



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



# Regulación europea y Competitividad en Investigación Clínica, la experiencia española

**Mariantonia Serrano Castro**

Departamento de Medicamentos de Uso Humano  
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

“Congreso Colombiano de Investigación Clínica. AVANZAR 2014”

Bogotá, 7 noviembre 2014



# Legislación básica EC actual

## Unión Europea

[http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

✓ **Directiva 2001/20/CE Parlamento y Consejo, 4 abril**  
ensayos clínicos con medicamentos

## España

<http://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/investigacionClinica/ensayos.htm>

✓ **Ley 29/2006, 26 julio**, de garantías y uso racional de medicamentos y P.S. (previamente Ley 25/1990, 20 diciembre, del Medicamento)

✓ **Real Decreto 223/2004, 6 febrero**, ensayos clínicos con medicamentos



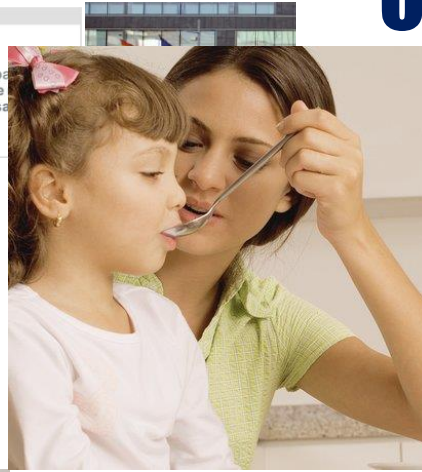
MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



agencia española  
de medicamentos  
y productos sanitarios

# Objetivos y ámbito de la legislación

**Protección de los sujetos**



**Transparencia:**  
EudraCT,  
Eudravigilance CTM  
Registro público EC



**Riesgos Medio Ambiente**



**Garantías de Calidad en los Resultados**



**Cooperación Autoridades Competentes en los Estados Miembros**

<https://eudract.ema.europa.eu/results-web>

**EudraCT**  
European clinical trials database

Create

Load

Log in

EudraCT number

EEA CTA

Use

Clinical trial protocol

Third country file

Password

welcome to EudraCT

Login

Register (only for users who want to provide results data)

EudraCT is a database of all clinical trials which commenced in the Community from 1 May 2004.

The following tasks can be performed from this page:

### Create a EudraCT number

Before any functionality of EudraCT can be used for a given clinical trial, a EudraCT number must be assigned to the trial.

### Protocol-related information

Sponsors can:

- Create, save XML/PDF files of clinical trial applications locally.
- Load locally saved clinical trial applications to complete, validate, compare, or to print.



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

# Transparencia: Formulario de solicitud inicial



# Objetivos y ámbito de la normativa

**EU Clinical Trials Register** <https://www.clinicaltrialsregister.eu>  
publica todos los EC fase II a fase IV y los fase I que incluyen  
menores

## Registro español de estudios clínicos



<https://reec.aemps.es/>





MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD

**m** agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



# Objetivos y ámbito de la legislación

## Procedimiento administrativo común



**Dictamen único** por el Comité Ético

**Plazos máximos para la evaluación:** 60 o 90 días y 35 para modificaciones relevantes.

**Tipos de notificación**

**Documentación del ensayo común**



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD

 agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



 Sede  
Electrónica

<https://sede.aemps.gob.es/#medHumano>

## MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

### Aplicación/Portal

[RAEFAR: Aplicación informática de Registro de Medicamentos de Uso Humano](#) 

[FEDRA](#) 

[ECM: Portal de Ensayos Clínicos con medicamentos](#) 

[Aplicación informática de Comercialización de Medicamentos de Uso Humano](#) 



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD

agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



# Portal Ensayos Clínicos con Medicamentos

<https://ecm.aemps.es/ecm/paginaPresentacion.do>

## Ensayos Clínicos con Medicamentos

### Bienvenidos al portal Ensayos Clínicos con Medicamentos versión 2 del M<sup>o</sup> de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

#### FUNCIONALIDADES del Portal ECM versión 2

En esta aplicación podrá:

1. **Preparar, modificar y validar los formularios** de solicitud de EC en trámite y autorizado. El formulario europeo de una solicitud inicial se cumplimenta en el sitio web de [EudraCT](#) (*página Web externa: sitio web en inglés de la EudraCT*) y los datos del CEIC en H que se cumplimentan y validan en el portal ECM cargando el XML previamente generado en EudraCT (los investigadores en G.1/G.2 y los datos del dictamen en H).

2. **Cumplimentar y validar** las cartas de presentación de las solicitudes.

3. **Presentar y enviar** todo tipo de **solicitudes de ensayos clínicos (EC)** en trámite, autorizados con carácter oficial por vía telemática o sin firma, tanto al CEIC como a la AEMPS (**excepto RAGI**):

- [Nuevo Ensayo Clínico](#)
- [Ensayo Clínico en Trámite](#) (\*)
- [Ensayo Clínico autorizado](#) (\*)

**Nuevo Ensayo Clínico**  
**Ensayo clínico en Trámite**  
**Ensayo clínico autorizado**

(\*) **IMPORTANTE:** si su solicitud implica un cambio de datos, debe rellenar el formulario de solicitud inicial modificado con el resto de documentos de su solicitud.

**Usuarios de Windows 7 y Windows 8:** Para poder realizar envíos con certificado digital es necesario tener instalada la última versión de **Java 8 de 32 bit (update 25 o posterior)** y utilizar un **navegador de 32-bit** (la Sede de Firefox). Es posible que necesite incluir la URL del portal (<https://ecm.aemps.es>) en la lista de direcciones de confianza de Java (Inicio / Panel de Control / Programas / Java / Seguridad). Para comprobar que tiene instalada la versión siguiente enlace <http://www.java.com/es/download/installed.jsp>

Para descargar la última versión de Java haga clic en <http://www.java.com/inc/BrowserRedirect1.jsp>

4. **Consultar la situación** de una solicitud al CEIC: <https://ceic.mssi.es/ceicConPromotor>

#### INFORMACIÓN ADICIONAL y RECURSOS

- Las solicitudes al CEIC previstas del 1 al 5 de un mes dado, pueden enviarse desde el día 6 del mes anterior
- En solicitudes a la AEMPS **recuerde seleccionar el usuario de REec** en la carta de presentación
- **AYUDA en pantalla:** Para más ayuda sobre la aplicación y la forma en la que se deben rellenar los formularios, pulse sobre el icono de ayuda que aparece en la parte izquierda de la pantalla justo debajo de la cabecera

#### • MANUALES:

- [Introducción](#)
- [Manual de envío de una solicitud de Nuevo ensayo clínico](#)
- [Manual de envío solicitudes de ensayo clínico en trámite](#)
- [Manual de envío de un ensayo clínico autorizado](#)
- [Manual de notificaciones relacionadas con CENTROS participantes en un ensayo clínico](#)

• Consulte la [Documentación](#) y los [requisitos técnicos](#)

• **Notificación de incidencias** técnicas del Portal ECM: [incidensayos@aemps.es](mailto:incidensayos@aemps.es)





MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



## Antes.....

Nº EudraCT

Protocolo

Fabricación MI-NCF

Seguro

Solicitud dictamen del  
CEIC

Contrato-conform.  
Dirección de cada  
centro

Solicitud autorización  
AEMPS

## Durante.....

Publicac en UE CTR

Notif inicio EC

Modificaciones  
relevantes

Monitorización del  
ensayo

Notificación de AA,  
Reacciones Adversas  
Graves e  
Inesperadas (RAGI ó  
SUSAR) y problemas

Informe anual de  
seguridad (DSUR)

## Después.....

Notificación Fin  
ensayo

Informe de  
resultados

Publicación de  
los resultados

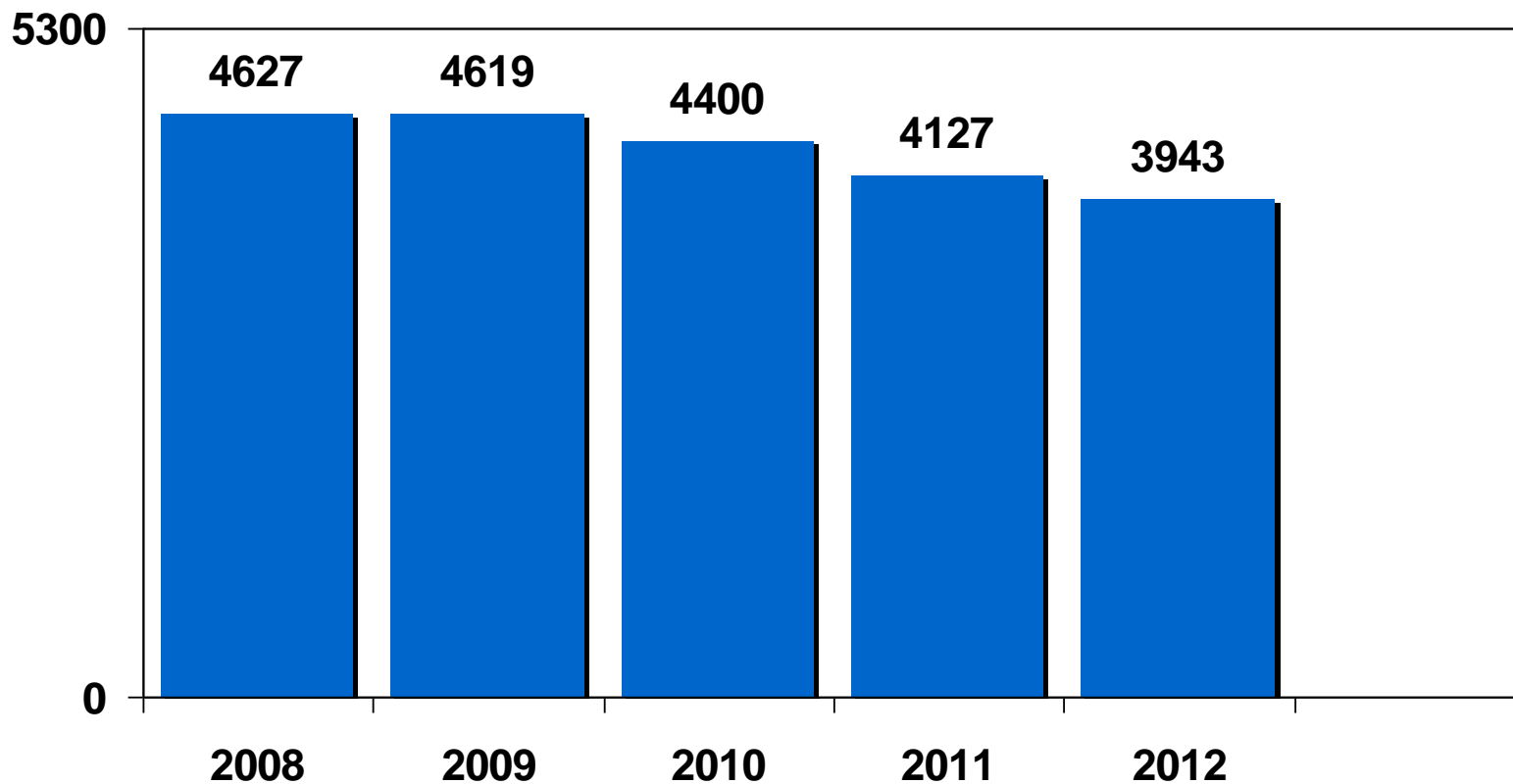


MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD

agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



# Solicitudes de ensayos clínicos en la UE



Distribución de los ensayos según el año de carga de las solicitudes en EudraCT.  
Fuente: EudraCT



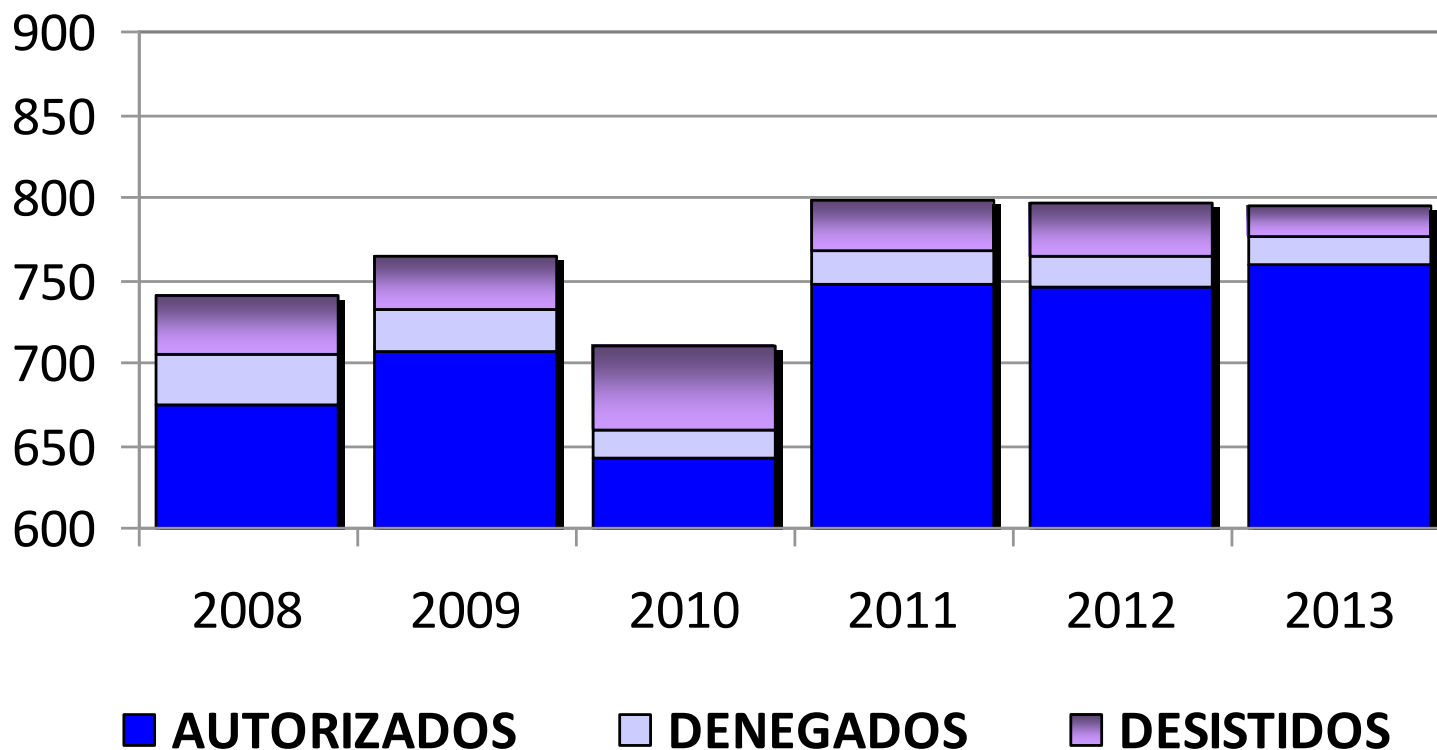
MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



# Ensayos Clínicos autorizados en España (2008-2013)



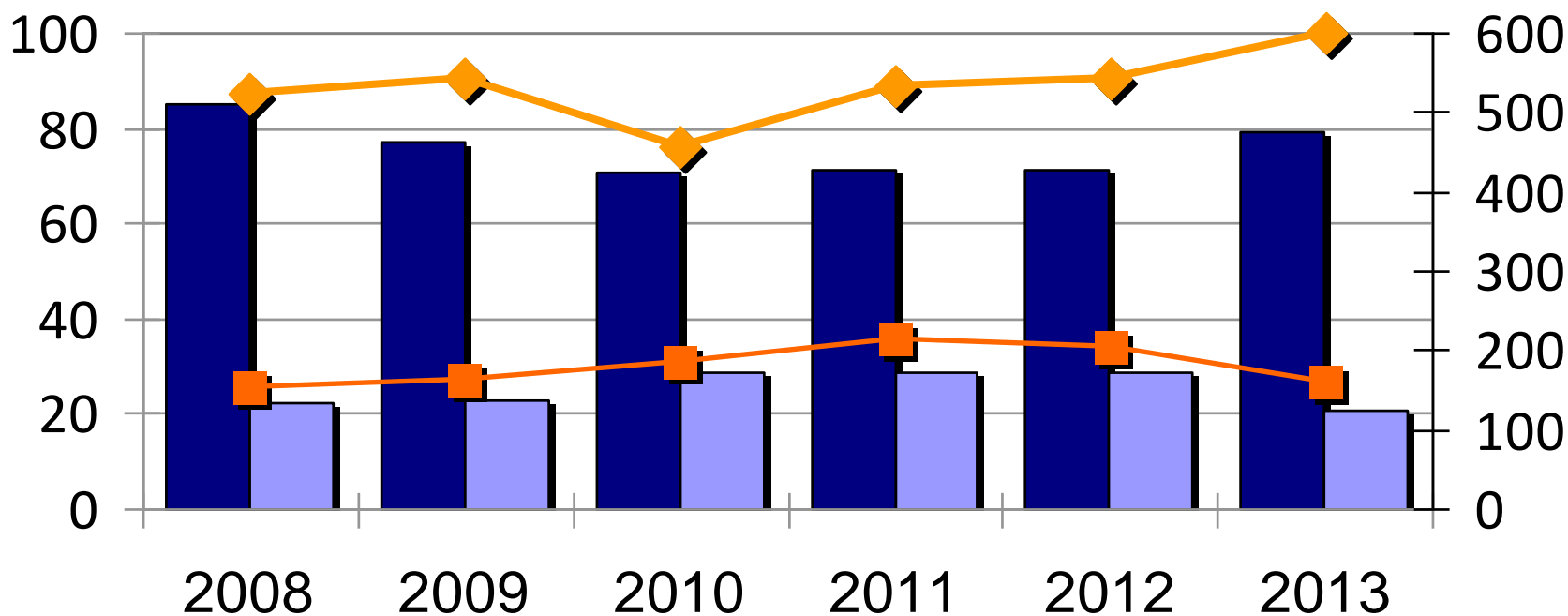


MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

agencia española de medicamentos y productos sanitarios



# EC autorizados en España: de promotor comercial vs. no comercial (2008-2013)



■ Comercial (%)

■ No comercial\* (%)

◆ Comercial (N)

■ No comercial\* (N)



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

agencia española de medicamentos y productos sanitarios



# Instituto de Salud Carlos III <http://www.isciii.es/ISCIII/>

GOBIERNO DE ESPAÑA | MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD | Instituto de Salud Carlos III

Mapa del sitio | Contacto | Accesibilidad | castellano | català | euskera | galègo | english

Inicio | El Instituto | **Investigación** | Servicios Científico-Técnicos | Formación | Internacional

Estás en: Instituto de Salud Carlos III >> Investigación >> Planificación

- Estrategia Española de Ciencia y Tecnología y de innovación 2013-2020
- Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016
- Acción Estratégica de Salud
- Programa EURAXESS

**Institutos de Investigación Sanitaria**

- Las Plataformas de Servicios y Científico Técnicas comunes.
- La producción de un impacto positivo en la salud de la población.
- La generación de riqueza a través de la innovación y la creación de distintas iniciativas de tipo empresarial.
- El impulso del liderazgo internacional del Sistema Español de ciencia y Tecnología

registro nacional de biobancos | Registro Nacional de Biobancos

Accesos directos

- Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud
- CENTROS ISCIII
- RE-LAB
- Alianza por la Investigación y la Innovación en la Salud
- Espacios ISCIII





# Diario Oficial

# L 158

## de la Unión Europea



<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&qid=1414950116603&from=ES>

Edición  
en lengua española

### Legislación

### 27 de mayo 2014

Sumario

#### I *Actos legislativos*

Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de uso humano, y por el que se deroga la directiva 2001/20/CE..... 1



# Cambios Principales

- ✓ Es un **Reglamento** aplicable a todos los EC
- ✓ **Dirigido a Estados miembros** (quien evalúa qué, es decisión nacional)
- ✓ Admite **co-promotores** en un EC
- ✓ Definiciones de **Estudio clínico** que engloba **ensayo clínico** y **estudio observacional** y **Ensayo clínico de bajo nivel de intervención**

# Estudio Clínico

## Ensayo Clínico

### Ensayo clínico de bajo nivel de intervención

un ensayo clínico que cumpla todas las condiciones siguientes:

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

# Cambios Principales

- ✓ **Expediente de solicitud UE único** (parte I y parte II)
- ✓ **Portal de EC y base de datos de EC** de la Unión
- ✓ **UNA sólo evaluación de la parte I** (coordinada por el Estado miembro notificante en EC multinacionales)
- ✓ Posibilidad de **Desacuerdo con el EM notificante** (parte I) en circunstancias definidas:
  - Tratamiento en el EC inferior al de la práctica médica habitual en el EM implicado (EMi)
  - El EC se refiere a medicamentos prohibidos en el EMi
  - Observaciones sobre la seguridad del sujeto o solidez/fiabilidad de los datos esgrimidas durante la evaluación.

# Autorización nacional

Parte I (relación con protocolo/MI – eval UE )

Parte II (realización..... – eval nacional )

Un pago  
de tasa  
por EM

- Plazos muy tasados y **aprobación tácita**.
- Posibilidad de **solicitud solo parte I** seguida de otra solo parte II.
- Posible adición posterior de nuevos Estados miembros.



## Parte I -UE

Un expediente EC

## Parte II - Nacional

- Protocolo
- Manual del Investigador
- Expediente Medicamento en Investigación/auxiliar
- Cumplimiento de NCF
- Etiquetado
- Asesoramiento Científico/PIP

- Consentimiento
- Compensaciones/pagos
- Selección de sujetos
- Protección de datos
- Indemnización por daño
- Centros e investigadores
- Muestras biológicas

Portal UE

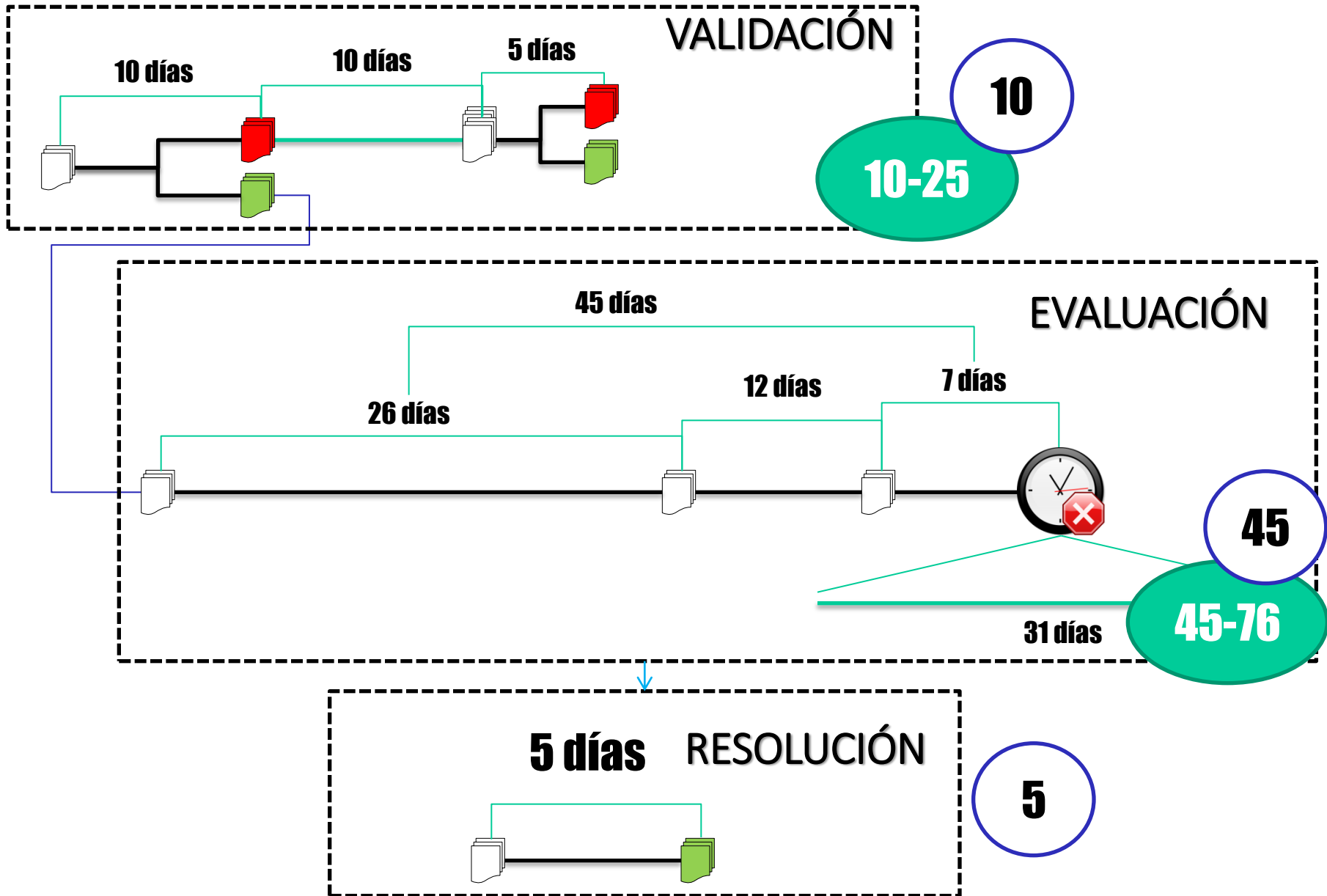
## Evaluación del EC – Parte I

- **¿Es un EC de bajo nivel de intervención?**
- **Beneficios terapéuticos y para la salud pública:**
  - **Pertinencia del EC**
  - **Calidad y datos disponibles de los medicamentos**
  - **Fiabilidad y solidez del diseño**
- **Riesgos e inconvenientes para el sujeto**
  - **Características de los medicamentos**
  - **Características de la intervención vs práctica clínica habitual**
  - **Medidas de seguridad en el EC**
  - **Riesgos del problema de salud que se investiga**



**Portal UE**





# Cambios Principales

- ✓ La **autorización** del EC **caduca** en **DOS años** si no se ha incluido ningún sujeto.
- ✓ **Requisitos basados en el riesgo** para el expediente de solicitud, monitorización del EC, trazabilidad de los medicamentos, seguro, notificaciones de seguridad, etiquetado de los medicamentos autorizados
- ✓ **Notificaciones de incumplimientos graves** del reglamento o del protocolo

# Cambios Principales

- ✓ EC con sujetos **incapaces** (concepto de **representante legalmente designado** según legislación nacional)
- ✓ EC en **situaciones de urgencia, con mujeres embarazadas o en periodo de lactancia**
- ✓ **Consentimiento informado:**
  - ✓ Simplificado en EC por grupos (cluster)
  - ✓ consecuencias de su revocación
  - ✓ Se podrá pedir para utilizar los datos con fines científicos al margen del protocolo

# Principio de transparencia

- ✓ **Nº UE de medicamento** (para los medicamentos no autorizados)
- ✓ Los datos de EC en los que se base el ensayo, deben proceder de EC registrados en un registro público de EC
- ✓ **Publicación de los resultados del EC** en el año siguiente a la fecha de finalización del EC en la UE
- ✓ **Publicación del informe del estudio clínico** incluido en la solicitud de registro del medicamento en los 30 días siguientes a la decisión sobre dicha solicitud
- ✓ Publicación de datos primarios de forma voluntaria
- ✓ **Sancciones** efectivas, proporcionadas y disuasorias



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



# Portal único – Base de Datos de la EU

La base de datos:

- ✓ **accessible públicamente** con excepción de datos de carácter personal, información comercialmente confidencial, comunicaciones entre EM, garantizar la supervisión eficaz de los EC por los EM (art 81.4).
- ✓ las características principales de los ensayos clínicos, modificaciones sustanciales, conclusiones de la evaluación, razones de paralizaciones temporales y finalizaciones anticipadas y los resultados, no deben considerarse confidenciales (considerando 68).

# Cambios Principales

- ✓ Notificación de las sospechas de reacción adversa grave e inesperada centralizada a **Eudravigilance**
- ✓ La EMA con los EM desarrollará **un formulario web estructurado para la notificación** por los promotores de las sospechas **de RAGI**
- ✓ **Archivo** del investigador y del promotor durante al menos **veinticinco años** a partir de la finalización del EC
- ✓ **Medicamentos** en investigación y auxiliares, **productos** sanitarios y **procedimientos** exigidos por el protocolo, **gratuitos para el sujeto** de ensayo.





MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD

**m** agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



## Los EM tendrán en cuenta en la evaluación...

- ✓ El punto de vista de una **persona lega (paciente)**
- ✓ Se requiere **experiencia en** la respectiva **enfermedad y población de pacientes**
- ✓ Los validadores/evaluadores harán una **declaración anual de intereses económicos** (conflictos de interés)



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD

 agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



## **Fecha de entrada en vigor**

16 junio de 2014.

## **Fecha de aplicación**

Seis meses después de la publicación de nota de aviso de que el Portal y Base de datos UE son operativos.

**No antes del 28 mayo 2016.**

En el año siguiente a la fecha de aplicación, el EC podrá presentarse según la directiva actual. En ese caso **la directiva actual seguirá rigiendo el ensayo hasta 3 años después de la fecha de aplicación.**



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



# Crecer en confianza

## Promotores

Organización global del EC desde el inicio (todos los países)

Expediente único, sin información duplicada

Trazabilidad de los cambios

Trasparencia



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



# Crecer en confianza

## Estados miembros

Evaluación coordinada AEMPS - C Etico

Evaluación coordinada entre EM

Desarrollo del Portal UE/Bdatos

Ajustes de las legislaciones nacionales



# Clinical Trials Facilitation Group

## VHP (voluntary harmonization procedure)

Evaluación científica simultánea y coordinada por las  
Autoridades competentes concernidas: CTFG-VHP

- Piloto de participación de CEIC (protocolo y manual del investigador)

CTFG: <http://www.hma.eu/77.html>





MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



¡¡Muchas gracias!!

<http://www.aemps.gob.es>  
[aecaem@aemps.es](mailto:aecaem@aemps.es)