

# Circular nº 15/2001 de la Agencia Española del Medicamento sobre ensayos clínicos con medicamentos

CIRCULAR 15/2001 OF THE SPANISH MEDICINE AGENCY ON CLINICAL TRIALS  
WITH MEDICINAL PRODUCTS



## Circular número 15/2001 de la Agencia Española del Medicamento para la aplicación del Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, sobre realización de ensayos clínicos con medicamentos

Versión íntegra de la Circular. Traducción al inglés revisada por la Agencia Española del Medicamento.

## Circular 15/2001 of the Spanish Medicine Agency for the application of Royal Decree 561/1993, of April 16th, regulating the conduct of clinical trials with medicinal products

**DEPENDENCIA:** Agencia Española del Medicamento.

**CONTENIDO:** Aplicación del Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, sobre realización de ensayos clínicos con medicamentos.

**AMBITO DE APLICACIÓN:** Industria Farmacéutica. Consejo General de Colegios Médicos. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Comités Éticos de Investigación Clínica. Promotores de ensayos clínicos en general. Comunidades Autónomas. Organizaciones que investigan por contrato.

Esta Circular sustituye a las circulares de la DGFP 12/93 (Intervención del Ministerio Fiscal cuando los sujetos de un ensayo clínico sean menores de edad o incapaces) y 8/94 (Aplicación del Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, sobre realización de ensayos clínicos con medicamentos. Parte 1ª: Producto en Fase de Investigación Clínica. Parte 2ª: Ensayos Clínicos) y a las instrucciones para los solicitantes de autorización de ensayos clínicos y PEIs de la Agencia Española del Medicamento.

**BODY:** Spanish Medicines Agency.

**CONTENTS:** Application of Royal Decree 561/1993, of April 16th, regulating the conduct of clinical trials with medicinal products.

**SCOPE:** Pharmaceutical Industry. General Council of Physician Associations. General Council of Pharmacist Associations. Clinical Research Ethics Committees. Sponsors of clinical trials in general. Autonomous Communities. Contract Research Organisations.

This Circular supersedes circulars from the Directorate General of Pharmacy and Medical Devices No. 12/93 (Intervention of the Public Prosecutor's Office when the subjects of a clinical trial are minor or incapacitated) and No. 8/94 (Application of Royal Decree 561/1993, of April 16th, regulating the conduct of clinical trials with medicinal products. Part 1: Investigational Medicinal Product. Part 2: Clinical Trials) and the instructions for applicants for authorisation of clinical trials and investigational medicinal products of the Spanish Medicines Agency.



## Índice

o. Siglas utilizadas en esta circular	3
1. Introducción	3
2. Qué se entiende por un producto en fase de investigación clínica	4
3. Productos que necesitan la calificación de PEI	4
4. El promotor de un PEI	4
5. Contenido y estructura de una solicitud de PEI	5
6. Presentación de la solicitud de PEI	7
7. Autorización de la calificación de PEI	8
8. Protocolos presentados junto con la solicitud de PEI	8
9. Renovación de la calificación de PEI	8
10. Actualización de la documentación de un PEI	9
11. Modificación de un PEI autorizado	9
12. Revisión por un CEIC de un protocolo de ensayo clínico referente a un PEI	9
13. Solicitud de autorización de ensayo clínico	10
14. Autorización de ensayos clínicos	10
15. Autorización de ensayos clínicos multicéntricos	11
16. Modificaciones a los protocolos de ensayos autorizados	11
17. Notificación de reacciones adversas en un ensayo clínico	12
18. Procedimientos normalizados de trabajo	14
19. Tratamiento comparador en un ensayo clínico	14
20. Memoria analítica de los medicamentos a utilizar en el ensayo	15
21. Etiquetado de las muestras	15
22. Suministro de los tratamientos del ensayo	15
23. Importación de medicamentos para ensayos clínicos	15
24. Seguro de ensayo	16
25. Intervención del Ministerio Fiscal cuando los sujetos de un ensayo clínico sean menores de edad o incapaces	17
ANEXOS	19

## Contents

o. Abbreviations used in this Circular	3
1. Introduction	3
2. What is an Investigational Medicinal Product (PEI)	4
3. Products requiring the designation as PEI	4
4. The sponsor of a PEI	4
5. Contents and structure of a PEI application	5
6. Submission of a PEI application	7
7. Authorisation of designation as PEI	8
8. Protocols submitted together with a PEI application	8
9. Renewal of the designation as PEI	8
10. Updating the PEI documentation	9
11. Modification of an authorised PEI	9
12. Review by a ceic of a clinical trial protocol relating to a PEI	9
13. Application for authorisation of a clinical trial	10
14. Authorisation of clinical trials	10
15. Authorisation of multi-centre clinical trials	11
16. Amendments to protocols of authorised clinical trials	11
17. Reporting adverse reactions occurring in a clinical trial	12
18. Standard operating procedures	14
19. Comparator treatment in a clinical trial	14
20. Analytical report of medicinal products to be used in the trial	15
21. Labelling of samples	15
22. Supply of trial treatments	15
23. Importing medicinal products for clinical trials	15
24. Clinical trial insurance	16
25. Intervention of the Public Prosecutor's Office when the subjects of a clinical trial are minor or incapacitated	17
ANNEX	19

## o. Siglas utilizadas en esta circular

AEM:	Agencia Española del Medicamento
CCAA:	Comunidades Autónomas
CEIC:	Comité Ético de Investigación Clínica.
CPMP:	Comité de Especialidades Farmacéuticas de la EMEA
DCI:	Denominación Común Internacional.
DGFPS:	Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.
DOE:	Denominación Oficial Española.
EMA:	Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos
PEI:	Producto en Fase de Investigación Clínica.
RD:	Real Decreto.
SGMUH:	Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano

## 1. Introducción

La investigación clínica con medicamentos en España está regulada por el título III de la Ley 25/1990 de 20 de diciembre (BOE de 22-12-1990, nº 306 págs. 38228-38246) del Medicamento (título III) desarrollada por el Real Decreto 561/1993 de 16 de abril por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos (BOE de 13-05-1993, págs. 14346-14364).

Tras la constitución de la Agencia Española del Medicamento, ésta asume todas las funciones que las normas mencionadas asignaban a la DGFPS. Esta normativa puede obtenerse en la página web de la AEM [www.agemed.es](http://www.agemed.es).

Además, es necesario tener en cuenta el punto 2 de la disposición adicional vigésimo novena de la Ley 14/2000 de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social. En ella se establece que no es aplicable el silencio positivo al procedimiento de autorización de ensayos clínicos y/o productos en fase de investigación clínica ni a la renovación de la calificación de un producto en fase de investigación clínica (BOE de 30 de diciembre de 2000, págs. 46708 y 46719).

Igualmente, es de aplicación la normativa adicional de cada Comunidad Autónoma. En el anexo A de esta circular se mencionan dichas normas y los puntos de contacto en las CCAA para temas relacionados con los Comités Éticos de Investigación Clínica.

Debe tenerse en cuenta que en el caso de la investigación clínica con productos que contengan organismos genéticamente modificados deberá cumplirse además la Ley 15/1994, de 3 de junio, por la que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente, a fin de prevenir los riesgos para la salud humana y para el medio ambiente (BOE de 24-06-1994, nº 133, págs. 17781-8) y el R. Decreto 951/1997, de 20 de junio, que la desarrolla, (BOE de 24-06-1997, nº 150, págs. 19385-19402). Estos documentos pueden obtenerse en la página web del Ministerio de Medio Ambiente, [www.mma.es](http://www.mma.es). Igualmente, es de aplicación la normativa adicional en esta materia de cada Comunidad Autónoma.

En general, la administración de un organismo modificado genéticamente a los sujetos de un ensayo clínico se considera liberación voluntaria, y es necesario obtener la autorización correspondiente. Los detalles del procedimiento a seguir para obtener esta autorización se pueden consultar en la Dirección General de Calidad y Evaluación Ambiental, del Ministerio de Medio Ambiente.

Los estudios observacionales están regulados por su normativa específica y quedan fuera del ámbito de esta circular.

## o. ABBREVIATIONS USED IN THIS CIRCULAR

AEM:	Spanish Medicines Agency
CCAA:	Autonomous Communities
CEIC:	Clinical Research Ethics Committee
CPMP:	Committee for Proprietary Medicinal Products of the EMEA
DCI:	International Non-proprietary Name
DGFPS:	Directorate General of Pharmacy and Medical Devices
DOE:	Spanish Official Name
EMA:	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
PEI:	Investigational medicinal product
RD:	Royal Decree
SGMUH:	Subdirectorate General of Medicinal Products for Human Use

## 1. INTRODUCTION

Clinical research with medicinal products in Spain is regulated by title III of Medicinal Product Act 25/1990, of December 20th (Official Diary of December 22nd, 1990, no. 306, pages 38,228-38,246), as developed by Royal Decree 561/1993, of April 16th, establishing the requirements for conducting clinical trials (Official Diary of May 13th, 1993, pages 14,346-14,364).

Subsequent to its creation, the Spanish Medicines Agency has assumed all the functions assigned by the above mentioned regulations to the DGFPS. These regulations can be found at the AEM website [www.agemed.es](http://www.agemed.es).

In addition, point 2 of the 29th supplementary provision of the Act 14/2000, of December 29th, of Tax, Administrative and Social Order Measures, should be taken into account. This act states that the resolution by positive administrative silence is not applicable to the authorisation procedure of clinical trials and/or of investigational medicinal products or to the renewal of the designation of an investigational medicinal product (Official Diary of December 30th, 2000, pages 46,708 and 46,719).

Additional regulations by the Autonomous Communities are also applicable. Annex A to this Circular lists these regulations and the contact points in the CCAA for issues related to the Clinical Research Ethics Committees.

It should be borne in mind that clinical research with products containing genetically modified organisms must also comply with Act 15/1994, of June 3rd, establishing the legal framework for confined use, voluntary release and marketing of genetically modified organisms in order to prevent risks to human health and the environment (Official Diary of June 24th, 1994, no. 133, pages 17,781-17,788), and with Royal Decree 951/1997, of June 20th, which further develops the former Act (Official Diary of June 24th, 1997, no. 150, pages 19,385-19,402). These documents are available at the website of the Ministry of Environment [www.mma.es](http://www.mma.es). Additional regulations on this subject in each Autonomous Community are also applicable.

The administration of a genetically modified organism to clinical trial subjects is usually considered as voluntary release, and the corresponding authorisation should be obtained. The details of the procedure to be followed to obtain this authorisation may be consulted at the Directorate General of Quality and Environmental Assessment of the Ministry of Environment.

Observational studies are governed by specific regulations and are outside the scope of this Circular.

Esta Circular tiene por objetivo unificar en un solo documento las instrucciones existentes sobre investigación clínica con medicamentos humanos y aclarar aquellos aspectos que son motivo frecuente de consultas a esta Agencia.

Esta circular no tiene en cuenta 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. Dicha Directiva requiere su trasposición a la legislación española antes de su entrada en vigor, y según consta en la propia Directiva, existe un plazo para realizar la trasposición hasta el 1 de mayo de 2003.

The purpose of this Circular is to gather in a single document all existing instructions on clinical research with medicinal products for human use and to clarify those issues which are frequently consulted to this Agency.

This Circular does not take into consideration Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of April 4th 2001, on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Transposition of this Directive to the Spanish legislation is required before its enforcement; for this, the Directive establishes a time interval up to May 1st 2003.

## 2. Qué se entiende por un producto en fase de investigación clínica

Es aquel calificado como tal por la AEM, y destinado a ser utilizado por expertos para la investigación en el ámbito de un ensayo clínico.

La calificación de PEI se otorgará mediante Resolución de la AEM en la que se enumerarán las indicaciones concretas del producto que serán objeto de investigación clínica. Dicha calificación tendrá una validez de dos años, salvo que en la resolución se indique otra menor, y sin perjuicio de su ulterior renovación o prórroga.

## 2. WHAT IS AN INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT (PEI)

A PEI is a product designated as such by the AEM and intended to be used by experts for research in the setting of a clinical trial.

The designation of PEI must be granted by a decision of the AEM in which the specific indications of the product to be subjected to clinical research must be listed. This designation is valid for two years, unless a shorter validity is indicated, without prejudice to the possibility of renewal or extension of the designation.

## 3. Productos que necesitan la calificación de PEI

Necesitan obtener la calificación de PEI aquellas entidades químicas o biológicas no incluidas como principio activo en especialidades farmacéuticas registradas en España y que por tanto se consideran nuevas. Todo medicamento en investigación de origen biológico u obtenido por biotecnología no registrado en España será considerado una nueva entidad biológica, y los enantiómeros de productos racémicos ya registrados en España serán considerados una nueva entidad química. Por ello, en ambos casos será necesaria la calificación de PEI.

## 3. PRODUCTS REQUIRING THE DESIGNATION AS PEI

Chemical or biological entities that are not included as active ingredients in proprietary medicinal products registered in Spain, and which are therefore considered new entities should be designed as PEI. Any investigational medicinal product of biological origin or obtained by biotechnology not registered in Spain will be considered a new biological entity, and the enantiomers of racemic compounds already registered in Spain will be considered new chemical entities. Thus, the designation as PEI is required in both cases.

No será necesaria la calificación previa de PEI para poder realizar investigación clínica en las siguientes condiciones:

- Cuando se trate de asociaciones de principios activos incluidos en especialidades farmacéuticas registradas en España.
- Cuando ya se haya presentado una solicitud de autorización de comercialización de especialidad farmacéutica para este producto en España por un procedimiento nacional o de reconocimiento mutuo, o a través de la EMEA.
- En casos excepcionales cuando el medicamento contenga un principio activo no autorizado en España, pero por las características de éste y la naturaleza del ensayo clínico a realizar la AEM considere que no es necesaria la calificación de PEI.

The previous designation as PEI will not be required to conduct clinical research in the following circumstances:

- For associations of active ingredients included in medicinal products registered in Spain.
- When a marketing authorisation application has already been submitted for the concerned medicinal product in Spain through a national or mutual recognition procedure, or through the EMEA.
- In exceptional cases, when the medicinal product contains an active ingredient not authorised in Spain, but based on its characteristics and the nature of the clinical trial to be conducted, the AEM considers that the designation as PEI is not required.

No obstante, podrá ser requerida la calificación de PEI en aquellos casos en que el medicamento sobre el que se pretende investigar concurren características que lo diferencien sustancialmente de lo conocido hasta ese momento (indicaciones, vía de administración o, en general, condiciones de uso que impliquen una innovación relevante con respecto a las previamente reconocidas).

However, the designation as PEI may be required in cases where the medicinal product intended to be investigated has some characteristics which make it substantially different from what it is currently known (indications, route of administration, in general, conditions for the use which involve a relevant innovation).

## 4. El promotor de un PEI

El promotor de un PEI es la persona física o jurídica responsable de garantizar la calidad del producto y de que éste sea apto para la investigación clínica en las indicaciones propuestas, y de que el plan de investigación se lleve a cabo en las condiciones en que se haya autorizado.

## 4. THE SPONSOR OF A PEI

The Sponsor of a PEI is a legal entity or an individual responsible for ensuring the quality of the product and its suitability for clinical research in the proposed indications, and that the clinical research plan is conducted according to the authorised conditions.





Las solicitudes firmadas por un representante del promotor, únicamente se considerarán válidas cuando se acompañen del documento en el que el promotor designa al solicitante como su representante.

El promotor está obligado a iniciar en España dentro del plazo de dos años naturales a partir de la fecha de autorización del PEI, al menos uno de los ensayos clínicos previstos en el plan de investigación.

Applications signed by a representative of the Sponsor will only be considered valid when accompanied by a document in which the Sponsor appoints the applicant as its representative.

The Sponsor must start in Spain at least one of the clinical trials planned in the research plan within two years of the date of the PEI authorisation.

## 5. Contenido y estructura de una solicitud de PEI

Para obtener la calificación de PEI, se deberá documentar la calidad químico-farmacéutica del medicamento y aportar los estudios preclínicos y clínicos necesarios para realizar la investigación clínica propuesta.

La documentación a presentar junto con la solicitud de calificación de PEI que figura en el anexo B de esta circular, se compondrá de 2 partes, expediente y plan de investigación clínica, y se acompañará del justificante del pago de tasas.

### A. Expediente

La documentación del expediente contendrá la información descrita a continuación, estructurada de conformidad con las 4 partes correspondientes al expediente de registro o a los 5 módulos previstos en el Documento Técnico Común resultante de la Conferencia Internacional de Armonización para el Sector Farmacéutico.

Los datos requeridos dependerán de diversos factores incluyendo la naturaleza del medicamento, y las características de los ensayos clínicos incluidos en el plan de investigación. Cuando sea necesario omitir datos por razones que no sean obvias, deberá proporcionarse una justificación adecuada para ello.

Los promotores deberían considerar las recomendaciones de las diferentes guías del CPMP. Aunque estas guías no siempre se refieren a los ensayos clínicos, tenerlas en cuenta puede suponer que la investigación clínica planteada pueda considerarse adecuada para avalar una solicitud de autorización de comercialización futura. Estas guías están disponibles en la página web de la EMEA [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)

#### Parte I. Resumen

1. Impreso de solicitud (Anexo B de esta circular). En él, tanto las indicaciones como las vías de administración solicitadas se redactarán teniendo en cuenta el plan de investigación clínica a realizar en España en los dos años siguientes y los datos disponibles que justifiquen las expectativas de eficacia y seguridad para las mismas.
2. Índice de toda la documentación presentada.
3. Perfil del producto, o cuando esté disponible. Resumen de las características del producto.
4. Informes de experto, entendiendo por tales una Evaluación crítica de los datos contenidos en las partes II, III y IV del expediente. Dichos informes de experto podrán ser presentados de dos maneras diferentes:
  - Por separado de las partes II, III y IV del expediente, formando parte del RESUMEN (parte I, punto cuatro). Deberán ser firmados por personal cualificado, pudiendo éste pertenecer o estar vinculado al promotor.
  - Integrados en cada una de las partes (II, III y IV) de que consta el expediente. En este caso se obviará el punto cuarto del RESUMEN. Personal cualificado, vinculado o no al promotor, deberá avalar con su firma las partes II, III y IV, en las que se encontrará integrada la evaluación crítica correspondiente.

En ambos casos se aportará un curriculum vitae resumido del experto que lo haya realizado.

## 5. CONTENTS AND STRUCTURE OF A PEI APPLICATION

In order to obtain the designation as PEI, the chemical and pharmaceutical quality of the medicinal product should be documented, and the preclinical and clinical studies necessary to conduct the proposed clinical research should be provided.

The documentation to be submitted along with the application for designation as PEI, listed in Annex B to this Circular, consists of two parts, the dossier and the clinical research plan. It should be submitted with the receipt of payment of fees.

### A. Dossier

The documentation contained in the dossier should include the following information, structured according to the 4 parts of the registration dossier or to the 5 modules required by the Common Technical Document issued by the International Conference on Harmonisation for the Pharmaceutical Industry.

The data required will depend on various factors, including the nature of the medicinal product and the characteristics of the clinical trials included in the research plan. When some data need to be omitted for reasons that are not obvious, an adequate rationale for this decision should be provided.

The Sponsors should take into account the recommendations of the different CPMP guidelines. Although these guidelines do not always refer to clinical trials, taking them into account may imply that the proposed clinical research could be considered adequate to support a future marketing authorisation application. These guidelines are available at the EMEA website [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int).

#### Part I. Summary

1. Application form (Annex B to this Circular). In this document, both the requested indications and routes of administration should be stated, taking into account the clinical research plan to be conducted in Spain over the following two years and the available data supporting their efficacy and safety expectations.
2. Table of contents of all submitted documentation.
3. Product profile or, when available, Summary of Product Characteristics.
4. Expert Reports, i.e., a critical assessment of the data contained in parts II, III and IV of the dossier. These expert reports may be submitted in two different ways:
  - Separate reports for parts II, III and IV of the dossier as part of the SUMMARY (part I, point four). These should be signed by qualified professionals, who may or may not be related to the Sponsor.
  - Included in each of the parts (II, III and IV) comprising the dossier. In this case, point four of the SUMMARY must be disregarded. Qualified professionals, who may or may not be related to the Sponsor, should support with their signature parts II, III and IV, into which the corresponding critical assessment must be included.

In both cases, a summarised curriculum vitae of the expert who prepared the report should be attached.

**Parte II.** Documentación química, farmacéutica y biológica.

**Parte III.** Documentación toxicológica y farmacológica.

**Parte IV.** Documentación clínica (cuando proceda).

**ANEXOS.** En las partes II a IV se incluirán los resúmenes de aquellos estudios que, a criterio del promotor, sean relevantes para evaluar la calidad, seguridad y eficacia del producto en el plan de investigación clínica propuesto. El contenido se estructurará de acuerdo con el formato de solicitud de autorización de comercialización de medicamentos y se basará en toda la información disponible en el momento de solicitar la calificación de PEI. La información correspondiente a las partes II, III y IV del expediente estará convenientemente resumida y tabulada, y, en general, tendrá una extensión no superior a 110 páginas, excluidos posibles anexos.

Entre los Anexos se incluirá un listado de todos los estudios realizados hasta el momento, convenientemente identificados y ordenados según hagan referencia a las partes II, III o IV. Cuando se disponga de datos clínicos suficientes, es recomendable presentar de forma tabulada los ensayos de los que se obtuvieron tales datos. Los estudios completos sólo se remitirán en caso de ser solicitados por la AEM. Asimismo, en el caso de que exista documentación relevante relacionada con la autorización o denegación del producto, o de ensayos clínicos con el mismo, por parte de otras autoridades sanitarias, se adjuntará como Anexo.

Las partes II, III y IV deberán incluir al menos los siguientes datos:

**Parte II. (Documentación química, farmacéutica y biológica)**

Esta parte está destinada a proporcionar un conocimiento suficiente del principio o principios activos del producto objeto de la investigación, y a conocer las especificaciones biofarmacéuticas y galénicas de la formulación que se está investigando. En esta parte, se establecerán los plazos de validez y las condiciones de conservación del producto. La estructuración de esta información debe adaptarse en la medida de lo posible al módulo 3 del Notice to Applicants, volumen 2B - Documento Técnico Común (adoptado en julio de 2001).

En cualquier caso se deben reflejar aquellos aspectos de calidad que influyen sobre la seguridad (incluyendo seguridad viral cuando proceda) y eficacia del producto sometido a investigación. Esta información debe estar sustentada por una documentación "in extensis" que estará en poder del promotor y que podrá ser objeto de revisión en cualquier momento por parte de la AEM.

Respecto al principio activo, dicha información deberá incluir los siguientes datos:

- Nomenclatura (DOE o en su defecto DCI) número de registro en el Chemical Abstracts Services (CAS), código de laboratorio, nombre químico, etc.)
- Estructura y propiedades generales (fórmula molecular desarrollada, masa molecular, caracteres organolépticos, etc...)
- Fabricación (fabricante/s, esquema, descripción del proceso de fabricación, descripción de los procesos de control, etc...)
- Desarrollo químico o biológico (demostración de estructura, estudios físico-químicos, isomería potencial, características físico-químicas, etc...)
- Impurezas (potenciales, perfil, métodos de análisis, especificaciones, etc...)
- Cuantificación (métodos de análisis y especificaciones)
- Validación de los métodos analíticos
- Estudio de estabilidad
- Análisis de lotes
- Estándar de referencia
- Especificaciones

Respecto al producto terminado la información a aportar incluirá:

**Part II.** Chemical, pharmaceutical and biological documentation

**Part III.** Toxicological and pharmacological documentation

**Part IV.** Clinical documentation (where applicable)

**ANNEXES.** Parts II to IV should include summaries of any studies that, in the Sponsor's criterion, are relevant to assess the quality, safety and efficacy in the proposed clinical research plan. The content of each part should be structured according to the format of the marketing authorisation application for medicinal products and based on all the information available at the time of applying for the designation as PEI. The information corresponding to parts II, III and IV of the dossier must be adequately summarised and tabulated, and must usually be no longer than 110 pages, excluding annexes.

As part of the Annexes, a list of all studies performed up to the time of the submission, duly identified and classified according to their reference to parts II, III or IV, should be included. When sufficient clinical data are available, it is advisable to submit in tabular form the trials from which such data were obtained. Complete studies will only be submitted when requested by the AEM. In addition, if relevant documentation related to authorisation or rejection of the product or its clinical trials performed by other regulatory authorities is available, it should be included as an Annex.

Parts II, III and IV must include at least the following data:

**Part II (Chemical, pharmaceutical and biological documentation)**

This section is intended to provide an adequate understanding of the active ingredient(s) of the investigational product, and to present the biopharmaceutical and dosage form specifications of the formulation being investigated. In this part, the shelf life and storage conditions for the product must be established. The structure of this information should resemble as much as possible that stipulated in Module 3 of Notice to Applicants, volume 2B - Common Technical Document (adopted in July 2001).

In any case, those quality aspects having an influence on safety (including viral safety where appropriate) and the efficacy of the investigational product should be included. This information should be supported by a comprehensive documentation that must be kept by the Sponsor, and can be reviewed by the AEM at any time.

As regards the active ingredient, such information must include the following data:

- Name (DOE or, if unavailable, DCI), registry number in Chemical Abstracts Services (CAS), laboratory code, chemical name, etc.).
- Structure and general properties (structural molecular formula, molecular weight, organoleptic characteristics, etc.).
- Manufacture (manufacturer(s), flow chart, description of the manufacturing process, description of in-control processes, etc.).
- Chemical or biological development (demonstration of the structure, physical-chemical studies, potential isomerism, physical-chemical characteristics, etc.).
- Impurities (potential impurities, profile, test methods, specifications, etc.).
- Quantification (test methods and specifications).
- Validation of test methods.
- Stability study.
- Batch analysis.
- Reference standard.
- Specifications.

As regards the finished product, the following information should be provided:



- Composición
- Descripción (forma farmacéutica)
- Envases
- Desarrollo farmacéutico
- Proceso de fabricación
- Especificaciones y métodos de análisis
- Análisis de lotes
- Estándar de referencia
- Validación de métodos analíticos
- Estabilidad

### Parte III. (Documentación Toxicológica y Farmacológica)

Esta parte está destinada a proporcionar un conocimiento suficiente de los aspectos toxicológicos, farmacológicos y farmacocinéticos estudiados en un modelo animal, del principio o principios activos del producto objeto de la investigación.

Incluirá, en la medida de lo posible:

1. Resumen justificativo del mecanismo de acción y del perfil farmacodinámico del producto, distinguiendo entre aquellas pruebas in vitro e in vivo relevantes para la indicación terapéutica que se pretende estudiar y aquellas otras que aportan datos de seguridad o actividad en otros sistemas u órganos que no son relevantes para tal indicación.
2. Datos de toxicología suficientes para avalar la dosis y el tiempo de exposición en seres humanos. Esto incluye datos de toxicidad subaguda y crónica, estudios de carcinogenicidad, mutagenicidad, y del efecto sobre la función reproductora (segmento I o de fertilidad, segmento II o toxicidad fetal y segmento III o de toxicidad peri-postnatal). Estos deberán tener en cuenta la vía de administración que se pretenda utilizar en el ser humano.
3. Datos de farmacocinética y metabolismo: estudio del curso temporal de los niveles del fármaco y/o de sus metabolitos principales en diferentes especies animales, biodisponibilidad absoluta y relativa, comportamiento cinético, y potenciales riesgos de interacción.

### Parte IV. (Documentación clínica)

Incluirá los datos de tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia en sujetos sanos o pacientes, así como los datos de eficacia y seguridad disponibles en pacientes, en función de la fase de desarrollo del producto.

## B. Plan de investigación clínica

Incluirá, en la medida de lo posible:

1. Una descripción global y justificada del plan de investigación, incluyendo objetivos, indicaciones y poblaciones objeto de estudio, rango de dosis, vías de administración, duración máxima del tratamiento experimental y tratamientos que se utilizarán como control. Asimismo se describirá brevemente la situación actual de desarrollo clínico del producto y la estrategia de futuro (extensión máxima: 10 páginas).
2. Una descripción más detallada de los ensayos en los que está prevista la participación de España: diseño, número de pacientes, etc. (Extensión recomendada: 1 página por ensayo). Se identificará a la persona responsable de llevar a cabo, por parte del promotor, el seguimiento del plan de investigación clínica del producto en España.

## 6. Presentación de la solicitud de PEI

Las solicitudes de PEI se presentarán en la unidad de Registro y Tasas de la Agencia Española del Medicamento. Paseo del Prado, 18-20 1ª planta. 28014 Madrid, o en los órganos establecidos en el artículo 38.4 de la Ley 30/1992 de 26 de noviembre de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

- Composition.
- Description (pharmaceutical dosage form).
- Containers.
- Development pharmaceuticals.
- Manufacturing process.
- Specifications and test methods.
- Batch analysis.
- Reference standard.
- Validation of test methods.
- Stability.

### Part III (Toxicological and pharmacological documentation)

This section is intended to provide an adequate knowledge of the toxicological, pharmacological and pharmacokinetic aspects of the active ingredient(s) of the investigational product studied in animal models.

It must include, as far as possible, the following:

1. A summary document providing the rationale of the mechanism of action and the pharmacodynamic profile of the product. A distinction should be made between in vitro and in vivo tests that are relevant to the therapeutic indication intended to be studied and those tests which provide safety or activity data in other systems or organs which are not relevant for such indication.
2. Adequate toxicological data to support the dose and the length of exposure in humans. This includes subacute and chronic toxicity data, carcinogenicity, mutagenicity and reproduction toxicity studies (segment I or fertility, segment II or foetal toxicity and segment III or peri and post-natal toxicity). These should take into account the route of administration intended to be used in humans.
3. Pharmacokinetic and metabolism data: study of the time course of levels of the drug and/or its main metabolites in different animal species, absolute and relative bioavailability, kinetic behaviour and potential risks of interaction.

### Part IV (Clinical documentation)

This section must include tolerability, pharmacokinetic and pharmacodynamic data in healthy subjects or patients, as well as the available efficacy and safety data in patients, depending on the developmental phase of the product.

### B. Clinical research plan

This will include, as far as possible, the following:

1. An overall description of the research plan, explaining its rationale and including objectives, indications and study populations, dose range, routes of administration, maximum duration of the experimental and control treatments to be used. A short description of the current status of the clinical development of the product and the future strategy should also be given (maximum length: 10 pages).
1. A more detailed description of trials in which the participation of Spain is foreseen: design, number of patients, etc. (Recommended length: one page per trial). The person designated by the Sponsor to follow up the clinical research plan of the product in Spain must be identified.

### 6. SUBMISSION OF A PEI APPLICATION

PEI applications must be submitted to the Registry and Fees Unit of the Spanish Medicines Agency, Paseo del Prado, 18-20, 1st floor. 28014 Madrid, or to the bodies stated in article 38.4 of the Act 30/1992, of November 26<sup>th</sup>, on the Legal System of Public Administrations and the Common Administrative Procedure.





La documentación indicada en el apartado anterior, se presentará en la lengua española oficial del Estado, pudiendo presentarse en inglés las partes II, III y IV del expediente, así como los anexos.

En aquellos casos en que el promotor de un PEI y la SGMUH así lo acuerden, dicho PEI podrá ser objeto además de una presentación oral por parte del promotor.

Aquellos promotores que dispongan de la documentación del PEI en soporte magnético podrán presentarlo de esta manera previo acuerdo con la SGMUH.

La solicitud de autorización de PEI conlleva el pago de una tasa y están exentas de tasas posteriores las renovaciones o modificaciones. El procedimiento para el pago de tasas es el que se recoge en las Instrucciones sobre el pago de tasas disponible en la página web de la AEM ([www.agemed.es](http://www.agemed.es)) en la entrada Documentos. Las solicitudes se presentarán, por tanto, acompañadas del comprobante del pago de tasas.

## 7. Autorización de la calificación de PEI

La AEM dispondrá de 5 días hábiles para validar la solicitud y admitirla a trámite cuando se verifique que se acompaña de toda la documentación señalada en el apartado 5 de esta circular.

Una vez aceptada la solicitud, la AEM emitirá resolución expresa de autorización o denegación, o eventualmente, solicitará las aclaraciones necesarias a partir de la fecha de entrada de la documentación completa dentro del plazo máximo de 60 días. A partir del día de entrada de la última información solicitada la AEM dispondrá de 30 días para pronunciarse.

La autorización de un PEI deberá ser renovada cada dos años hasta que se presente la solicitud de autorización de comercialización del medicamento en España (por un procedimiento nacional o de reconocimiento mutuo, o a través de la EMEA) o por el contrario dicho PEI quedará anulado.

## 8. Protocolos presentados junto con la solicitud de PEI

Tanto el PEI como cada uno de los ensayos clínicos deben constituir unidades documentales bien diferenciadas, dado que seguirán cauces administrativos distintos. Preferentemente las solicitudes de PEI se presentarán junto con el primer ensayo clínico del plan de investigación para su evaluación simultánea.

## 9. Renovación de la calificación de PEI

El promotor deberá presentar la solicitud de renovación de PEI (anexo B de esta circular) junto con la documentación correspondiente, en los 90 días naturales previos al cumplimiento de los dos años desde su autorización o última renovación.

La documentación consistirá en un resumen crítico de la nueva información disponible sobre el producto, así como los resultados del plan de investigación clínica realizado, y un nuevo plan de investigación para los dos años siguientes debidamente justificado. En ningún caso dicha documentación incluirá modificaciones del PEI que requieran autorización por la AEM (ver apartado 11).

El trámite administrativo para la renovación de un PEI se regirá por los mismos plazos y procedimientos que los descritos para la autorización inicial (60 días con resolución previa).

The documentation indicated in the previous section must be submitted in Spanish, the State official language, but parts II, III and IV of the dossier, as well as the annexes, may be submitted in English.

Where mutually agreed by the Sponsor of a PEI and the SGMUH, the PEI may also be presented orally by the Sponsor.

If an Sponsor has the PEI documentation available in magnetic support, it can be submitted in this format after agreement from the SGMUH.

The application for PEI designation is subjected to the payment of a fee. Renewals or modifications are exempt of any further fees. The procedure for paying the fees is stated in the Instructions for payment of fees, available at the AEM website ([www.agemed.es](http://www.agemed.es)) at the entry "Documentos". Applications must therefore be submitted accompanied by the receipt of payment of fees.

## 7. AUTHORISATION OF DESIGNATION AS PEI

The AEM will have 5 working days to validate the application and accept it for starting the procedure once it has been verified that all documentation in section 5 of this Circular is included.

Once the application has been accepted, the AEM will issue an express decision of authorisation or refusal, or will eventually request any further clarifications within 60 days from the date the complete documentation was received. The AEM will have 30 days to reach a decision from the day the last piece of information requested is received.

The PEI designation must be renewed every two years until the marketing authorisation application for the medicinal product is submitted in Spain (by a national or mutual recognition procedure, or through the EMEA). Otherwise, the PEI will be cancelled.

## 8. PROTOCOLS SUBMITTED TOGETHER WITH A PEI APPLICATION

Both the documentation for the PEI and for each of the clinical trials must represent clearly separated documents, since they will be subjected to different administrative procedures. PEI applications must preferably be submitted together with the first clinical trial from the research plan for their simultaneous evaluation.

## 9. RENEWAL OF THE DESIGNATION AS PEI

The Sponsor must submit the PEI renewal application (Annex B to this Circular) along with the appropriate documentation within 90 calendar days prior to the expiry of the two-year period since its authorisation or last renewal.

The documentation must consist of a critical summary of the new information available on the product, as well as the results of the clinical research plan conducted, and a new research plan for the following two years, with its appropriate rationale. Under no circumstance will this documentation include changes in the PEI requiring AEM authorisation (see section 11).

The administrative proceeding for PEI renewal will have the same deadlines and procedures as described for the initial authorisation (60 days with express decision).



Siempre y cuando haya sido presentada la correspondiente solicitud de renovación, y mientras no exista resolución denegatoria expresa por parte de la AEM, la calificación de PEI continuará en vigor a todos los efectos.

Una vez presentada la solicitud de autorización de comercialización en España para un medicamento previamente calificado como PEI, sea por un procedimiento de registro nacional o europeo, no es necesario actualizar, modificar ni renovar la calificación de PEI.

Provided the appropriate renewal application has been submitted and as long as there is no express negative decision by the AEM, the PEI designation will continue to be effective for all purposes.

Once the application for marketing authorisation in Spain has been submitted for a medicinal product previously designated as PEI, either through a national or an European registration procedure, it is not necessary to update, modify or renew the PEI designation.

## 10. Actualización de la documentación de un PEI

Durante los 2 años de vigencia de la autorización de un PEI deberá remitirse como actualización del mismo, únicamente la información preclínica y clínica que se considere relevante para la seguridad de los sujetos participantes en el plan de investigación clínica. Dicha información deberá presentarse en forma resumida, resaltando la que suponga un cambio respecto a la documentación anteriormente presentada y concretando las conclusiones a las que da lugar. Todo ello sin perjuicio de la pertinente comunicación de acontecimientos adversos y de los informes anuales para cada ensayo.

El resto de la información se presentará junto con la documentación correspondiente en el momento de solicitar la renovación del PEI o alguna modificación al mismo.

### 10. UPDATING THE PEI DOCUMENTATION

During the two years of validity of a PEI designation, only the clinical and pre-clinical information considered relevant to the safety of the subjects participating in the clinical research plan must be submitted for updating. This information must be submitted in an abridged form, highlighting any changes from the documentation previously submitted and specifying the conclusions resulting from it. This does not preclude the appropriate reporting of adverse events and the submission of yearly reports for each clinical trial.

The remainder of the information must be submitted with the corresponding documentation at the time of application for PEI renewal or modification.

## 11. Modificación de un PEI autorizado

Se considerarán modificaciones que requieren autorización por la AEM:

- Aquellas que se refieran a las indicaciones o entidades patológicas autorizadas hasta ese momento.
- Aquellas que impliquen una nueva vía de administración del producto.

Todas las modificaciones deberán justificarse. La solicitud de modificación de PEI (anexo B de esta circular) se acompañará de la documentación pertinente correspondiente al expediente, así como del nuevo plan de investigación clínica y se presentará simultáneamente con el primer ensayo clínico del nuevo plan de investigación clínica al que se refiere la modificación.

Tanto la modificación de PEI como el primer ensayo clínico al que se refiere la modificación deben constituir unidades documentales bien diferenciadas, dado que seguirán cauces administrativos distintos, aunque serán evaluados de forma simultánea.

Las solicitudes de autorización de modificación de PEI se entenderán estimadas si no ha recaído resolución expresa en el plazo de 60 días naturales desde la fecha de entrada de una solicitud válida en la AEM. En los casos en que la AEM formule objeciones, ésta autorizará o denegará la modificación en el plazo de 30 días, contados a partir de la fecha de entrada en la AEM de la última información solicitada. Se considerarán desestimadas las solicitudes respecto de las cuales no haya recaído resolución expresa dentro de los referidos plazos.

El resto de modificaciones no incluidas en los anteriores apartados requerirán únicamente notificación a la AEM.

### 11. MODIFICATION OF AN AUTHORISED PEI

The following are considered modifications requiring AEM authorisation:

- Those referring to the indications or diseases currently authorised.
- Those involving a new route of administration of the product.

A rationale should be given for all modifications. The application for PEI modification (Annex B to this Circular) must be accompanied by the relevant documentation corresponding to the dossier, as well as by the new clinical research plan. It must be submitted simultaneously with the first clinical trial of the new clinical research plan to which the modification refers.

Both the PEI modification and the first clinical trial to which the modification refers must represent two clearly separated documents, since they will be subjected to different administrative procedures, although they will be evaluated simultaneously.

The applications for PEI modification authorisation will be considered approved if no express decision has been issued within 60 calendar days from the day of entry of a valid application in the AEM. When the AEM has any objections, it will explicitly authorise or refuse the modification within 30 days from the date of entry in the AEM of the last information requested. All applications on which no express decision has been issued within the above mentioned time periods will be considered rejected.

All other modifications not included in the previous sections will only require notification to the AEM.

## 12. Revisión por un CEIC de un protocolo de ensayo clínico referente a un PEI

La evaluación y dictamen por parte de los CEICs de ensayos clínicos correspondientes a un PEI son independientes de la evaluación y dictamen realizados por la AEM sobre dicho PEI.

### 12. REVIEW BY A CEIC OF A CLINICAL TRIAL PROTOCOL RELATING TO A PEI

The evaluation and opinion on clinical trials corresponding to a PEI by a CEIC are independent of the evaluation and opinion on the PEI by the AEM.

### 13. Solicitud de autorización de ensayo clínico

Para obtener la autorización de un ensayo clínico se deberá presentar la solicitud que figura en el anexo C de esta circular, acompañada según lo establecido en el artículo 24 del RD 561/1993 de la siguiente documentación:

- Protocolo de ensayo clínico que incluya toda la información descrita en el anexo 1 del Real Decreto 561/93.

El protocolo deberá ser identificado por un código de protocolo, específico para cada ensayo e idéntico para todas las versiones del mismo, que será asignado por el promotor y quedará reflejado con claridad en la primera página del protocolo seguido de la fecha de la versión de que se trate. El código será alfanumérico, aunque podrá incluir los signos "-" y "/", tendrá 15 caracteres como máximo y no podrá incluir espacios en blanco. Se hará una distinción clara entre ceros y oes y entre unos e ies. Las letras se entenderán como mayúsculas a todos los efectos.

En el caso de ensayos clínicos que se refieran a medicamentos autorizados en nuevas indicaciones o en condiciones de uso no autorizadas, o a medicamentos distintos de los autorizados en España, pero que no requieran una solicitud de PEI, se presentarán de forma resumida y clara los datos de calidad, seguridad o eficacia del medicamento, según proceda, que justifiquen la realización del ensayo clínico propuesto. En relación con la estructura y extensión de dicha documentación, ver lo especificado para las solicitudes de PEI.

- Documentación completa de al menos uno de los centros que vayan a participar en el ensayo: compromiso del Investigador (anexo D de esta circular), informe del Comité Ético de Investigación Clínica (anexo E de esta circular) y conformidad de la Dirección del Centro (anexo F de esta circular).
- Hoja resumen del ensayo clínico que figura en el anexo G de esta circular.
- Comprobante del pago de tasas.

La solicitud de autorización de un ensayo clínico conlleva el pago de una tasa y están exentas de tasas las modificaciones posteriores. El procedimiento para el pago de tasas es el que se recoge en las Instrucciones sobre el pago de tasas disponible en la página web de la AEM ([www.agemed.es](http://www.agemed.es)) en la entrada Documentos.

Las solicitudes de autorización de ensayos clínicos se presentarán en la unidad de Registro y Tasas de la Agencia Española del Medicamento, o en los órganos establecidos en el artículo 38.4 de la Ley de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

El apartado 2 del artículo 24 del RD 561/1993 establece que "en caso de ensayos clínicos con medicamentos registrados en España como especialidades farmacéuticas para condiciones de uso distintas de las autorizadas, la solicitud se dirigirá al Comité Ético de Investigación Clínica, el cual trasladará la documentación al Ministerio de Sanidad y Consumo". En este sentido, el traslado de la documentación de un ensayo clínico por un Comité Ético de Investigación Clínica a la Agencia Española del Medicamento podrá realizarse a través del promotor del ensayo. En este caso el promotor asegurará que la versión de protocolo remitida a la AEM es la misma que ha aprobado el CEIC.

#### 13. APPLICATION FOR AUTHORISATION OF A CLINICAL TRIAL

In order to obtain authorisation of a clinical trial, the application included in Annex C to this Circular must be submitted, accompanied by the following documentation as established in article 24 of RD 561/1993:

- Clinical trial protocol including all the information detailed in Annex 1 to Royal Decree 561/93.

The protocol must be identified by a protocol code, specific for each trial and identical for all protocol versions, which will be assigned by the Sponsor and clearly stated on the first page of the protocol, followed by the date of the corresponding version. The code must be alphanumeric, but may include the signs "-" or "/". It must have a maximum of 15 characters and cannot include blank spaces. A clear distinction should be made between letter "o" and number "0", and between letter "i" and number "1". Letters will be considered as capitals for all purposes.

Complementary quality, safety and/or efficacy data of the medicinal product, as appropriate, supporting the conduct of the proposed clinical trial should be submitted in the following cases: a) Clinical trials with authorised medicinal products in new indications or under non-authorised conditions of use, b) Clinical trials with medicinal products not authorised in Spain but not requiring a PEI application. This information should be summarised and presented in a clear way. Concerning the structure and extent of such documentation, see the conditions for PEI applications.

- Complete documentation from at least one of the sites that will participate in the trial: Investigator's agreement (Annex D to this Circular), report of the Clinical Research Ethics Committee (Annex E to this Circular), and agreement by the centre management (Annex F to this Circular).
- Summary sheet of the clinical trial as shown in Annex G to this Circular.
- Receipt of payment of fees.

Application for authorisation of a clinical trial requires payment of a fee. Any subsequent modifications are exempt of payment. The procedure for paying the fees is stated in the Instructions for payment of fees, available at the AEM website ([www.agemed.es](http://www.agemed.es)) at the entry "Documentos".

Application for authorisation of clinical trials must be submitted to the Registry and Fees Unit of the Spanish Medicines Agency, Paseo del Prado, 18-20, 1st floor. 28014 Madrid, or to the bodies stated in article 38.4 of the 30/1992 Act on the Legal Regime of the Public Administrations and the Common Administrative Procedure.

Section 2 of article 24 of RD 561/1993 states that "in the event of clinical trials with drugs registered in Spain as proprietary medicinal products for conditions of use different to those authorised, the application must be submitted to the Clinical Research Ethics Committee, which will transfer the documentation to the Ministry of Health and Consumer Affairs". Transfer of the documentation of a clinical trial by the Clinical Research Ethics Committee to the Spanish Medicines Agency can be made through the Sponsor. In this case, the Sponsor must ensure that the protocol version submitted to the AEM is the same as that approved by the CEIC.

#### 14. AUTHORISATION OF CLINICAL TRIALS

The AEM will have 5 working days to validate the application and admit it for starting the procedure once it has been verified that all the documentation stated in section 13 of this Circular is included, according to the provisions in article 24 of Royal Decree 561/1993.

### 14. Autorización de ensayos clínicos

La AEM dispondrá de 5 días hábiles para validar la solicitud y admitirla a trámite cuando se verifique que se acompaña de toda la documentación señalada en el apartado 13 de esta circular, de acuerdo con el artículo 24 del Real Decreto 561/1993.



Aceptada la solicitud, la AEM emitirá resolución expresa de autorización o denegación (o eventualmente solicitará las aclaraciones necesarias) dentro del plazo máximo de 60 días a partir de la fecha de entrada de la documentación completa. A partir del día de entrada de la última información solicitada, la AEM dispondrá de 30 días para pronunciarse.

En el caso de ensayos clínicos sin fines terapéuticos para los sujetos de investigación, el centro se entenderá autorizado una vez que la AEM haya emitido la resolución que autorice dicho ensayo.

Once the application is accepted, the AEM will issue a specific decision of authorisation or refusal (or will eventually request any further clarifications) within 60 days from the date of entry of the complete documentation. From the date of entry of the last information requested, the AEM will have 30 days to reach a decision.

In the event of clinical trials with no direct therapeutic benefit for the participating subjects, the site will be considered authorised once the AEM has issued the decision authorising such trial.

## 15. Autorización de ensayos clínicos multicéntricos

Se emitirá una única resolución por ensayo clínico, sin hacer mención a los centros en los que se va a realizar el ensayo. Se entiende que tal resolución es válida para todos los centros. Es responsabilidad del promotor dar cumplimiento al artículo 24 del Real Decreto 561/1993 y no iniciar el ensayo en un centro hasta que disponga de la documentación relativa a dicho centro (compromiso del investigador, aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica y conformidad de la Dirección del Centro).

El promotor debe notificar a la AEM cada nuevo centro de los previstos en el protocolo que se incorpore al ensayo clínico, antes de iniciar el ensayo en dicho centro, indicando claramente los siguientes datos:

- N° del ensayo clínico asignado por la AEM (p.ej. 99/0232)
- Código del protocolo (p.ej. ITH/234-7568-ES)
- Nombre del hospital o centro que se incorpora al ensayo
- Nombre del investigador principal y unidad en la que presta servicio en dicho centro
- Comité Ético de Investigación Clínica que ha aprobado el ensayo
- Fecha de aprobación del ensayo en dicho centro

## 15. AUTHORISATION OF MULTI-CENTRE CLINICAL TRIALS

A single decision will be issued per clinical trial, with no mention of the sites at which the trial will be conducted. Such decision is understood to be valid for all sites. It is the Sponsor's responsibility to comply with article 24 of Royal Decree 561/1993 and not to start the clinical trial in any site until all documentation related to the site is available (Investigator's agreement, approval by the Clinical Research Ethics Committee and agreement by the centre management).

Before starting the clinical trial in a new site of those planned in the protocol, the Sponsor must notify the AEM the following:

- AEM clinical trial no. (e.g. 99/0232)
- Protocol code (e.g. ITH/234-7568-ES)
- Name of the site (hospital or centre)
- Name of the Principal investigator and department of the centre where he/she works
- Clinical Research Ethics Committee approving the trial
- Date of approval of the trial at the site

## 16. Modificaciones a los protocolos de ensayos clínicos autorizados

Cualquier modificación de un protocolo de ensayo clínico previamente autorizado será notificada a los CEICs involucrados en el mismo, a la AEM y a las CCAA correspondientes, identificando dicha modificación de manera específica, preferentemente con un n° de orden seguido de la fecha de la versión. La notificación de modificaciones a la AEM se realizará utilizando el formulario incluido en el anexo H de esta circular.

Las modificaciones relevantes (aquellas que suponen un aumento del riesgo para los sujetos participantes) sólo podrán ser puestas en práctica una vez que hayan sido aprobadas por el/los CEICs y autorizadas por la AEM, excepto cuando sea necesario para eliminar un riesgo inmediato para los sujetos del ensayo. En este último caso se notificará la modificación realizada a la AEM y a los CEICs involucrados en el ensayo lo antes posible.

Para solicitar la autorización de una modificación relevante a la AEM se presentará el formulario incluido en el anexo H de esta circular, acompañado de la documentación que proceda y la aprobación correspondiente del CEIC. Dicha modificación se entenderá autorizada si en el plazo de 30 días naturales siguientes a la entrada de la solicitud en la AEM, ésta no ha formulado objeciones a las mismas. En los casos en que la AEM formule objeciones, ésta autorizará o denegará la modificación en el plazo de 30 días, contados a partir de la fecha de entrada en la AEM de la última información solicitada. Se considerarán desestimadas las solicitudes respecto de las cuales no haya recaído resolución expresa dentro de los referidos plazos.

## 16. AMENDMENTS TO PROTOCOLS OF AUTHORISED CLINICAL TRIALS

Any amendment of a previously authorised clinical trial protocol must be notified to the CEICs involved, to the AEM and to the corresponding CCAA, identifying the amendment specifically, preferably using number followed by the date of the version. The notification of amendments to the AEM should be made using the form included in Annex H to this Circular.

Relevant amendments (those involving an increased risk for the participating subjects) can be implemented only after they have been approved by the CEIC(s) and authorised by the AEM, except when required to eliminate an immediate risk for the trial subjects. In this latter case, the amendment implemented must be notified to the AEM and to the CEICs involved in the trial as soon as possible.

To apply to the AEM for authorisation of a relevant amendment, the form included in Annex H to this Circular must be submitted, together with the appropriate documentation and the corresponding approval of the CEIC. Such amendment will be considered to be authorised if the AEM has expressed no objections to it within 30 calendar days of the submission of the application to the AEM. If the AEM expresses objections, it will expressly authorise or refuse the amendment within 30 days from the date of entry in the AEM of the last information requested. Applications on which no specific decision has been issued within the above mentioned deadlines will be considered rejected.

En el caso de ensayos multicéntricos, se presentará la solicitud acompañada de la aprobación correspondiente por, al menos, uno de los CEICs involucrados en el ensayo. Posteriormente, el promotor comunicará a la AEM la fecha de aprobación, o en su caso denegación, de la modificación por cada uno de los restantes CEICs.

La ampliación del número de centros previstos en España de un ensayo clínico autorizado requiere autorización por parte de la AEM (artículo 30 del RD 561/1993). Para ello el promotor del ensayo enviará a la AEM, la relación de los centros que se desean añadir justificando dicha ampliación. Si al cabo de 30 días naturales no se produce ninguna comunicación por parte de la AEM el promotor entenderá autorizada la mencionada modificación y podrá iniciar el ensayo en estos centros siempre y cuando disponga de la documentación prevista en el artículo 24.3 b), c) y d) del RD 561/1993.

Antes de iniciar el ensayo en cada uno de estos centros, el promotor deberá notificar a la AEM los datos mencionados en el apartado 15.

La sustitución de alguno de los centros previstos inicialmente en el ensayo por otro, requerirá únicamente su notificación a la AEM, comunicando las razones que lo justifican. (ej. no aprobación del ensayo por el CEIC cuando sea el caso). Antes de iniciar el ensayo en el nuevo centro, el promotor deberá notificar a la AEM los datos mencionados en el apartado 15.

For multi-centre clinical trials, the application should be accompanied by the corresponding approval by at least one of the CEICs involved in the trial. The Sponsor will subsequently notify the AEM of the date of approval, or refusal, of the amendment by each of the remaining CEICs.

The extension of the number of planned sites in Spain of a clinical trial requires authorisation by the AEM (article 30 of RD 561/1993). For this, the Sponsor must send to the AEM a list of centres intended to be added with a rationale for the extension. If no communication is received from the AEM within 30 calendar days, the Sponsor should consider authorised the above mentioned amendment, and can start the clinical trial at those sites, provided it has available the documentation required in article 24.3 b), c) and d) of RD 561/1993.

Before starting the clinical trial at each of these sites, the Sponsor must notify the AEM of the data mentioned in section 15 of this Circular.

Replacement of any of the sites initially planned in the trial by another centre will only require notification to the AEM, stating the rationale for such replacement (e.g. non-approval of the trial by the CEIC when appropriate). Before starting the trial in the new site, the Sponsor notify the AEM of the data mentioned in section 15 of this Circular.

## 17. Notificación de reacciones adversas en un ensayo clínico

El promotor tiene la obligación de evaluar de forma continua la seguridad de los medicamentos en investigación utilizando toda la información a su alcance. Así mismo, debe comunicar sin tardanza a la AEM, a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas donde se realice el ensayo y a los Comités Éticos de Investigación Clínica que informaron favorablemente el mismo, cualquier información importante que afecte a la seguridad del medicamento en investigación. Dicha comunicación se realizará según los criterios que se especifican a continuación.

## 17. REPORTING ADVERSE REACTIONS OCCURRING IN A CLINICAL TRIAL

The sponsor is required to make a continuous assessment of the safety of investigational medicinal products using all the available information. In addition, the sponsor must promptly report to the AEM, to the competent bodies of the Autonomous Communities where the trial is performed, and to the Clinical Research Ethics Committees which approved the trial any significant information affecting the safety of the investigational medicinal product. Such reporting must be made according to the criteria specified below.

### A. Notificación expeditiva a la AEM

El promotor notificará a la AEM todos los acontecimientos graves e inesperados que puedan estar relacionados con el medicamento en investigación (sospechas de reacción adversa grave e inesperada) tanto si han ocurrido en España como en otros países, y tanto si han ocurrido en el ensayo clínico autorizado como en otros ensayos clínicos o en un contexto de uso diferente. Sin embargo, cuando se trate de medicamentos comercializados en España utilizados en las condiciones de uso autorizadas, únicamente se notificarán todas las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas que ocurran en el propio ensayo, ya sea en España o fuera de España si el ensayo es multinacional.

#### A. Expedited reporting to the AEM

The sponsor must report to the AEM all serious unexpected events that could be related to the investigational medicinal product (suspected serious unexpected adverse reactions) occurring either in Spain or in other countries, regardless of whether they have occurred in the authorised clinical trial, in other clinical trials, or in a different context of use. However, for medicinal products marketed in Spain used under the authorised conditions for use, an expedited report shall be submitted only for suspected serious and unexpected adverse reactions occurred during the trial in Spain or abroad in the case of multinational trials.

El plazo máximo de notificación será de 15 días naturales a partir del momento en que haya tenido conocimiento de las mismas. Cuando la sospecha de reacción adversa grave e inesperada haya ocasionado la muerte del sujeto, o puesto en peligro su vida, el promotor informará a la AEM en el plazo máximo de 7 días naturales a partir del momento en que el promotor tenga conocimiento del caso. Dicha información deberá ser completada, en lo posible, en los 8 días siguientes. Para las reacciones adversas que ocurran en ensayos clínicos realizados en España se deberá mencionar explícitamente el número asignado por la AEM al protocolo correspondiente, así como el número de PEI cuando proceda. En el caso de reacciones adversas ocurridas fuera de España se hará referencia a los números asignados por la AEM al PEI y/o ensayos clínicos afectados.

The maximum time for reporting will be 15 calendar days from the time the sponsor is aware of the event. When the suspected serious unexpected adverse reaction caused the death of the subject or was life-threatening, the sponsor must report it to the AEM within 7 calendar days from the time the sponsor is aware of the event. Such information should be completed, as far as possible, in the next 8 days. For adverse reactions occurring in clinical trials performed in Spain, the number assigned by the AEM to the corresponding protocol, as well as the PEI number, where appropriate, must be specified. For adverse reactions occurring outside Spain, reference must be made to the numbers assigned by the AEM to the PEI and/or clinical trials concerned.

Cuando este tipo de sospechas de reacciones adversas ocurra en un ensayo doble ciego, se deberá desvelar el código de tratamiento de ese paciente concreto a efectos de

When this type of suspected adverse reactions occur in a double-blind clinical trial, the treatment code for that particular patient should be disclosed for





notificación. Siempre que sea posible, se mantendrá el carácter ciego para el investigador, y para las personas encargadas del análisis e interpretación de los resultados así como de la elaboración de las conclusiones del estudio. En aquellos casos en que se considere que este sistema de notificación pueda interferir con la validez del estudio (por ejemplo, cuando el parámetro de evaluación principal es la ocurrencia de muerte) podrá acordarse con la AEM un sistema de notificación específico.

Las sospechas de reacciones adversas atribuibles a placebo no estarán sujetas a este sistema de notificación individualizada.

Las notificaciones habrán de dirigirse a la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano por fax si la reacción adversa ocurre en España: (+34 91 596 40 69) o bien por correo postal o entregadas personalmente en la Unidad de Registro y Tasas de la AEM (Paseo del Prado 18-20 – 28014 Madrid) si ocurre fuera de España. Solo se aceptará la lengua española oficial del Estado, para las notificaciones de reacciones adversas que ocurran en España. Para las que ocurran fuera de España se aceptará también el inglés. Se utilizará el formulario de notificación que aparece en el anexo I de esta circular para las notificaciones de sospechas de reacción adversa que ocurran en España. Para las notificaciones de sospechas de reacción adversa que ocurran fuera de España podrá utilizarse el formulario CIOMS I.

Cuando se trate de medicamentos comercializados utilizados en las condiciones de uso autorizadas (incluyendo el medicamento control) estas notificaciones se enviarán a la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEM (no a la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano). Si las reacciones adversas ocurren en España se enviarán preferiblemente por fax (+34-91-596 78 91). Solo se aceptarán si están escritas en la lengua española oficial del Estado. Aquellas que ocurran fuera de España se enviarán solo por correo postal o se entregarán personalmente en la Unidad de Registros y Tasas de la AEM (Paseo del Prado, 18-20 - 28071 Madrid). Se aceptarán también si están escritas en inglés. Se utilizará el formulario de notificación que aparece en el anexo I de esta circular para las notificaciones de sospechas de reacción adversa que ocurran en España. Para las notificaciones de sospechas de reacción adversa que ocurran fuera de España podrá utilizarse el formulario CIOMS I.

En caso de discrepancia, prevalece lo expresado en la presente Circular sobre lo referido en la Circular 4/2000 de la Agencia respecto a la notificación de sospechas de reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos.

## B. Notificación expeditiva a los CEIC y a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas

El promotor notificará a los CEIC y a los órganos competentes de las CCAA en cuyo territorio se esté realizando el ensayo (véase relación en anexo A), de forma individual y en el plazo máximo de 15 días, todas las sospechas de reacciones adversas que sean a la vez graves e inesperadas asociadas al producto de investigación y que hayan ocurrido en pacientes seleccionados en sus respectivos ámbitos (es decir, al CEIC aquellas correspondientes a los pacientes seleccionados en su centro o área sanitaria y a las CCAA aquellas que ocurran en pacientes seleccionados en dichas CCAA). Este plazo máximo será de 7 días cuando se trate de sospechas de reacciones adversas que produzcan la muerte o amenacen la vida.

El promotor notificará cualquier otra información sobre reacciones adversas graves e inesperadas asociadas al medicamento de investigación (que ocurran en España o fuera de España) si así se solicita por los CEIC en el momento de informar el protocolo, cuando así lo dispongan las normativas específicas de las CCAA y, en cualquier caso si la información supone un cambio importante en el perfil de seguridad del producto investigado.

reporting purposes. Whenever possible, blinding of the investigator and all people responsible for the analysis and interpretation of results and for drawing the study conclusions should be maintained. In cases where it is considered that this reporting system could interfere with the validity of the study (e.g. when the primary endpoint is death), a specific reporting system can be agreed with the AEM.

Suspected adverse reactions attributable to placebo will not be subjected to this expedited reporting system.

Reports must be submitted to the Subdirector General of Medicinal Products for Human Use by fax if the adverse reaction occurs in Spain (+34 91 596 40 69). If the adverse reaction occurred outside Spain, the report should be sent by mail, or submitted personally, to the Registry and Fees Unit of the AEM (Paseo del Prado 18-20 – 28014 Madrid). Only Spanish, the State official language, is acceptable for reporting adverse reactions occurring in Spain. For those occurring outside Spain, English is also acceptable. The report form enclosed in Annex I to this Circular should be used for reporting suspected adverse reactions occurring in Spain. For reporting suspected adverse reactions occurring outside Spain, the CIOMS I form can be used.

For marketed medicinal products used under the authorised conditions for use (including the comparator drug), these reports must be sent to the Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance of the AEM (rather than to the Subdirector General of Medicinal Products for Human Use). If the adverse reactions occur in Spain, they must be sent preferably by fax (+34-91-596 78 91). They will only be accepted if completed in Spanish, the State official language. Adverse reactions occurring outside Spain must only be sent by mail or submitted personally at the Registry and Fees Unit of the AEM (Paseo del Prado, 18-20 - 28071 Madrid). These will also be acceptable in English. The report form enclosed in Annex I to this Circular will be used for reporting suspected adverse reactions occurring in Spain. For reporting suspected adverse reactions occurring outside Spain, the CIOMS I form can be used.

In case of discrepancy, the provisions in this Circular prevail over those in Circular 4/2000 of the AEM with respect to the reporting of suspected adverse reactions from clinical trials.

## B. Expedited reporting to the CEICs and to the competent bodies of the Autonomous Communities

Any suspected serious unexpected adverse reactions associated with the investigational medicinal product should be reported by the sponsor, individually and within 15 days, to the CEICs and to the competent bodies of the CCAA in whose territory the clinical trial is being conducted (see list in Annex A). The CEICs should only receive the adverse reactions of the patients recruited at the sites belonging to their field of activity, whereas CCAA should receive those occurring in their respective territories. When the suspected adverse reactions cause death or are life-threatening, they should be reported within 7 days.

The Sponsor must report any other information regarding serious unexpected adverse reactions associated with the investigational medicinal product (occurring inside or outside Spain) if so requested by the CEICs at the time of assessing the protocol, when indicated by the specific regulations of the CCAA and, in any case, if the information represents a significant change in the safety profile of the investigated product.

La comunicación de información de seguridad del promotor a los investigadores seguirá lo especificado en las guías ICH de buena práctica clínica.

The reporting of safety information by the sponsor to investigators must follow the specifications contained in the ICH Good Clinical Practice guidelines.

## C. Informes de seguridad

Adicionalmente a la notificación expeditiva, los promotores de ensayos clínicos prepararán un informe en el que se evalúe la seguridad del medicamento en investigación teniendo en cuenta toda la información disponible. Dicho informe se presentará a la AEM (Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano), a los órganos competentes de las CCAA correspondientes y a los CEICs que informaron favorablemente el ensayo, anualmente hasta el final del ensayo y siempre que lo soliciten las autoridades sanitarias o los CEICs. En él se incluirá un listado con todas las sospechas de reacciones adversas graves comunicadas dentro y fuera de España, clasificadas por órganos y sistemas siguiendo la clasificación MedDRA, y se hará un informe de evaluación sobre la seguridad del producto para los sujetos del ensayo (cuando se trate de productos comercializados utilizados en las condiciones de uso autorizadas, este listado solo hará referencia a las sospechas de reacciones adversas graves ocurridas en el ensayo clínico en cuestión). También se especificarán, en su caso, las medidas que se han propuesto o que se proponen para minimizar los riesgos encontrados. Finalmente, se justificará de forma explícita la necesidad o no de modificar o renovar el consentimiento informado, así como el manual del investigador. Este informe no sustituirá a la solicitud de modificaciones al protocolo, que seguirá su procedimiento específico.

### C. Periodic safety reports

In addition to the expedited reporting, sponsors of clinical trials must prepare a report assessing the safety of the investigational medicinal product taking into account all available information. This report should be submitted to the AEM (Subdirectorato General of Medicinal Products for Human Use), to the competent bodies of the corresponding CCAA, and to the CEICs approving the clinical trial, every year until the end of the clinical trial and whenever required by the health authorities or the CEICs. This report will include a listing of all suspected serious adverse reactions reported inside and outside Spain, classified by organ and body system according to the MedDRA classification, and an assessment report of the safety of the product for the trial subjects (for marketed products used under the authorised conditions for use, this listing will only refer to suspected serious adverse reactions occurring in the concerned clinical trial). Where appropriate, the measures previously or currently proposed to minimize the risks found will also be detailed. Finally, a detailed rationale must be given on whether or not it is necessary to change or renew the informed consent and the investigator's brochure. This report will not replace the request for protocol amendments, which will follow its own specific procedure.

Sin perjuicio de la periodicidad señalada para los informes de seguridad, el promotor preparará un informe de evaluación ad hoc siempre que exista un problema de seguridad relevante. Dicho informe se presentará sin tardanza a la AEM, a los órganos competentes de las CCAA y CEIC concernidos.

Notwithstanding the deadlines established for safety reports, the sponsor must prepare an ad hoc assessment report whenever a relevant safety problem occurs. This report should be submitted as soon as possible to the AEM, the relevant bodies of the CCAA and the CEICs involved.

El informe de seguridad podrá ser una parte del informe anual y final correspondientes o bien ser preparado de forma independiente. En cualquiera de los casos los informes anuales y finales contendrán de forma tabulada todos los acontecimientos adversos detectados en el ensayo hasta el momento de su elaboración.

The periodic safety report can be part of the corresponding annual or final report or be prepared as a separate document. In any case, annual and final reports must contain in tabulated form all adverse events detected in the trial up to the time of its preparation.

Se recomienda que los informes de seguridad, así como los anuales y finales se escriban en español, lengua oficial del estado.

It is recommended that both periodic safety reports and annual and final reports be written in Spanish, the State official language.

## 18. Procedimientos normalizados de trabajo

El promotor deberá adjuntar en los protocolos de ensayo clínico un índice que recoja todos los Procedimientos Normalizados de Trabajo establecidos con el fin de garantizar el cumplimiento de las Normas de Buena Práctica Clínica. Dicho índice será avalado por la firma del responsable de la Unidad de Garantía de Calidad, cuando exista.

### 18. STANDARD OPERATING PROCEDURES

The Sponsor must attach to the clinical trial protocols an index of all Standard Operating Procedures established to ensure compliance with Good Clinical Practice guidelines. This index should be endorsed by the signature of the head of the Quality Assurance Unit, where this is appropriate.

Cuando los promotores del ensayo sean sociedades científicas o los propios investigadores deberán cumplir igualmente las normas de Buena Práctica Clínica. Si no disponen de procedimientos normalizados de trabajo preestablecidos a los que acogerse, deberán describir en el protocolo los procedimientos que se seguirán para el archivo de toda la documentación, manejo de la medicación, notificación de acontecimientos adversos y obtención del consentimiento informado. Deberá describirse además el sistema de monitorización a seguir.

When the Sponsor of the trial is a scientific society or the investigators themselves, Good Clinical Practice guidelines must also be complied with. If there are no previously established Standard Operating Procedures to refer to, they must describe in the protocol the procedure to be followed for filing all documentation, handling drug supplies, reporting adverse events and obtaining informed consent. The monitoring system to be followed should also be described.

## 19. Tratamiento comparador en un ensayo clínico

En general, cuando el tratamiento comparador sea un tratamiento activo, deberá haber demostrado suficientemente su eficacia y seguridad en la indicación propuesta. En cualquier caso, la elección del tratamiento de referencia debe estar adecuadamente justificada en el protocolo, en relación con otros tratamientos alternativos disponibles.

### 19. COMPARATOR TREATMENT IN A CLINICAL TRIAL

As a rule, when the comparator treatment is an active treatment, this must have been adequately shown to be effective and safe in the proposed indication. In any case, the choice of the reference treatment should be appropriately justified in the protocol in relation to other alternative treatments available.



La información mínima necesaria que debe aportarse es:

- En el caso de que el medicamento estuviera autorizado en España para la misma indicación y condiciones de uso, podría ser suficiente la ficha técnica. En caso de estar autorizado en indicaciones o condiciones de uso distintas a la del ensayo, deberían aportar junto a la ficha técnica la información relevante que permita justificar las expectativas de seguridad y eficacia en las condiciones del ensayo.
- En el caso de que el medicamento no sea principio activo de una especialidad farmacéutica registrada en España, se deberá documentar la calidad químico-farmacéutica del mismo y aportar los estudios preclínicos y clínicos necesarios para justificar su eficacia y seguridad en la indicación clínica que se investiga. Estas situaciones excepcionales, deberán ser discutidas previamente con la SGMUH.

The required minimum information to be provided includes:

- If the medicinal product is authorised in Spain for the same indication and under the same conditions of use, the Summary of Product Characteristics could suffice. If the medicinal product is authorised for indications or under conditions of use different from those in the protocol, relevant information supporting the safety and efficacy expectations under the trial conditions should be provided along with the Summary of Product Characteristics.
- If the medicinal product is not the active ingredient of a proprietary medicinal product registered in Spain, its chemical and pharmaceutical quality should be documented, and any preclinical and clinical studies necessary to support its efficacy and safety in the clinical indication investigated should be provided. These exceptional circumstances should be previously discussed with the SGMUH.

## 20. Memoria analítica de los medicamentos a utilizar en el ensayo

Cuando alguno de los medicamentos en investigación, tanto el experimental como el de referencia no esté calificado como PEI ni constituya una especialidad farmacéutica autorizada en España (ej. el medicamento que se investiga no está registrado en España pero contiene un principio activo que forma parte de otras especialidades autorizadas en España), se adjuntará un certificado analítico en el que se describa la forma farmacéutica, la composición cuali y cuantitativa completa y la fecha de caducidad. En este caso, el Director Técnico responsable de las muestras del ensayo avalará la calidad de las mismas, debiendo para ello adoptar las comprobaciones y controles adecuados.

### 20. ANALYTICAL REPORT OF MEDICINAL PRODUCTS TO BE USED IN THE TRIAL

When any of the medicinal products under research, either the experimental or the reference treatment, has not been designated as a PEI and it is not a proprietary medicinal product authorised in Spain (e.g. the medicinal product being investigated is not registered in Spain but contains an active ingredient which is part of other proprietary medicinal products authorised in Spain), an analytical certificate describing the dosage form, complete qualitative and quantitative composition and expiry date should be attached. In this case, the Director Técnico (qualified person) responsible for the trial samples must guarantee their quality. For this, the appropriate verifications and controls should be arranged.

Cuando en el ensayo clínico se modifique la forma farmacéutica o el envasado de una especialidad farmacéutica (por ejemplo, para mantener el doble ciego del estudio) se deberá justificar que las modificaciones realizadas no afectan a la estabilidad ni a la biodisponibilidad de los productos.

When the pharmaceutical dosage form or packaging of a proprietary medicinal product is modified in a clinical trial (e.g. to preserve the study blinding), a rationale should be provided that the changes made in the medicinal product do not affect either its stability or its bioavailability.

## 21. Etiquetado de las muestras

Para el etiquetado de las muestras de un ensayo clínico debe seguirse lo establecido en el anexo 13 de las Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea. La información de la etiqueta constará en la lengua española oficial del Estado.

### 21. LABELLING OF SAMPLES

Labelling of clinical trial samples should comply with the provisions in Appendix 13 of the European Union Good Manufacturing Practice guidelines. The information contained in the label should be written in Spanish, the State official language.

## 22. Suministro de los tratamientos del ensayo

El artículo 18.1 del RD 561/1993 especifica que las muestras de medicamentos o productos en fase de investigación clínica utilizados en un ensayo clínico deben ser proporcionados gratuitamente por el promotor. Sólo en casos excepcionales contempla otras vías de suministro. En tales casos, la vía de suministro prevista debe constar claramente en el protocolo.

### 22. SUPPLY OF TRIAL TREATMENTS

Article 18.1 of RD 561/1993 states that samples of medicinal products, either designated as PEI or otherwise, used in a clinical trial should be provided free of charge by the Sponsor. Only in exceptional circumstances may other supply routes be considered. In these cases, the planned supply route must be clearly stated in the protocol.

Se entiende que las "muestras de medicamentos" incluyen tanto el tratamiento experimental como el de referencia.

The term "samples of medicinal products" refers both to the experimental and the reference treatment.

## 23. Importación de medicamentos para ensayos clínicos

La autorización para la importación de los medicamentos en investigación podrá ser concedida en unidad de acto con la autorización del ensayo clínico y su periodo de validez será el mismo teniendo en cuenta lo siguiente:

### 23. IMPORTING MEDICINAL PRODUCTS FOR CLINICAL TRIALS

The authorisation for importing investigational medicinal products can be granted simultaneously with the clinical trial authorisation, and its validity period will be the same as this, bearing in mind the following:

#### 1. Medicamentos no hemoderivados ni estupefacientes o psicótropos

##### 1. A. El medicamento procede de un país de la Unión Europea.

No constituye importación y por tanto no requiere autorización previa de la AEM la entrada en territorio nacional de medicamentos procedentes de los Estados Miembros destinados a su utilización en un ensayo clínico autorizado por la AEM.

#### 1. Medicinal products other than blood derivatives, narcotics or psychotropic agents

##### 1. A. The medicinal product comes from a European Union country.

This does not represent importation, and entry into Spain of medicinal products from Member States of the UE intended to be used in a clinical trial authorised by the AEM does not require prior authorisation by the AEM.



1.B. El medicamento procede de un tercer país.

Deberá remitirse a la SGMUH de la AEM una solicitud de autorización de importación, con fotocopia de la autorización del ensayo por la AEM (cuando esté disponible) en la que se incluyan los siguientes datos:

- Título y Código de protocolo del ensayo clínico y cuando se conozca el nº de protocolo otorgado por la AEM y la fecha de autorización.
- Proveedor del medicamento.
- Identificación del medicamento (principio activo, nombre comercial si está disponible y composición) y cantidad que se quiere importar.
- Aduana de entrada.

2. Medicamentos con algún principio activo o excipiente derivados de sangre humana

Tanto si la importación procede de un país de la UE como de un tercer país, según se establece en la legislación específica para estos medicamentos, deberá remitirse a la SGMUH una solicitud, acompañada de fotocopia de la autorización del ensayo cuando esté disponible, en la que se incluyan además de los datos mencionados en A.2, los siguientes:

- País origen del plasma a partir del cual se fabrica el medicamento.
- País origen del medicamento (donde se ha fabricado)
- País de procedencia del medicamento.
- Especificación de que el hemoderivado procede de unidades de plasma en las que se haya descartado expresamente la presencia de los siguientes marcadores virales: anticuerpos anti-virus de hepatitis C, antígeno HBs y anticuerpos anti-virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 y tipo 2 por métodos validados.

3. Medicamentos estupefacientes o psicótropos

Tanto si la importación procede de un país de la UE como de un tercer país, según se establece en la legislación específica para estos medicamentos, deberá remitirse una solicitud de autorización de importación en la que consten los datos mencionados en 1b acompañada de fotocopia de la autorización del ensayo a:

División de Estupefacientes de la  
Subdirección General de Seguridad del Medicamento  
Agencia Española del Medicamento  
Paseo del Prado 18-20 28014 MADRID  
(Telf.: 91 575 27 68)

El promotor deberá llevar un registro de los productos importados.

En todos los casos se cumplirá lo establecido en los puntos 41 a 46 del anexo 13 de las Normas de Correcta Fabricación de medicamentos de la Unión Europea.

1.B. The medicinal product comes from a third country.

An application for import authorisation should be submitted to the SGMUH of the AEM, along with a photocopy of the trial authorisation from the AEM (where available), including the following data:

- Title and code of the clinical trial protocol and, when known, the protocol number assigned by the AEM and the authorisation date.
- Supplier of the medicinal product
- Identification of the medicinal product (active ingredient, brand name if available and composition) and amount requested to be imported.
- Entry customs.

2. Medicinal products with any active ingredient or excipient derived from human blood.

Regardless of whether importation is from an EU or a third country, according to the specific legislation for these medicinal products, an application should be submitted to the SGMUH, together with a photocopy of the trial authorisation when available, including the data mentioned in A.2 plus the following:

- Country of origin of the plasma from which the medicinal product is manufactured.
- Country of origin of the medicinal product (country where it was manufactured).
- Country from where the medicinal product has been imported.
- Specific statement that the blood derivative comes from plasma units in which the presence of the following viral markers has been expressly ruled out by validated methods: Hepatitis C virus antibodies, HBs antigen and antibodies to human immunodeficiency virus type 1 and type 2.

3. Narcotic or psychotropic medicinal products

Regardless of whether importation is from an EU or a third country, according to the specific legislation for these medicinal products, an application for import authorisation stating the data mentioned in 1b, together with a photocopy of the trial authorisation, should be submitted to:

Division de Estupefacientes de la  
Subdirección General de Seguridad del Medicamento  
Agencia Española del Medicamento  
Paseo del Prado 18-20. 28014 MADRID  
(Phone: + 34 91 575 2768)

The Sponsor must keep a record of all imported products.

In all cases, the provisions in points 41 to 46 of Appendix 13 of the European Union Good Manufacturing Practice Guidelines should be complied with.

24. Seguro del ensayo

De acuerdo con el Real Decreto 561/1993, es necesario concertar un seguro que cubra los daños y perjuicios que pudieran resultar para los sujetos participantes en un ensayo clínico siempre que se trate de ensayos clínicos que se realicen con productos en fase de investigación clínica, para el estudio de nuevas indicaciones de medicamentos autorizados o cuando no exista interés terapéutico para los sujetos del ensayo.

24. CLINICAL TRIAL INSURANCE

According to Royal Decree 561/1993, an insurance covering any potential damages and prejudicial consequences on subjects participating in a clinical trial should be subscribed for the following clinical trials: a) those conducted with investigational medicinal products, b) those intended to study new indications for authorised medicinal products, and c) those in which there is no direct therapeutic benefit for the trial subjects.



El importe mínimo que en concepto de responsabilidad civil estará asegurado será de 180.303,63 € por sujeto, admitiéndose como correcto un sublímite por ensayo y año de 1.803.036,31 €.

En este sentido, conviene recordar que, según el artículo 13.3 del citado RD, en caso de que el seguro suscrito no cubriera enteramente los daños ocurridos, deberían responder solidariamente de ello el promotor del ensayo, el investigador y el Centro.

Por otro lado, el artículo 14.j señala como responsabilidad del promotor la compensación económica en caso de lesión o muerte relacionadas con el ensayo clínico y esto no se restringe a aquellos ensayos clínicos en los que es obligatoria la suscripción del seguro sino que se aplica a cualquier ensayo clínico.

The minimum amount insured as civil liability will be 180,303.63 euros per subject, and a subtotal of 1,803,036.31 euros per trial and year is also admitted.

In this regard, it should be borne in mind that, according to article 13.3 of the aforementioned RD, if the subscribed insurance does not entirely cover all resulting damages, the Sponsor, the investigator and the centre (site) will be responsible "in solidum".

On the other hand, article 14.j states that it is the responsibility of the Sponsor to provide financial compensation in the event of damage or death related to the clinical trial. This is not restricted to clinical trials for which subscription of an insurance is mandatory, but is applicable to any clinical trial.

## 25. Intervención del Ministerio Fiscal cuando los sujetos de un ensayo clínico sean menores de edad o incapaces

De acuerdo con el artículo 12 punto 5 del Real Decreto 561/1993 "En los casos de sujetos menores de edad e incapaces, el consentimiento lo otorgará siempre por escrito su representante legal tras haber recibido y comprendido la información mencionada. Cuando las condiciones del sujeto lo permitan y, en todo caso, cuando el menor tenga 12 o más años, deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo, después de haberle dado toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento. El consentimiento del representante legal y del menor, en su caso, será puesto en conocimiento del Ministerio Fiscal previamente a la realización del ensayo."

Según se establece en el artículo 16.4c de dicho Real Decreto, debe ser el investigador quien obtenga el consentimiento informado del representante legal y, si procede, del menor o incapaz, antes de su inclusión en el estudio. Por tanto, será él quien firme, en la misma fecha en que sea otorgado, el documento de notificación al Ministerio Fiscal (ANEXO J de esta circular). Dicha documentación se dirigirá al Fiscal Jefe de la Audiencia Provincial donde tenga su domicilio el menor o incapaz (ANEXO K de esta circular), acompañando a una copia del consentimiento otorgado por el representante legal, y si procede, por una copia del consentimiento otorgado por el menor o por el incapaz.

En estos casos debe informarse al representante legal y, cuando proceda, también a los participantes, el hecho de que se va a notificar la participación en el ensayo al Ministerio Fiscal.

En todo caso se respetará lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE de 14 de diciembre de 1999.

## 25. INTERVENTION OF THE PUBLIC PROSECUTOR'S OFFICE WHEN THE SUBJECTS OF A CLINICAL TRIAL ARE MINOR OR INCAPACITATED

According to article 12, point 5 of Royal Decree 561/1993: "For minor or incapacitated subjects, written consent must always be given by their legal representative after the above mentioned information has been given and understood. When the subject conditions allow for it, and in any case when the minor is 12 years or older, he/she must also give consent to participate in the trial, after receiving all relevant information adapted to his/her level of understanding. Consent from the legal representative and the minor, if applicable, should be reported to the Public Prosecutor's Office before the trial is performed".

As stated in article 16.4c of the aforementioned Royal Decree, the investigator must obtain the informed consent from the legal representative and, where applicable, from the minor or incapacitated subject prior to his/her inclusion in the trial. Thus, the investigator must sign, on the same day that consent is granted, the notification form to the Public Prosecutor's Office (ANNEX J to this Circular). This documentation should be sent to the Director of Public Prosecution of the Provincial Court of Justice where the minor or incapacitated subject resides (ANNEX K to this Circular), accompanied by a copy of the consent granted by the legal representative and, where applicable, by a copy of the consent granted by the minor or incapacitated subject.

In these cases, the legal representative and, where applicable, the participating subjects should be informed that the Public Prosecutor Office will be notified of his/her participation in the clinical trial.

The provisions in Organic Act 15/1999 of Personal Data Protection (Official Diary of December 14th, 1999) must always be complied with.

Madrid, 23 de abril de 2002

Madrid, April 23rd, 2002

EL DIRECTOR  
Fernando García Alonso

The Director  
Fernando García Alonso







## Anexos

A.	Normativa de las CC.AA. y puntos de contacto	19
B.	Solicitud relacionada con un producto en fase de investigación clínica (PEI)	22
C.	Solicitud de ensayo clínico con medicamentos	25
D.	Compromiso del investigador	26
E.	Informe del Comité Ético	27
F.	Conformidad de la Dirección del Centro	28
G.	Hoja resumen del ensayo clínico	29
H.	Modificación del ensayo clínico autorizado con medicamentos	33
I.	Modificación de sospecha de reacción adversa	34
J.	Documento de notificación al Ministerio Fiscal	36
K.	Direcciones de las Audiencias Provinciales	36

## A. Anexo a normativa de las CC. AA. y puntos de contacto

### ■ Andalucía

Decreto 468/94 de fecha 13-12-1994 por el que se regula la acreditación y funcionamiento de los comités éticos de investigación clínica en Andalucía. **Entidad acreditadora:** Secretaría General de Calidad y Eficiencia; Servicio de Desarrollo Profesional e Investigación. **Responsable:** Antonio Velázquez Martínez. **Correo electrónico:** opfavm@csalud.junta-andalucia.es

### ■ Aragón

Orden 05-12-1995 del Departamento de Sanidad, Bienestar Social y Trabajo, por la que se regula el procedimiento de acreditación de los comités éticos de investigación clínica en la Comunidad Autónoma de Aragón. **Entidad acreditadora:** Departamento de Sanidad, Bienestar Social y Trabajo. **Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs:** Sección de Ordenación Farmacéutica. **Responsable:** Marta Doria Charro. **Dirección:** Diputación General de Aragón. Departamento de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Edificio Pignatelli. Pº. Mª. Agustín, 36. 50004 Zaragoza. **Teléfono:** 976 714321. **Fax:** 976 715086. **Correo Electrónico:** mdoria@aragob.es

### ■ Asturias

Resolución 28-11-1994 de la Consejería de Sanidad y Servicios Sociales, por la que se regula la acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica en el ámbito del Principado de Asturias. **Entidad acreditadora:** Consejería de Sanidad y Servicios Sociales.

### ■ Baleares

Decreto 132/2000 de fecha 15-09-2000 por el que se crea el Comité Ético de Investigación clínica de las Islas Baleares, de la Consejería de Sanidad y Bienestar Social. **Entidad acreditadora:** Consejería de Sanidad y Consumo. **Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs:** web de la CA de las Illes Balears <http://www.caib.es/saci.htm> **Correo electrónico del Servicio Balear de la Salud:** lgarido@serbasa.caib.es

### ■ Canarias

**Entidad acreditadora:** Dirección del Servicio Canario de Salud. C/ Pérez de Rozas, nº 5, 4ª planta. 38004 Santa Cruz de Tenerife. **Teléfono:** 922.475704/475819. **Fax:** 922.475751. **Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs:** Pedro Serrano Aguilar (Jefe del Servicio de Planificación y Evaluación). **Teléfono:** 922.475714/15. **Fax:** 922.475751. **Correo electrónico:** pserrano@gobiernodecanarias.org

### ■ Cantabria

**Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs:** Consejería de Sanidad Consumo y Servicios Sociales. Manuel Ortega Mendi, Jefe de Servicio de Planificación y Ordenación Sanitaria. C/ Marqués de la Hermida, 8 3ª planta. 39009 Santander. **Teléfono:** 942 208164. **Fax:** 942 207706

### ■ Castilla y León

Orden de 11-03-1994, sobre acreditación de los comités éticos de investigación clínica en la Comunidad de Castilla y León. **Entidad acreditadora:** Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad y Bienestar Social. **Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs:** Consejería de Sanidad y Bienestar Social. Avda. de Burgos, nº 5. 47071 Valladolid. **Teléfono:** 983 413697. **Fax:** 983 413745. **Correo electrónico:** Ordenacion.farmacéutica@csbs.jcyl.es

## ■ Castilla-La Mancha

Orden de 08-06-1994 de la Consejería de Sanidad, de acreditación de los Comités Éticos de investigación clínica. **Entidad acreditadora:** Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad. **Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs:** Dirección General de Salud Pública y Participación. Consejería de Sanidad. Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha. Avda. de Francia, 4. 45071 Toledo. **Persona de contacto:** Miguel Angel Maciá Martínez. Jefe de Sección de Farmacovigilancia. Servicio de Epidemiología. **Teléfono:** 925 267211. **Fax:** 925 267158. **Correo electrónico:** ve@jccm.es. **Página web de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha:** www.jccm.es

## ■ Cataluña

Orden de 26-10-1992 de acreditación de los Comités Éticos de investigación clínica. **Entidad acreditadora:** Departament de Sanitat i Seguretat Social. **Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs:** Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Dirección General de Recursos Sanitarios del Departament de Sanitat i Seguretat Social. C/ Gran Vía 587 3ª planta. 08007 Barcelona. **Fax:** 93482 45 27. **Personas de contacto:** Sr. Joan Serra Manetas (Subdirector). **Teléfono:** 934824422. **Correo electrónico:** jserra@ics.scs.es. Sr. Salvador Cassany Pou. **Teléfono:** 934824185. **Correo electrónico:** scassany@ics.scs.es. **Web:** http://www.gencat.es/sanitat

## ■ Extremadura

Orden de 05-05-1998 sobre acreditación de los Comités Éticos de investigación clínica en la Comunidad de Extremadura. DOE nº 56. 19.05.1998 **Entidad acreditadora:** Dirección Gral. de Planificación, Ordenación y Coordinación Sanitaria de la Consejería de Sanidad y Consumo.

**Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs:** Consejería de Sanidad y Consumo. Dirección General de Planificación, Ordenación y Coordinación Sanitaria. Servicio de Ordenación y Asistencia Farmacéutica. C/ Adriano, 4. 06800 Mérida. Servicio de Ordenación y Asistencia Farmacéutica. **Jefe de Servicio:** Antonio Gallego Torres. **Teléfono:** 924 004138. **Técnicos:** Estrella Durán. **Teléfono:** 924-004153

María José Higuero. **Teléfono:** 924-004151. **Fax:** 924 00 41 71

## ■ Galicia

Decreto 32/96 de fecha 25.01.1996 por el que se regula la realización de ensayos clínicos en la Comunidad Autónoma de Galicia. Orden 11-07-1996 de la Consellería de Sanidad y Servicios Sociales, por la que se crea el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia. **Entidad acreditadora:** Consellería de Sanidad y Servicios Sociales a propuesta de la Dirección Xeral do Servizo Galego de Saúde competente en atención especializada. **Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs:** Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia. División de Farmacia e Productos Sanitarios Servicio Galego de Saúde. Edificio Administrativo S. Lázaro, s/n. Santiago de Compostela. 15781 A Coruña. **Teléfono:** 981 546425. **Fax:** 981 541804. **Correo electrónico:** ceic@xunta.es. **Web:** www.sergas.es

## ■ Madrid

Decreto 39/94 de fecha 28-04-1994 de Consejo de Gobierno, por el que se regulan las competencias de la Comunidad de Madrid en materia de ensayos clínicos con medicamentos. **Entidad acreditadora:** Dirección General de Salud de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. **Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs:** Servicio de Regulación Sanitaria. C/ O'Donnell, 50. 1ª planta. 28009 Madrid. **Teléfono:** 91 5867133. **Fax:** 91 5867162. **Correo electrónico:** ensayos.clinicos@comadrid.es **Web:** http://www.comadrid.es/web\_ensayos\_clinicos/ceic

## ■ Murcia

Decreto 58/98 de fecha 08-10-1998 por el que se regulan los Comités Éticos de investigación clínica en la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia. **Entidad acreditadora:** Consejería de Sanidad y Consumo. **Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs:** Dirección General de Planificación y Ordenación Sanitaria. Servicio de Farmacia y Productos Sanitarios. Técnico Responsable: Isabel Alarcón. C/ Ronda de Levante, 11. 30008 Murcia. **Teléfono:** 968 362658-368933. **Fax:** 968 201614-365107. **Correo electrónico:** Isabel.Alarcón@carm.es



## ■ Navarra

Decreto Foral 308/1993 de 4 de octubre que crea el Comité Ético de investigación clínica en la Comunidad Foral de Navarra. Decreto Foral 252/1996 de 24 de junio por el que se modifica la composición del Comité Ético de investigación clínica de la Comunidad Foral de Navarra. **Entidad acreditadora:** Departamento de Salud. **Contacto en la Comunidad Autónoma:**

**1. En la entidad acreditadora.** Servicio de Asistencia Sanitaria. Sección de Inspección de Centros y Actividades Sanitarias. Actividades Sanitarias. **Responsable:** Eugenio Izu Bellosio. C/ Amaya, 2 A. **Teléfono:** 948 423509. **Fax:** 948 421444. **Correo electrónico:** eizubell@cfnavarra

**2. En el Comité Ético de Investigación Clínica en Navarra.** Centro de Investigación Biomédica. Recinto Hospital de Navarra. C/ Irunlarrea, 3. 31008 Pamplona. **Teléfono:** 948 422186. **Fax:** 948 422200. **Secretaría del Comité:** Olga Díaz de Rada Parda. **Correo electrónico:** seccion.investigacion@cfnavarra.es **Web:** <http://www.cfnavarra.es/salud/docencia.investigacion>

## ■ País Vasco

Orden de 28-09-1994 del Consejero de Sanidad, de acreditación de los Comités Éticos de investigación clínica en la Comunidad Autónoma del País Vasco. **Entidad acreditadora:** Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco. **Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs:** Dirección de Ordenación Sanitaria. **Responsable:** D. Vicente Jasa Ardanaz. C/ Donostia-San Sebastián, 1. 01010 Vitoria-Gasteiz. **Teléfono:** 945 019231. **Fax:** 945 019280. **Correo electrónico:** acredi-san@ej-gv.es

## ■ La Rioja

Decreto 10/1995 de 2 de marzo por el que se crea el Comité Ético de Investigación Clínica de La Rioja. **Entidad acreditadora:** Consejería de Salud, Consumo y Bienestar Social. **Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs:** D. Ignacio Torroba Terroba. Jefe de Servicio de Farmacia del Hospital de La Rioja. **Teléfono:** 941 291442. **Fax:** 941 291187.

## ■ Comunidad Valenciana

Orden 94/5127 de 6 de julio de 1994 de la Conselleria de Sanidad y Consumo de la Comunidad Valenciana por la que se regulan las competencias de la Comunidad Valenciana en materia de ensayos clínicos con medicamentos. Circular 1/1999 de 25 de mayo sobre regulación de los procedimientos de funcionamiento de los Comités Éticos de investigación clínica de la Comunidad Valenciana. **Entidad acreditadora en esta norma:** Conselleria de Sanidad y Consumo.

**Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs:** José F. Horga. Responsable del Programa de Ensayos clínicos de la Comunidad Valenciana. Unidad de Farmacología Clínica. Hospital General Universitario de Alicante. C/ Maestro Alonso, 109. 03010 Alicante. **Teléfono:** 96 593 8226 y 96 593 7825. **Fax:** 96 593 8226. **Correo electrónico:** horga\_jos@gva.es

## B. Solicitud relacionada con un producto en fase de investigación clínica (PEI)

Don/Doña .....  
(nombre y apellidos del solicitante)<sup>1</sup>

en calidad de .....  
(relación con el promotor)

EXPONE:

Que desea promover la realización de ensayos clínicos en España con el producto .....  
.....  
(DOE o en su defecto DCI, nombre propuesto, etc.)

en la indicación<sup>2</sup> .....  
.....

utilizando las siguientes vías de administración<sup>2</sup> .....  
.....

Que se compromete a que el plan de investigación se realice tal y como se ha planteado en la documentación que se adjunta, siguiendo en todo caso la normativa legal aplicable para los ensayos clínicos en España y que asume la veracidad de los datos incluidos en la documentación presentada.

Por lo expuesto,

SOLICITA (marcar una sola opción):

- ☐ Autorización de la calificación de PEI
- ☐ Renovación del PEI N° .....
- ☐ Actualización de la documentación del PEI N° .....
- ☐ Modificación del PEI N° .....
- ☐ Anulación del PEI N° .....

Para lo cual adjunta la siguiente documentación:

.....  
.....  
.....

### 1. EXPEDIENTE:

- ☐ Resumen
- ☐ Documentación química, farmacéutica y biológica
- ☐ Documentación toxicológica y farmacológica
- ☐ Documentación clínica

### 2. PLAN DE INVESTIGACION CLINICA:

- ☐ Descripción global del plan de investigación
- ☐ Resumen de los ensayos a realizar en España
- ☐ Resultados del plan de investigación realizado<sup>3</sup>

### 3. SE PRESENTA SIMULTANEAMENTE SOLICITUD DE AUTORIZACION DE ENSAYO CLINICO:

- ☐ SI N° de ensayos .....
- ☐ NO

<sup>1</sup> Cuando la solicitud no está firmada por el promotor sino por un representante del mismo, se deberá aportar el documento que acredite el nombramiento de representante firmado por el promotor.

<sup>2</sup> En caso de modificación de PEI, indicar únicamente las nuevas indicaciones y/o vías de administración que se solicitan

<sup>3</sup> En caso de renovación de PEI





Y cumplimenta los siguientes datos:

**1.1** Identificación del promotor

Nombre .....  
Dirección .....  
Teléfono ..... Fax .....  
e-mail .....

**1.2** Identificación del co-promotor (cuando exista)

Nombre .....  
Dirección .....  
Teléfono ..... Fax .....  
e-mail .....

**1.3** Dirección a la que debe ir dirigida la documentación oficial

.....  
.....  
.....

Persona de contacto .....  
Teléfono ..... Fax .....  
e-mail .....

**1.4** Código de laboratorio de la Agencia Española del Medicamento, si lo tiene .....  
.....  
.....

**1.5** Nombre, dirección, teléfono, telefax, correo electrónico del representante legalmente autorizado en España (cuando proceda) ..  
.....  
.....  
.....  
.....

**2** ¿Su compañía ha presentado en la Agencia Española del Medicamento alguna otra documentación relacionada con el medicamento al que se refiere esta solicitud?

- ☐ SI  
☐ NO

En caso de respuesta afirmativa, identifique la documentación (PEI, Registro, Ensayo Clínico), la situación en que se encuentran (Autorizado, Denegado, en trámite, anulado, terminado, etc.) y la fecha a la que se refieren.

PEI/Reg/Ensayo	Nº de la AEM o Código	Situación y fecha

3.1 Nombre del medicamento (nombre comercial o equivalente): .....

3.2 DOE o en su defecto DCI o nombre propuesto para cada principio activo: .....

3.3 Otros nombres disponibles (Código del fabricante, sinónimos, etc.) para cada principio activo: .....

3.4 Forma farmacéutica (término estándar de Farmacopea Europea) .....

3.5 Composición cualitativa y cuantitativa: .....

3.6 Tipo de producto:

Químico ☐

Biológico ☐

Biotecnológico ☐

Radiofármaco

Si ☐

No ☐

Terapia Génica

Si ☐

No ☐

Contiene un organismo genéticamente modificado

Si ☐

No ☐

Terapia Celular

Si ☐

No ☐

4 Indicación(es) que se investigarán y vías de administración propuestas  
.....  
.....

5 Rango de dosificación y duración máxima del tratamiento  
.....

6 Tipo de envase, caducidad y condiciones de almacenamiento  
.....

7 Fabricante(s) del principio activo:  
  
Nombre: .....  
Lugares de fabricación: .....

8 Fabricante(s) del producto terminado:  
  
Nombre: .....  
Lugares de fabricación: .....

9 Importador(es):  
.....  
.....

Firmado

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_  
ILMO/A. SR/A. DIRECTOR/A DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO

## C. Solicitud de ensayo clínico con medicamentos

Don/Doña .....  
(nombre y apellidos del solicitante)<sup>1</sup>

en calidad de .....  
(relación con el promotor)

EXPONE:

Que desea llevar a cabo el estudio .....  
(título, código de protocolo y fecha de la versión)

Que el ensayo clínico será realizado en el Servicio de .....  
del Hospital/Centro .....  
por .....  
(nombre y apellidos)

que trabaja en el Área (Servicio) .....  
como investigador principal.

Que el estudio se realizará tal y como se ha planteado respetando la normativa legal aplicable para los ensayos clínicos que se realicen en España y siguiendo las normas éticas internacionalmente aceptadas (Helsinki/Tokio y otras)

Por lo expuesto

SOLICITA:

Le sea autorizada la realización de este ensayo cuyas características son las que se indican en la hoja resumen del ensayo y en el protocolo y que a tenor de los medicamentos que se investigan son:

- ☐ Primer ensayo clínico con un PEI
- ☐ Ensayo clínico posterior al primero autorizado con un PEI (indicar número de PEI)
- ☐ Primer ensayo clínico referente a una modificación de PEI en trámite (indicar número de PEI)
- ☐ Ensayo clínico con una especialidad farmacéutica en una nueva indicación (respecto a las autorizadas en la Ficha Técnica)
- ☐ Ensayo clínico con una especialidad farmacéutica en nuevas condiciones de uso (nuevas poblaciones, nuevas pautas posológicas, nuevas vías de administración, etc.)
- ☐ Ensayo clínico con una especialidad farmacéutica en las condiciones de uso autorizadas.
- ☐ Ensayo de bioequivalencia con genéricos.
- ☐ Otros (especificar): .....

para lo cual se adjunta la siguiente documentación:

- ☐ Protocolo (según anexo 1 del Real Decreto 561/93).
- ☐ Compromiso del investigador
- ☐ Informe del CEIC sobre la realización del ensayo
- ☐ Conformidad del Director del Centro
- ☐ Hoja resumen del ensayo
- ☐ Comprobante del pago de tasas

Firmado

El promotor: Don/Doña .....

El investigador principal: Don/Doña .....

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

ILMO/A. SR/A. DIRECTOR/A DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO

<sup>1</sup> Cuando la solicitud no está firmada por el promotor sino por un representante del mismo, se deberá aportar el documento que acredite el nombramiento de representante firmado por el promotor.

## D. Compromiso del investigador

Don/Doña .....  
.....

Hace constar:

Que conoce y acepta participar como investigador principal en el ensayo clínico titulado .....

Código de protocolo y fecha de la versión .....

Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica y por la Agencia Española del Medicamento.

Que respetará las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.

Que dicho ensayo se llevará a cabo contando con la colaboración de .....  
.....  
..... como investigadores colaboradores.

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Firmado

Don/Doña .....

Investigador principal .....

Firmado

Firmas de los investigadores colaboradores (cuando proceda)

Don/Doña .....

## E. Informe del Comité Ético de Investigación Clínica

Don/Doña .....  
Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica de .....  
.....

### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor .....  
para que se realice el ensayo clínico titulado .....

.....  
código de protocolo y fecha de la versión .....  
con los medicamentos .....

y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados el procedimiento para obtener el consentimiento informado, y el modo de reclutamiento previsto, así como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho ensayo clínico sea realizado en el Centro

.....  
por .....  
..... como investigador principal.

Lo que firmo en \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Firmado

Don/Doña .....



## F. Conformidad de la Dirección del Centro

Don/Doña .....

Director del Hospital/Centro .....

..... y vista la autorización del Comité Etico de Investigación Clínica,

### CERTIFICA

Que conoce la propuesta realizada por el promotor .....

para que sea realizado en este Centro el ensayo clínico, titulado .....

.....

código de protocolo y versión .....

con los medicamentos .....

y que será realizado por .....

..... como investigador principal.

Que está de acuerdo con el contrato firmado entre el Centro y el promotor en el que se especifican todos los aspectos económicos de este ensayo clínico.

Que acepta la realización de dicho ensayo clínico en este Centro.

Lo que firma en \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Firmado

Don/Doña .....

## G. Hoja resumen del ensayo clínico

## Identificación del ensayo

Título:

--

Código:

[illegible]

(asignado libremente por el solicitante, p.ej. ITH/234-7568-ES)

Fecha versión:

(dd/mm/aaaa)

		$\diagup$			$\diagup$				
--	--	-----------	--	--	-----------	--	--	--	--

## Identificación del promotor

Nombre:

--

Domicilio social:

--

Fax:

[illegible]

Teléfono:

[illegible]

e-mail:

\_\_\_\_\_

Tipo de promotor:

- ☐ Compañía farmacéutica  
☐ Sociedad científica  
☐ Investigador particular  
☐ Otros:

### En caso de que exista un representante

Nombre del Representante:

--

Domicilio social:

\_\_\_\_\_

Fax:

[illegible]

Teléfono:

[illegible]

e-mail:

**En caso de que exista una segunda entidad a efectos de notificaciones** (p. ej. una CRO)

Nombre de la persona o entidad responsable a efectos de notificaciones:

--

Domicilio social:

--

Fax:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Teléfono:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

e-mail:

--

**En caso de que exista un copromotor:**

Nombre del co-promotor:

--

Domicilio social:

--

Fax:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Teléfono:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

e-mail:

--

**Importador de los medicamentos para el ensayo**

Nombre:

--

Domicilio social:

--

**Centro del que se adjunta la documentación necesaria para iniciar el ensayo**

(debe haber al menos uno con la solicitud)

Nombre del centro en que se realiza el Ensayo Clínico:

Provincia en la que se encuentra el Centro:

Comité Ético de Investigación Clínica:

Nombre del investigador y area de trabajo (Servicio):


Tipo de centro: ☐ Hospital  
☐ Centro de Atención Primaria  
☐ Centro de Fase I  
☐ Otros:

#### Identificación del medicamento/s en investigación

Nombre comercial o equivalente

DOE o en su defecto DCI, o nombre propuesto para cada principio activo

Otros nombres disponibles (ej. código de laboratorio, sinónimos, etc.) para cada principio activo

Grupo terapéutico (clasificación ATC):

Forma Farmacéutica:

Laboratorio fabricante:

Tipo de producto

- ☐ Entidad Química  
☐ Entidad Biológica  
☐ Entidad Biotecnológica (Anexo A Reglamento CEE 2309/93)

Radiofármaco

- ☐ Si  
☐ No

Terapia Génica

- ☐ Si  
☐ No

Contiene algún organismo modificado genéticamente

- ☐ Si  
☐ No

Terapia Celular

- ☐ Si  
☐ No

(indicar estos datos para cada uno de los medicamentos en investigación)

#### Descripción del ensayo

Duración prevista del Ensayo clínico (en meses):

Fase del Ensayo Clínico:

- ☐ Fase I  
☐ Fase II  
☐ Fase III  
☐ Fase IV.I  
☐ Fase IV.II  
☐ Fase IV.III  
☐ Fase IV.IV

Todos los ensayos clínicos en los que los medicamentos en investigación están autorizados en España al solicitar la autorización del ensayo corresponden a alguna fase IV.

Tipo de ensayo:

- ☐ Unicéntrico
- ☐ Multicéntrico Nacional
- ☐ Multicéntrico Internacional

Objetivo Principal del EC: (marcar 2 como máximo)

- ☐ Eficacia
- ☐ Farmacocinética/Farmacodinamia
- ☐ Bioequivalencia
- ☐ Búsqueda de dosis
- ☐ Seguridad
- ☐ Farmacoeconomía

Indicación

- ☐ Terapéutica (especificar)
- ☐ Profiláctica (especificar)
- ☐ Diagnóstico (especificar)
- ☐ Sin interés terapéutico

Edad de los participantes:

- ☐ Niños
- ☐ Adultos
- ☐ Ancianos

Sexo de los participantes:

- ☐ Hombres
- ☐ Mujeres

Tamaño de la muestra (nº total de sujetos del ensayo):

Diseño del Ensayo clínico:

- ☐ Paralelo
- ☐ Cruzado
- ☐ No controlado
- ☐ Otros (especificar):

Tipo de Control:

- ☐ Placebo
- ☐ Tratamiento de Referencia (especificar principio activo):
- ☐ Sin tratamiento
- ☐ Otros:

Control del Sesgo de Observación:

- ☐ Simple Ciego
- ☐ Doble Ciego
- ☐ No Ciego
- ☐ Evaluación ciega por terceros

Variable Principal de evaluación:

## H. Modificación de ensayo clínico autorizado con medicamentos

Don/Doña .....  
(nombre y apellidos del solicitante)<sup>1</sup>

en calidad de .....  
(relación con el promotor)

EXPONE:

Que desea llevar a cabo la modificación identificada como .....  
del ensayo clínico titulado .....

nº de protocolo de la AEM .....

Dicha modificación consiste en .....  
.....  
.....

y tiene como justificación que .....  
.....  
.....

SOLICITA:

Acepte *la notificación/le sea concedida la autorización*<sup>2</sup> de la modificación anteriormente mencionada, para lo cual adjunta la siguiente documentación:

- ☐ Resumen del protocolo identificando los cambios realizados en la versión autorizada
- ☐ Aprobación por el CEIC<sup>3</sup>
- ☐ Hoja resumen modificada (cuando cambien datos respecto a la original)

Fecha y firma del promotor

Fecha y firma del investigador Principal

ILMO/A SR/A DIRECTOR/A DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO

1. Cuando la solicitud no está firmada por el promotor sino por un representante del mismo, se deberá aportar el documento que acredite el nombramiento de representante firmado por el promotor

2. Indíquese lo que proceda

3. En caso de modificación relevante



## I. Notificación de sospecha de reacción adversa

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA PARA MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN	CÓDIGO DE PROTOCOLO (Promotor)	Nº NOTIFICACIÓN (Promotor)
	PACIENTE Nº	Nº NOTIFICACIÓN

### I. INFORMACIÓN SOBRE LA REACCIÓN ADVERSA

1a. PAÍS	2. FECHA DE NACIMIENTO DÍA MES AÑO	2a. EDAD	3. SEXO <input type="checkbox"/> HOMBRE <input type="checkbox"/> MUJER	3a. PESO	3b. TALLA	4-6. FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN DÍA MES AÑO
7. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA (Incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio y la fecha de finalización, si procede).						8-13b. CRITERIOS DE GRAVEDAD DESENLACE <input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO <input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO <input type="checkbox"/> HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> PROLONGACIÓN HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA <input type="checkbox"/> RA CLINICAMENTE RELEVANTE <input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DE LA REACCIÓN ADVERSA <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN

### II. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

14. MEDICAMENTO SOSPECHOSO	15. DOSIS DIARIA	16. VÍA	17. ENFERMEDAD EN ESTUDIO	18. FECHAS DE INICIO FINAL	19. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
20. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		20a. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL REDUCIR LA DOSIS? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		20b. ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE	

### III. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLÍNICA

22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (Márquese con un asterisco el/los medicamentos sospechosos)	22a. DOSIS DIARIA	22b. VIA	22c. FECHAS DE INICIO FINAL	22d. MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN

23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (ej. diagnósticos, alergias, embarazos, etc)

### IV. INFORMACIÓN SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR

24. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL PROMOTOR		24b. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL INVESTIGADOR
24c. CÓDIGO DE LABORATORIO (N. AEM)	25a. TIPO DE INFORME <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO	24c. TÉCNICO DEL PROMOTOR QUE INFORMA NOMBRE: TELÉFONO: FIRMA:
24e. FECHA DEL INFORME	24f. FECHA DE ENTRADA AEM	25b. SE ADJUNTA INFORME COMPLEMENTARIO

## INSTRUCCIONES GENERALES

1. Este formulario se utilizará solamente para comunicar las sospechas de reacciones adversas (RA) graves e inesperadas que ocurran con medicamentos en investigación. Se considera medicamento en investigación tanto el producto específicamente investigado como el control.
2. Las sospechas de reacciones adversas mortales o que entrañen riesgo vital (aquellas que de no haber mediado una intervención terapéutica inmediata hubieran supuesto la muerte del paciente) se comunicarán en el plazo máximo de 7 días naturales; si no se dispusiera de toda la información, ésta podrá completarse en el plazo adicional de 8 días. Las demás sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas se comunicarán en el plazo máximo de 15 días.
3. Cuando el espacio disponible sea insuficiente, se añadirá una hoja de información adicional, correctamente identificada con el nombre del promotor y el número asignado a la notificación. En esta información adicional podrá hacerse constar la evaluación de la causalidad realizada por el técnico que informa.

## INSTRUCCIONES ESPECÍFICAS

- Ø. El código de protocolo es el asignado por el promotor para identificar el ensayo. El número de notificación del promotor es el que éste utiliza para su archivo. Cuando se trate de información de seguimiento se utilizará el mismo número o bien, si se modifica, se indicará el número de la notificación inicial. Se dejará sin rellenar el espacio "Nº de notificación" que aparece sombreado.
2. La edad se pondrá en años, meses, semanas o días según convenga, pero siempre indicándolo. Si no se conoce con precisión la edad debe referirse, al menos, el grupo de edad al que pertenece (p. ej.: lactante, niño, adolescente, adulto, anciano).
7. Se describirá la reacción adversa en forma completa, indicando la fecha de finalización de la misma e incluyendo los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de laboratorio que se consideren de interés. A esta notificación podrán acompañarse cuantos informes se estimen convenientes para la adecuada interpretación del cuadro clínico sospechoso de ser una reacción adversa.
- 8-13. Las categorías no son mutuamente excluyentes. La asistencia en un Servicio de Urgencias de un Hospital inferior a 24 horas, no se considerará hospitalización.
14. Los medicamentos en investigación se identificarán a ser posible por su nombre genérico (DOE o DCI), indicando cuando esté disponible el nombre comercial, o en su defecto, por el nombre propuesto o código de laboratorio para el producto.
15. En caso de que la administración no sea diaria se intentará describirla con alguna de las siguientes posibilidades: cíclica, semanal, mensual, anual o número de veces que se ha utilizado (poniendo en este caso la dosis de cada toma, no la total).
17. Se hará constar el proceso patológico del paciente al que va destinado el producto en investigación, o bien "voluntario sano" en caso de tratarse de tal.
19. Se hará constar la duración del tratamiento hasta el inicio de la reacción adversa.
22. Se indicará explícitamente si no se han tomado fármacos concomitantes. En el caso de considerar sospechoso alguno o algunos de los fármacos concomitantes se marcarán con un asterisco (p.ej.: \* AMOXICILINA). Se excluirán los medicamentos utilizados para tratar la reacción adversa.

## J. Documento de notificación al Ministerio Fiscal

En cumplimiento de lo establecido en el artículo 12, apartado 5 del Real Decreto 561/1993, de 16 de abril (B.O.E. 13.5.93), por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos:

*“En los casos de sujetos menores de edad e incapaces, el consentimiento lo otorgará siempre por escrito su representante legal (anexo 6 apartado 4), tras haber recibido y comprendido la información mencionada. Cuando las condiciones del sujeto lo permitan y, en todo caso, cuando el menor tenga 12 o más años, deberá prestar además su consentimiento (anexo 6 apartado 2) para participar en el ensayo, después de haberle dado toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento. El consentimiento del representante legal y del menor, en su caso, **será puesto en conocimiento del Ministerio Fiscal previamente a la realización del ensayo.**”*

Le informamos que en (Hospital o Centro) .....  
se está realizando el ensayo clínico N° de protocolo .....  
autorizado por la Agencia Española del Medicamento, en el cual se ha incluido a D. ....  
menor de edad o incapaz, y remitimos a ese Ministerio Fiscal copia de los siguientes documentos:

- ☐ Consentimiento otorgado por el representante legal del menor o incapaz (anexo 6 apartado 4 del Real Decreto 561/1993).
- ☐ Consentimiento otorgado por el menor de edad cuando tenga 12 o más años (anexo 6 apartado 2).
- ☐ Consentimiento otorgado por el incapaz o por el menor de 12 años en caso de que su capacidad de entendimiento lo permita (anexo 6 apartado 2).

Fecha

Firma del investigador D/Dña

ILMO. SR. FISCAL-JEFE DE LA AUDIENCIA PROVINCIAL DE .....

## K. Direcciones de las Audiencias Provinciales

**La documentación se remitirá a:**

Ilmo. Sr. Fiscal Jefe .....  
Audiencia Provincial de .....  
(la provincia que corresponda)

**En las siguientes provincias se añadirá además la dirección concreta como sigue:**

C/ Ferraz, 41  
28008 Madrid

Pau Claris 158-160  
08071 Barcelona

Prado de San Sebastián, s/n  
41071 Sevilla

Pza. de Alfonso el Magnánimo, glorieta  
Palacio de Justicia  
46071 Valencia

Coso, 1  
50071 Zaragoza





# Farmaindustria

Serrano, 116  
28006 Madrid  
T. +34 91 515 93 50  
F. +34 91 563 73 80  
[www.farmaindustria.es](http://www.farmaindustria.es)