j) corrección de errores tipográficos.
- 3.4.2. *Modificaciones del expediente de PEI*
121. En cuanto a los cambios aportados al expediente de PEI, véase el capítulo 8 de la *Directriz sobre los requisitos documentales de calidad química y farmacéutica de los PEI utilizados en ensayos clínicos* <sup>(1)</sup>.
- 3.4.3. *Modificaciones del manual del investigador*
122. Por lo que se refiere al protocolo, he aquí una lista indicativa de modificaciones «relevantes»:
- (<sup>1</sup>) CHMP/QWP/185401/2004 final ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

- a) nuevos datos toxicológicos o farmacológicos, o nueva interpretación de los mismos, de importancia para el investigador;
- b) cambios de la información de seguridad de referencia para el informe anual sobre la seguridad.
- 3.4.4. *Modificación de otros documentos iniciales justificativos de la solicitud de autorización de un ensayo clínico*
123. Por lo que se refiere a otros documentos iniciales, he aquí una lista indicativa de modificaciones «relevantes»:
- a) cambio del promotor o de su representante legal;
- b) revocación o suspensión de la autorización de comercialización del PEI.
124. Por lo que se refiere a otros documentos iniciales, he aquí una lista indicativa de modificaciones «no relevantes»:
- a) cambio de personas, excepto el promotor o su representante legal: solicitante, asociados de investigación clínica que supervisan el ensayo para el investigador, y organizaciones de investigación clínica (la responsabilidad del ensayo clínico ante la autoridad nacional competente recae siempre en el promotor o su representante legal);
- b) cambio de las señas de las personas mencionadas en la documentación (véase, sin embargo, la sección 3.2 relativa a las señas de la persona de contacto);
- c) cambios en la organización interna del promotor o de las personas en quienes se han delegado determinadas tareas;
- d) cambios en la logística de almacenamiento o transporte de muestras;
- e) cambio del equipamiento técnico;
- f) simple adición o supresión de otro Estado miembro o tercer país interesado.
126. Cuando se produzcan modificaciones relevantes de la información que solo debe evaluar la autoridad nacional competente del Estado miembro interesado, solo a ésta debe el promotor notificarlas.
127. Cuando se produzcan modificaciones relevantes de la información que, de conformidad con la Directiva 2001/20/CE, solo debe evaluar el Comité Ético del Estado miembro interesado, solo a éste debe el promotor notificarlas. Esto es especialmente pertinente por lo que se refiere:
- a las instalaciones del centro de ensayo clínico [artículo 6, apartado 3, letra f), de la Directiva 2001/20/CE];
  - a la información escrita que se proporcione al sujeto para que dé su consentimiento informado [artículo 6, apartado 3, letra g), de la Directiva 2001/20/CE]; y
  - al investigador [artículo 6, apartado 3, letra d), de la Directiva 2001/20/CE].
128. Estos aspectos se abordan en las directrices de la Comisión basadas en el artículo 8 de la Directiva 2001/20/CE.
129. Cuando se produzcan modificaciones relevantes de la información que deben evaluar tanto la autoridad nacional competente como el Comité Ético del Estado miembro interesado, el promotor debe notificarlas a ambas instancias en paralelo.
130. Las modificaciones que sean relevantes únicamente para una de las instancias, la que haya de evaluarlas (autoridad nacional competente o Comité Ético), no es preciso notificarlas «a título informativo» a la otra.
131. En la práctica, ha de establecerse una buena comunicación para intercambiar experiencia o información entre la autoridad nacional competente y el Comité Ético del Estado miembro interesado. Esto puede tener importancia, por ejemplo, para
- evaluar la información científica que requiera una experiencia específica;
  - realizar inspecciones efectivas de centros de ensayos clínicos; y
  - actualizar la información pertinente en EudraCT.

### 3.5. ¿Quién debe ser notificado?

125. Pueden producirse modificaciones relevantes de la información que deba evaluar la autoridad nacional competente, el Comité Ético, o ambos.

### 3.6. Modificaciones no relevantes

132. El promotor no tiene obligación de notificar las modificaciones no relevantes a la autoridad nacional competente ni al Comité Ético. Sin embargo, las modificaciones no relevantes deben registrarse y figurar en la documentación al someterla posteriormente, por ejemplo para una notificación subsiguiente de modificación relevante. Esto reviste especial importancia para el formulario de solicitud de un ensayo clínico, que debe actualizarse en todos sus elementos con ocasión de una modificación relevante. También debe disponerse de documentación sobre las modificaciones no relevantes para cuando se solicite con vistas a una inspección del centro de ensayo o de las instalaciones del promotor.

### 3.7. Formato y contenido de las notificaciones

133. La notificación de una modificación relevante debe contener:

- a) Una carta de presentación firmada, que llevará:
- Como asunto de la misma, el número EudraCT, el número de protocolo del promotor (si se dispone de él), el título del ensayo y el número de código de la modificación del promotor, que hace posible la identificación unívoca de la modificación relevante. Debe prestarse atención a la correcta utilización del número de código;
  - la identificación del solicitante;
  - la identificación de la modificación (número de código de la modificación relevante del promotor<sup>(1)</sup> y fecha). Una modificación puede consistir en varios cambios del protocolo o los documentos científicos justificativos;
  - Una indicación resaltada de cualquier particularidad relacionada con la modificación y la indicación de dónde figura dicha información o el texto en el expediente de solicitud original;
  - la identificación de cualquier información no contenida en el formulario de notificación de modificación que pueda afectar al riesgo para los sujetos del ensayo;
  - en su caso, una lista de todos los ensayos clínicos afectados, con sus respectivos números EudraCT y números de código de modificación (véase más arriba);

<sup>(1)</sup> El número de código identifica la modificación y hace referencia a todos los documentos presentados. El promotor decide qué código debe utilizarse. La sección E1 del formulario de modificación debe cumplimentarse con la fecha y la versión de la nueva modificación a la que hace referencia.

b) El formulario de notificación de modificación, en su versión modificada, que figura en el volumen 10 de *EudraLex — Normas aplicables a los medicamentos en la Unión Europea* <sup>(2)</sup>. Solo debe utilizarse este formulario de notificación de modificación;

c) Una descripción de la modificación:

- un extracto de los documentos modificados en los que aparezcan resaltadas la antigua y la nueva redacción, y un extracto en que solo aparezca la nueva;
- sin perjuicio de lo dicho en el punto anterior, si los cambios son tan numerosos o importantes que lo justifiquen, una nueva versión de todo el documento. En este caso, se presentará un cuadro adicional con las modificaciones de los documentos. En esta lista, los cambios idénticos pueden agruparse.

La nueva versión irá identificada con la fecha y un número actualizado de la versión.

d) Información justificativa como, por ejemplo, en su caso:

- resúmenes de datos;
- una evaluación general actualizada de los beneficios en función de los riesgos;
- las posibles consecuencias para los sujetos ya incluidos en el ensayo;
- las posibles repercusiones sobre la evaluación de los resultados;

e) Si una modificación relevante conlleva cambios de las entradas del formulario de solicitud de ensayo clínico, una copia revisada del fichero XML que contenga los datos modificados. Si el formulario no se presenta en versión electrónica, los campos afectados por la modificación relevante deben resaltarse en el formulario revisado <sup>(3)</sup>.

134. Si una modificación relevante afecta a más de un ensayo clínico del mismo promotor y el mismo PEI, el promotor puede hacer una sola notificación a la autoridad competente o al Comité Ético del Estado miembro interesado. La carta de presentación y la notificación deben contener una lista de todos los ensayos clínicos afectados, con sus respectivos números EudraCT y números de código de modificación. Si la modificación relevante conlleva cambios en varios formularios de solicitud de ensayo clínico, todos los formularios deben actualizarse (véase la sección 3.7).

<sup>(2)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(3)</sup> La sección A4 del formulario de autorización de ensayo clínico debe contener la versión y la fecha del protocolo autorizado en origen, las cuales no han de cambiarse al modificar el protocolo ulteriormente. La sección B4 del formulario de modificación debe contener la versión y la fecha del protocolo actualmente autorizado. Obsérvese que no es preciso modificar la sección H del formulario de autorización de ensayo clínico, relativa a la situación de la solicitud al Comité Ético en el momento de la presentación de dicho formulario a la autoridad competente.



### 3.8. Plazo de respuesta y de aplicación

135. El artículo 10, letra a), segundo y tercer párrafos, de la Directiva 2001/20/CE establece lo siguiente:

«Sobre la base de lo establecido en el apartado 3 del artículo 6 y conforme al artículo 7, el Comité Ético emitirá un dictamen en el plazo máximo de 35 días a contar desde la fecha de recepción de la solicitud de modificación formalmente válida. Si el dictamen no es favorable, el promotor no podrá modificar el protocolo.»

Si el dictamen del Comité Ético es favorable, y si las autoridades competentes de los Estados miembros no han formulado objeciones razonadas a estas modificaciones relevantes, el promotor proseguirá el ensayo clínico según el protocolo modificado. En caso de que se formulen objeciones, el promotor deberá adaptar la modificación del protocolo a dichas objeciones o retirar la propuesta de modificación.»

136. Por consiguiente, el Comité Ético tiene 35 días naturales para emitir su dictamen sobre una propuesta de modificación relevante presentada de manera formalmente válida. Si el Comité Ético no considera válida una presentación, debe comunicarlo al solicitante en los 10 primeros días naturales de este período de 35 días, indicando las razones de ello.

137. La Directiva 2001/20/CE no establece plazo alguno para la autoridad nacional competente; teniendo en cuenta el tiempo de aprobación de solicitudes de autorización, se invita a la autoridad nacional competente a responder en el plazo de 35 días naturales a contar desde la fecha de recepción de la solicitud de modificación formalmente válida. La validación de la presentación está incluida en este plazo. Si una presentación no es válida (por ejemplo, el expediente no contiene la documentación requerida según las presentes directrices), se invita a la autoridad nacional competente a comunicarlo al solicitante en los 10 primeros días naturales de este período de 35 días, indicando las razones de ello. Este plazo de respuesta puede prorrogarse en casos justificados, teniendo en cuenta la naturaleza de la modificación relevante, por ejemplo si la autoridad nacional competente tiene que consultar a un grupo o a un comité de expertos. En estos casos, la autoridad nacional competente debe comunicar al promotor la duración de la prórroga y sus razones. Si la autoridad nacional competente comunica que no formula objeciones, el promotor puede proceder a las modificaciones, aunque no haya expirado el plazo de 35 días desde que notificó la modificación relevante.

138. Cuando una modificación ha de presentarse únicamente al Comité Ético o a la autoridad nacional competente, el

promotor puede aplicarla en cuanto se haya producido el dictamen favorable del Comité Ético, o si la autoridad nacional competente no ha formulado objeciones razonadas a la misma.

139. Hasta ese momento, el ensayo puede continuar sobre la base de la documentación original, a menos que sean de aplicación las normas sobre medidas urgentes de seguridad.

140. Los solicitantes deben saber que con estos procedimientos se pretende conseguir la gestión rápida y eficaz de las modificaciones relevantes. Por ello, es probable que presentar una documentación insatisfactoria conlleve el rechazo de la modificación relevante. Este rechazo no merma el derecho del solicitante a volverla a presentar.

141. Una vez aprobada, corresponde al promotor comunicar las modificaciones a los investigadores.

### 3.9. Notificación de medidas urgentes de seguridad

142. El artículo 10, letra b), de la Directiva 2001/20/CE establece lo siguiente:

«Sin perjuicio de lo dispuesto en la letra a), y en función de las circunstancias, en particular cualquier novedad relativa a la realización del ensayo o a la evolución del medicamento en investigación cuando dicha novedad pueda menoscabar la seguridad de los sujetos del ensayo, el promotor y el investigador tomarán las medidas urgentes de seguridad pertinentes para proteger a los sujetos del ensayo de un peligro inmediato. El promotor comunicará sin demora estas novedades y las medidas adoptadas a las autoridades competentes y se cerciorará de que se haya informado simultáneamente al Comité Ético.»

143. Son ejemplos de medidas urgentes a favor de la seguridad de los sujetos de ensayo la detención temporal de un ensayo (sección 3.10) o la instauración de otras medidas de supervisión.

144. Las medidas urgentes de seguridad pueden tomarse sin previa notificación a la autoridad nacional competente. No obstante, el promotor debe comunicar posteriormente, cuanto antes, a la autoridad nacional competente y al Comité Ético del Estado miembro interesado la nueva situación, las medidas tomadas y los planes previstos. Si el contacto inicial es telefónico, a este debe seguirle, por razones de rastreabilidad, un fax o un correo electrónico. Debe ir seguido de un informe escrito.

145. La notificación *a posteriori* de medidas urgentes de seguridad es independiente de la obligación de:

- notificar modificaciones relevantes (véase más arriba);
- comunicar la terminación anticipada del ensayo en el plazo de 15 días, de conformidad con el artículo 10, letra c), de la Directiva 2001/20/CE (sección 4.2.2); y
- comunicar acontecimientos adversos y reacciones adversas graves, de conformidad con los artículos 16 y 17 de la Directiva 2001/20/CE.

### 3.10. Detención temporal de un ensayo

146. Se considera detención temporal de un ensayo la que no está prevista en el protocolo aprobado, cuando hay intención de reanudarlo.

147. Una detención temporal puede:

- deberse a una modificación relevante; o
- formar parte de una medida urgente de seguridad a las que hace referencia el artículo 10, letra b), de la Directiva 2001/20/CE. En este caso, la notificación de la detención temporal de un ensayo debe producirse inmediatamente y, a más tardar, en el plazo de 15 días que establece el artículo 10, letra c), segunda frase, de la Directiva 2001/20/CE, para la terminación anticipada del ensayo.

148. Se expondrán claramente las razones y el alcance, por ejemplo, suspensión de la inclusión de participantes o interrupción del tratamiento de sujetos ya incluidos, en la notificación (en caso de modificación relevante, cf. sección 3.7) o en la información *a posteriori* (en caso de medidas urgentes de seguridad, cf. sección 3.9).

149. El nuevo inicio del ensayo debe tratarse como una modificación relevante, presentando pruebas de que es seguro retomarlo.

150. Si el promotor decide no comenzar nuevamente un ensayo detenido temporalmente, comunicará su decisión a la autoridad nacional competente de los Estados miembros interesados en el plazo de 15 días, de conformidad con el artículo 10, letra c), segunda frase, de la Directiva 2001/20/CE (cf. sección 4.2).

### 3.11. Suspensión o prohibición de un ensayo clínico por la autoridad nacional competente en caso de dudas sobre la seguridad o la validez científica del mismo

151. El artículo 12, apartado 1, de la Directiva 2001/20/CE establece lo siguiente:

«Si un Estado miembro tiene razones objetivas para considerar que han dejado de cumplirse las condiciones de la solicitud de autorización mencionada en el apartado 2 del artículo 9 o si dispone de información que permita dudar de la seguridad o del fundamento científico del ensayo clínico, podrá suspender o prohibir el ensayo, decisión que comunicará al promotor.

El Estado miembro habrá de escuchar al promotor y/o al investigador antes de adoptar una decisión, salvo que exista un peligro si se produce un retraso. Éstos deberán pronunciarse en un plazo de una semana.

En tal caso, la autoridad competente concernida informará inmediatamente a las demás autoridades competentes, al Comité Ético, a la Agencia y a la Comisión de su decisión de suspender o prohibir el ensayo y de las razones que han motivado dicha decisión.»

152. Si se finaliza el ensayo tras una suspensión, se aplican las normas sobre notificación de finalización de un ensayo (sección 4.2).

### 3.12. Incumplimiento de las normas aplicables a los ensayos clínicos

153. El artículo 12, apartado 2, de la Directiva 2001/20/CE establece lo siguiente:

«Cuando una autoridad competente tenga razones objetivas para considerar que el promotor o el investigador o cualquier otra persona que intervenga en el ensayo ha dejado de cumplir las obligaciones que le incumben, se lo comunicará inmediatamente y le expondrá las medidas que considera oportuno que aplique para remediar la situación. La autoridad competente informará inmediatamente al Comité Ético, a las demás autoridades competentes y a la Comisión de dichas medidas.»

154. Las «medidas» de la autoridad nacional competente llevarán un plazo de aplicación y una fecha en la cual el promotor debe volver a informar a la autoridad nacional competente sobre el estado de su aplicación.

155. El promotor debe velar por la aplicación inmediata de las «medidas» decididas por la autoridad nacional competente y debe informar a la autoridad nacional competente del Estado miembro interesado sobre el estado de su aplicación y el respeto del plazo fijado.

156. La autoridad nacional competente debe comunicar las «medidas» a las demás autoridades nacionales competentes, al Comité Ético del Estado miembro interesado y a la Comisión.

#### 4. COMUNICACIÓN DE FINALIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO

##### 4.1. Base jurídica y alcance

157. El artículo 10, letra c), de la Directiva 2001/20/CE establece lo siguiente:

«En el plazo de 90 días a partir de la finalización de un ensayo clínico, el promotor comunicará a las autoridades competentes del Estado o de los Estados miembros afectados y al Comité Ético que ha finalizado el ensayo clínico. En caso de terminación anticipada del ensayo, el plazo quedará reducido a 15 días y deberán exponerse claramente los motivos de la misma.»

158. La Directiva 2001/20/CE no define la «finalización de un ensayo». El protocolo tiene que definir la finalización del ensayo (véase la sección 2.5). Para modificaciones de la definición, véase la sección 3.4.1.

##### 4.2. Procedimiento para comunicar la finalización de un ensayo

###### 4.2.1. Normas generales

159. El promotor tiene que comunicar la finalización de un ensayo cuando todo él haya terminado en todos los Estados miembros o terceros países interesados. El protocolo tiene que definir la finalización del ensayo (véase la sección 4.1).

160. Hay que hacer esta comunicación a la autoridad nacional competente y al Comité Ético de todo Estado miembro interesado en el plazo de 90 días a partir de la finalización del ensayo clínico. Se utilizará a tal efecto el formulario

que figura en el volumen 10 de *EudraLex — Normas aplicables a los medicamentos en la Unión Europea* <sup>(1)</sup>.

161. Los Estados miembros que reciban la notificación son responsables de introducir esta información en la base de datos EudraCT.

###### 4.2.2. Plazo acortado en caso de terminación anticipada

162. No se considera «terminación anticipada» de un ensayo la finalización del mismo por razones distintas de las de seguridad, como la inclusión de participantes más rápida de lo previsto.

163. En caso de terminación anticipada, el promotor debe notificar la finalización del ensayo a la autoridad nacional competente y al Comité ético del Estado miembro interesado inmediatamente o, a más tardar, en el plazo de 15 días desde su detención, explicar claramente las razones de ello y describir las medidas de seguimiento, si las hay, tomadas por razones de seguridad.

##### 4.3. Informe resumido del ensayo clínico

164. El informe resumido del ensayo clínico forma parte de la comunicación de la finalización del mismo, aunque suele presentarse después de dicha comunicación. El promotor ha de presentarlo en el plazo de un año a partir de la finalización definitiva de un ensayo clínico no pediátrico. En el caso de los ensayos clínicos pediátricos, los plazos están establecidos en la Comunicación 2009/C28/01 de la Comisión. Por lo que respecta a la presentación del informe resumido de ensayo clínico, su formato, contenido y accesibilidad del público, pueden consultarse las comunicaciones 2009/C28/01 y 2008/C168/02 de la Comisión y sus documentos técnicos <sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)