

## II

(Comunicaciones)

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

## COMISIÓN EUROPEA

**Comunicación de la Comisión — Directrices detalladas acerca de la elaboración, verificación y presentación de informes sobre reacciones o acontecimientos adversos en ensayos clínicos de medicamentos humanos («CT-3»)**

(2011/C 172/01)

**1. INTRODUCCIÓN****1.1. Base jurídica**

1. Las presentes Directrices detalladas se basan en el artículo 18 de la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano <sup>(1)</sup>, que establece lo siguiente:

«La Comisión, tras consultar a la Agencia, los Estados miembros y las partes interesadas, establecerá y publicará unas directrices detalladas sobre la elaboración, verificación y presentación de los informes relativos a la comunicación de acontecimientos o reacciones adversos, así como los procedimientos de descodificación relativos a las reacciones adversas graves inesperadas.»

2. De conformidad con el artículo 3, apartado 1, de la Directiva 2001/20/CE, todas las disposiciones nacionales relativas a la protección de los sujetos de ensayos clínicos deben ser conformes con los procedimientos y plazos previstos por dicha Directiva, lo que comprende los procedimientos y plazos previstos para la elaboración, verificación y presentación de los informes sobre las reacciones adversas que surjan en los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. El presente documento establece directrices al respecto.
3. Las autoridades nacionales competentes y los Comités Éticos de los Estados miembros de la Unión Europea y de los Estados del Espacio Económico Europeo (EEE) <sup>(2)</sup>,

los promotores e investigadores, así como las personas a las que se hayan delegado tareas y funciones relacionadas con la notificación de seguridad deben tener en cuenta estas directrices para aplicar la Directiva 2001/20/CE.

**1.2. Ámbito de aplicación**

4. Estas Directrices detalladas se refieren a la elaboración, verificación y presentación de los informes relativos a la comunicación de reacciones o acontecimientos adversos en ensayos clínicos de medicamentos humanos que recaen en el ámbito de la Directiva 2001/20/CE, es decir, ensayos clínicos conforme a la definición de dicha Directiva que se lleven a cabo en al menos un Estado miembro de la UE.
5. Para mayor información sobre el ámbito de la Directiva 2001/20/CE, consúltese el apartado 1.2 de las Directrices detalladas sobre la presentación a las autoridades competentes de la solicitud de autorización de un ensayo clínico de un medicamento para uso humano, la notificación de modificaciones relevantes y la comunicación de finalización del ensayo <sup>(3)</sup> (en adelante, «Directrices detalladas «CT-1»»).

**1.3. Definiciones**

6. Las definiciones que recoge la Directiva 2001/20/CE, sus normas de desarrollo y los correspondientes documentos orientativos en su versión actual, elaborados por la Comisión, se aplican también a las presentes Directrices detalladas.
7. En los apartados respectivos de estas Directrices detalladas, se abordan los conceptos de «acontecimiento adverso», «reacción adversa», «sospecha de reacción adversa», y al carácter «inesperado» o «grave» de acontecimientos o reacciones.

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

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

<sup>(3)</sup> DO C 82 de 30.3.2010, p. 1.

8. A efectos de estas Directrices detalladas, un «Estado miembro afectado» es el Estado miembro cuyas autoridades nacionales competentes han autorizado el ensayo clínico, que debe contar asimismo con el visto bueno del Comité Ético.

#### 1.4. Relación con otros documentos orientativos

9. Estas Directrices detalladas deben leerse especialmente en relación con:

- las Directrices detalladas «CT-1», y
- el documento de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) titulado Instrucciones sobre gestión de datos de seguridad clínica: definición y normas aplicables a la notificación de urgencia <sup>(4)</sup> —en adelante, «Instrucciones ICH E2A»—.

10. Cuando se considera conveniente, estas Directrices detalladas reproducen el contenido de los citados documentos orientativos para facilitar la aplicación de las normas sobre la notificación de seguridad.

#### 2. RELACIÓN CON LAS NORMAS DE FARMACOVIGILANCIA

11. Las normas de farmacovigilancia establecidas en la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano <sup>(5)</sup> y en el Reglamento (CE) n° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos <sup>(6)</sup> no se aplican a los medicamentos en investigación (MI) <sup>(7)</sup> ni a los medicamentos no investigados (MNI) <sup>(8)</sup>.

12. Por consiguiente, se considerará que:

- La notificación de seguridad se enmarca o bien en la Directiva 2001/20/CE o en las disposiciones sobre farmacovigilancia de la Directiva 2001/83/CE y del Reglamento (CE) n° 726/2004. Las reacciones adversas no pueden notificarse con arreglo a ambos regímenes, es decir la Directiva 2001/20/CE, por un lado, y el Reglamento (CE) n° 726/2004 y la Directiva 2001/83/CE, por otro.

<sup>(4)</sup> Note for guidance on clinical safety data management: Definition and standards for expedited reporting, CPMP/ICH/377/95 (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/037795en.pdf>).

<sup>(5)</sup> DO L 311 de 28.11.2001, p. 67.

<sup>(6)</sup> DO L 136 de 30.4.2004, p. 1.

<sup>(7)</sup> En relación con estos términos, véase el documento titulado Orientaciones sobre medicamentos en investigación y medicamentos no investigados [Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and Non-Investigational Medicinal Products (NIMPs)] ([http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(8)</sup> Artículo 3, apartado 3, de la Directiva 2001/83/CE; véase también el artículo 107, apartado 1, párrafo tercero, de la Directiva 2001/83/CE, modificado en último lugar por la Directiva 2010/84/UE, de 15 de diciembre de 2010.

— En caso de producirse una reacción adversa a un medicamento en investigación o a un medicamento no investigado en un ensayo clínico, esta debe notificarse o ser objeto de seguimiento conforme a lo dispuesto en la Directiva 2001/20/CE. Deben cumplirse las presentes Directrices para aplicar dicha Directiva.

13. Por tanto, es la Directiva 2001/20/CE la que determina las responsabilidades de promotores e investigadores en lo que respecta a las notificaciones de seguridad.

#### 3. RESPONSABILIDADES DE PROMOTORES E INVESTIGADORES RESPECTO A LAS NOTIFICACIONES DE CONTROL Y DE SEGURIDAD

14. Las responsabilidades del investigador comprenden lo siguiente:

- la notificación al promotor de acontecimientos adversos graves (véase el apartado 4), y
- la notificación al promotor de determinados acontecimientos adversos no graves o de resultados de laboratorio anómalos (véase el apartado 5).

15. Las responsabilidades del promotor comprenden lo siguiente:

- el registro de acontecimientos adversos (véase el apartado 6);
- la notificación a la autoridad nacional competente y al Comité Ético (véase el punto 80) de cualquier sospecha de reacciones adversas graves inesperadas (en adelante, «sospecha de RAGI»), ya sea directamente o a través del Módulo de Ensayos Clínicos de la red Eudragilance (véase el apartado 7.4);
- la notificación a los investigadores (véase el apartado 7.10), y
- el informe anual de seguridad destinado a la autoridad nacional competente y al Comité Ético (véase el apartado 8).

16. El promotor debe sopesar incesantemente los riesgos y beneficios anticipados del ensayo clínico <sup>(9)</sup>, lo que incluye una evaluación de seguridad continua del medicamento en investigación.

17. El promotor debe organizar sistemas y procedimientos de funcionamiento normalizados para velar por el cumplimiento de las normas de calidad necesarias en cualquier fase de documentación del caso: recopilación, validación, evaluación, archivo, notificación o seguimiento de los datos.

<sup>(9)</sup> Apartado 2.2 de las Instrucciones sobre buenas prácticas clínicas (Note for guidance on good clinical practice) —en adelante, «Instrucciones ICH E6»—.

18. En lo referente a los ensayos clínicos de medicamentos en investigación con terapias avanzadas, las Directrices detalladas sobre buenas prácticas clínicas específicas para los medicamentos con terapias avanzadas <sup>(10)</sup> recogen orientaciones concretas.
19. La delegación de tareas no exime al promotor o al investigador de su responsabilidad en última instancia en la realización del ensayo clínico, de conformidad con la legislación aplicable.

#### 4. NOTIFICACIÓN AL PROMOTOR DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES POR PARTE DEL INVESTIGADOR

##### 4.1. Base jurídica y objeto

20. El artículo 16, apartado 1, de la Directiva 2001/20/CE establece lo siguiente:

«El investigador comunicará inmediatamente al promotor todos los acontecimientos adversos graves, salvo cuando se trate de los señalados en el Protocolo o en el manual del investigador como acontecimientos que no requieren comunicación inmediata. La comunicación inmediata irá seguida de comunicaciones escritas pormenorizadas. En las comunicaciones inmediatas y en las posteriores se identificará a los sujetos del ensayo mediante un número de código.»

21. El objeto de esta obligación es garantizar que el promotor dispone de la información necesaria para sopesar en cualquier momento los riesgos y beneficios del ensayo clínico, conforme a lo dispuesto en el artículo 3, apartado 2, letra a), de la Directiva 2001/20/CE.

##### 4.2. Acontecimientos adversos graves

###### 4.2.1. Acontecimiento adverso

22. En el artículo 2, letra m), de la Directiva 2001/20/CE se define un «acontecimiento adverso» como sigue:

«Cualquier incidencia perjudicial en un paciente o sujeto de una investigación clínica tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento.»

23. Por tanto, un acontecimiento adverso puede ser cualquier signo (por ejemplo, un resultado de laboratorio anómalo), síntoma o enfermedad, de carácter negativo e impensado, que se relacione temporalmente con la utilización de un medicamento, independientemente de que se considere vinculado al medicamento <sup>(11)</sup>.

###### 4.2.2. Acontecimiento adverso grave

24. En el artículo 2, letra o), de la Directiva 2001/20/CE se define un «acontecimiento adverso grave» como sigue:

«Cualquier acontecimiento adverso o reacción adversa que, a cualquier dosis, produzca la muerte, amenace la vida del sujeto, haga necesaria la hospitalización o la prolongación de esta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o dé lugar a una anomalía o malformación congénita.»

25. Estas características o consecuencias deben tenerse en cuenta en el momento en que tiene lugar el acontecimiento. Por ejemplo, un acontecimiento que haya puesto en peligro la vida se refiere a un acontecimiento que pusiera en peligro mortal al sujeto del ensayo en el momento de producirse; no se refiere a un acontecimiento que pudiera haber causado hipotéticamente la muerte de haber sido más grave.
26. Algunos acontecimientos médicos pueden poner en peligro al sujeto o requerir una intervención para prevenir una de las características o consecuencias que se acaban de citar. Estos acontecimientos «importantes» también deben considerarse «graves» de acuerdo con la definición.
27. Deben aplicarse consideraciones médicas y científicas a la hora de decidir si un acontecimiento es «grave» conforme a estos criterios <sup>(12)</sup>.

##### 4.3. Plazos

28. El investigador debe notificar inmediatamente al promotor cualquier acontecimiento adverso grave a excepción de los que se hayan determinado en el Protocolo o en el manual del investigador como acontecimientos no sujetos a una notificación inmediata <sup>(13)</sup>.

###### 4.3.1. Notificación inmediata e informe de seguimiento

29. La notificación inmediata debe permitir que el promotor tome las medidas adecuadas para afrontar los nuevos riesgos que puedan presentarse en un ensayo clínico. Por tanto, el investigador debe comunicar el acontecimiento adverso grave a la mayor brevedad, en cualquier caso, en un plazo inferior a las veinticuatro horas siguientes a tener constancia de dicho acontecimiento.

30. Con el informe de seguimiento, el promotor debe determinar si el acontecimiento adverso grave requiere que vuelvan a sopesarse los riesgos y los beneficios del ensayo clínico y si el informe inicial no recogía la información pertinente o no se disponía entonces de dicha información.

###### 4.3.2. Notificación no inmediata

31. En los casos en los que no se precise una notificación inmediata (véase el apartado 4.3), el investigador informará de lo acontecido en un plazo adecuado, teniendo en cuenta las particularidades del ensayo y del acontecimiento adverso grave, así como posibles indicaciones en el Protocolo o en el manual del investigador <sup>(14)</sup>.

<sup>(10)</sup> Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products, EudraLex, volumen 10.

<sup>(11)</sup> Apartado 2.A.1 de las Instrucciones ICH E2A.

<sup>(12)</sup> En el apartado 2.B de las Instrucciones ICH E2A se ofrecen ejemplos a este respecto.

<sup>(13)</sup> Véanse también los apartados 2.5 y 2.6 de las Directrices detalladas «CT-1».

<sup>(14)</sup> Véase la nota a pie de página 13.

#### 4.4. Principio y final de la obligación de notificar al promotor acontecimientos adversos graves

32. El investigador es responsable de comunicar al promotor todos los acontecimientos adversos graves relacionados con los sujetos que está tratando en el marco del ensayo clínico. El investigador no debe hacer un seguimiento activo respecto a posibles acontecimientos adversos de los sujetos participantes en el ensayo clínico una vez finalizado este, salvo que en el Protocolo se disponga lo contrario <sup>(15)</sup>.
33. No obstante, si el investigador tuviera constancia de que se producido algún acontecimiento adverso grave al sujeto una vez concluido su tratamiento, deberá informar de ello al promotor <sup>(16)</sup>.

#### 5. NOTIFICACIÓN AL PROMOTOR DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS LEVES O DE RESULTADOS DE LABORATORIO ANÓMALOS POR PARTE DEL INVESTIGADOR

34. En el artículo 16, apartado 2, de la Directiva 2001/20/CE se establece lo siguiente:

«Los acontecimientos adversos y/o los resultados de laboratorio anómalos calificados en el Protocolo como determinantes para las evaluaciones de seguridad se comunicarán al promotor con arreglo a los requisitos de comunicación y dentro de los periodos especificados en el Protocolo.»

35. Para la definición de acontecimiento adverso, véase el apartado 4.2.1.

#### 6. REGISTRO QUE DEBE GUARDAR EL PROMOTOR

36. En el artículo 16, apartado 4, primera frase, de la Directiva 2001/20/CE se establece lo siguiente:

«El promotor llevará unos registros detallados de todos los acontecimientos adversos que le sean comunicados por los investigadores.»

#### 7. NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS GRAVES INESPERADAS POR PARTE DEL PROMOTOR

##### 7.1. Base jurídica y objeto

37. En el artículo 17, apartado 1, letras a), b) y d), de la Directiva 2001/20/CE se establece lo que sigue:

«El promotor se encargará de que cualquier información importante sobre sospechas de reacciones adversas graves inesperadas que hayan causado o puedan causar la muerte se registre y se comunique lo antes posible a las autoridades competentes de todos los Estados miembros interesados, así como al Comité ético, y en todo caso en el

plazo máximo de siete días a partir del momento en que el promotor tenga conocimiento del caso; también se encargará de que posteriormente se comunique la información pertinente relativa a los hechos subsiguientes en un nuevo plazo de ocho días.

Todas las demás sospechas de reacciones adversas graves inesperadas se comunicarán a las autoridades competentes interesadas y al Comité ético interesado lo antes posible, y a más tardar en el plazo máximo de quince días a partir del día en que el promotor tenga conocimiento de ellas por primera vez. [...]

El promotor informará asimismo a los demás investigadores.»

38. En el artículo 17, apartado 3, letra a), de la Directiva 2001/20/CE se establece lo siguiente:

«Cada Estado miembro se encargará de que todas las presuntas reacciones adversas graves inesperadas de las que el Estado miembro haya tenido conocimiento producidas por un medicamento en investigación se incluyan inmediatamente en una base de datos europea accesible solo, con arreglo al apartado 1 del artículo 11, a las autoridades competentes de los Estados miembros, la Agencia y la Comisión.»

39. La «base de datos europea» a la que se hace referencia en el artículo 17 de la Directiva 2001/20/CE es el Módulo de Ensayos Clínicos de la red Eudravigilance (en adelante, «la base EVCTM») <sup>(17)</sup>.

40. El objeto de la obligación de notificación hacia las autoridades nacionales competentes (ya se de forma directa o indirecta, a través de la base EVCTM, véase el apartado 7.4) es que estas tengan conocimiento de las sospechas de RAGI y puedan recoger información de seguridad sobre el perfil de un medicamento en investigación, lo que les permite, a su vez:

- evaluar, considerando las diversas sospechas de RAGI recibidas, si un medicamento en investigación plantea un peligro desconocido para el sujeto del ensayo en cuestión, y
- adoptar medidas, si es necesario, para proteger a tal sujeto.

41. La finalidad de la obligación de información hacia el Comité Ético (véase el punto 80) es que este tenga conocimiento de las sospechas de RAGI que haya habido en el territorio del Estado miembro afectado.

42. El objeto de la obligación de información hacia el investigador (véase el apartado 7.10) es informar a los investigadores de cuestiones de seguridad considerando las sospechas de RAGI que hayan surgido.

<sup>(15)</sup> En relación con los ensayos clínicos de medicamentos en investigación con terapias avanzadas, el apartado 8 de las Directrices detalladas sobre buenas prácticas clínicas relativas específicamente a los medicamentos con terapias avanzadas ([http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)) recoge disposiciones específicas.

<sup>(16)</sup> Véase el apartado 3.E.3 de las Instrucciones ICH E2A.

<sup>(17)</sup> <http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/index02asp>



## 7.2. Sospechas de reacciones adversas graves inesperadas

### 7.2.1. Reacción adversa — causalidad

43. En el artículo 2, letra n), de la Directiva 2001/20/CE se define una «reacción adversa» como sigue:

«Toda reacción perjudicial y no deseada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada.»

44. La definición cubre también los errores de administración y la utilización fuera de lo previsto en el Protocolo, comprendidos el uso erróneo y el uso abusivo del producto.
45. La definición implica una posibilidad razonable de que exista una relación causal entre el acontecimiento y el medicamento en investigación, lo que significa que hay hechos (pruebas) o argumentos que sugieren una relación causal.
46. Una reacción perjudicial e imprevista a un medicamento no investigado que no deriva de una posible interacción con un medicamento en investigación no constituye, por definición, una sospecha de RAGI (véase también el apartado 7.6). Para un posible seguimiento en tales casos, véase el apartado 7.11.3.

### 7.2.2. Reacción adversa grave

47. Para la definición de «gravedad», véase el apartado 4.2.2.

### 7.2.3. Reacción adversa inesperada

#### 7.2.3.1. Definición

48. En el artículo 2, letra p), de la Directiva 2001/20/CE se define una «reacción adversa inesperada» como sigue:

«Reacción adversa cuya naturaleza o gravedad no corresponde a la información referente al producto (por ejemplo, el manual del investigador, en el caso de un producto en investigación no autorizado, o la ficha técnica del producto, en el caso de un producto autorizado).»

49. El término «gravedad» se emplea en este caso para describir la intensidad de un acontecimiento concreto. Debe hacerse una distinción con el término «grave»<sup>(18)</sup>.
50. Los informes que aportan una información señalada sobre la especificidad, el aumento de la prevalencia o la gravedad de una reacción adversa grave conocida y ya documentada exponen acontecimientos inesperados<sup>(19)</sup>.

<sup>(18)</sup> En el apartado 2.B de las Instrucciones ICH E2A se ofrecen ejemplos a este respecto.

<sup>(19)</sup> En el apartado 2.C.2 de las Instrucciones ICH E2A se ofrecen ejemplos a este respecto.

## 7.2.3.2. Información de seguridad de referencia

51. El promotor determina la previsibilidad de una reacción adversa en la información de seguridad de referencia. La previsibilidad de una reacción adversa debe establecerse desde la perspectiva de acontecimientos que se han observado previamente, y no partiendo de lo que puede anticiparse a partir de las propiedades farmacológicas de un medicamento<sup>(20)</sup>.
52. La información de seguridad de referencia figura en el resumen de características del producto que recoge el manual del investigador<sup>(21)</sup>. La carta de presentación que debe adjuntarse a la solicitud ante la autoridad nacional competente debe referirse a la información de seguridad de referencia<sup>(22)</sup>.
53. Si la información de seguridad de referencia figura en el manual del investigador, debe encuadrarse en un apartado definido claramente. Este apartado ha de incluir información sobre la frecuencia y el tipo de reacciones adversas.
54. Si el medicamento en investigación tiene una autorización de comercialización en varios Estados miembros, en los que se comercializa con distintos resúmenes de características del producto, el promotor debe seleccionar el resumen más apropiado, en relación con la cuestión de la seguridad, como información de seguridad de referencia<sup>(23)</sup>.
55. La información de seguridad de referencia puede cambiar mientras se está llevando a cabo un ensayo clínico. Este es un caso típico de modificación relevante<sup>(24)</sup>. A efectos de notificar una sospecha de RAGI, es de aplicación la versión de la información de seguridad de referencia de que se dispone en el momento de producirse la sospecha<sup>(25)</sup>. Por tanto, un cambio en las repercusiones de la información de seguridad de referencia en el número de reacciones adversas debe notificarse como sospecha de RAGI. En relación con la información de seguridad de referencia aplicable a efectos del informe anual de seguridad, véase el apartado 8.

## 7.3. Evaluación de la gravedad, la causalidad y la previsibilidad

56. El promotor es responsable de que se notifiquen todos los acontecimientos adversos que, en conjunto,
- pueden tener razonablemente una relación causal (véase el apartado 7.2.1) con un medicamento en investigación;

<sup>(20)</sup> Véase el apartado 2.C de las Instrucciones ICH E2A.

<sup>(21)</sup> Para más información, véase el apartado 2.6 de las Directrices detalladas «CT-1».

<sup>(22)</sup> Para más información, véase el apartado 2.3 de las Directrices detalladas «CT-1».

<sup>(23)</sup> Véase la nota a pie de página 21.

<sup>(24)</sup> Para más información, véanse los apartados 3.3 y 3.4 de las Directrices detalladas «CT-1».

<sup>(25)</sup> Véase la nota a pie de página 21.

- son «graves» (véase el apartado 7.2.2), y
- son «inesperados» (véase el apartado 7.2.3).

#### 7.3.1. Gravedad

57. Normalmente es el investigador que informa sobre el acontecimiento quien decide si es grave (véase el apartado 4.2.2).

#### 7.3.2. Causalidad

58. Normalmente es el investigador que informa sobre el acontecimiento quien determina si hay una posibilidad razonable de que exista una relación causal.
59. A falta de información sobre una posible causalidad por parte del investigador que notifica el acontecimiento, el promotor debe consultarle e instarle a que se manifieste al respecto. El promotor no debe rebajar la calificación de la causalidad que haya evaluado el investigador. En caso de que el promotor esté en desacuerdo con la evaluación de la causalidad que haya realizado el investigador, el informe debe recoger la opinión de ambos.

#### 7.3.3. Previsibilidad

60. Normalmente es el promotor quien evalúa la previsibilidad.
61. Se evalúa la previsibilidad de que se produzca una reacción adversa grave teniendo en cuenta la información de seguridad de referencia (véase el apartado 7.2.3.2).
62. Si el investigador que notifica el acontecimiento ha informado sobre la previsibilidad, el promotor debe tomar en consideración esta opinión.

### 7.4. Sospechas de RAGI comunicadas a la autoridad nacional competente (directa o indirectamente, a través de la base EVCTM)

#### 7.4.1. Introducción

63. Debe comunicarse a la autoridad nacional competente del Estado miembro afectado cualquier sospecha de RAGI.
64. Además, deben introducirse también estos informes en la base EVCTM.
65. En el futuro, para simplificar los flujos de trabajo y evitar que la base EVCTM reciba los informes por duplicado, los informes de sospechas de RAGI se enviarán a la autoridad nacional competente a través de esta base de datos. Con tal finalidad, se están mejorando actualmente las capacidades de la base EVCTM, según se expone en el apartado 9.3, que dispondrá de funcionalidades más desarrolladas. Una vez que se disponga de estas funcionalidades avanzadas, se aplicará un «procedimiento definitivo» (véase el apartado 7.4.3). En el ínterin, es decir, en el periodo transitorio, se aplicará un «procedimiento transitorio» (véase el apartado 7.4.2).
66. La Comisión anunciará públicamente cuando esté operativo el procedimiento definitivo, previa consulta a la Agencia Europea de Medicamentos (en adelante, «la Agencia») y a las autoridades nacionales competentes.

67. En lo que respecta a la información a la autoridad nacional competente, debe distinguirse entre notificación directa e indirecta.

— Notificación directa: el promotor comunica directamente la sospecha de RAGI presentando un «informe de seguridad de caso» (*individual case safety report* o *ICSR*) a la autoridad nacional competente del Estado miembro afectado <sup>(26)</sup>;

— Notificación indirecta/Notificación indirecta a través de la base EVCTM: el promotor comunica la sospecha de RAGI presentando un informe de seguridad de caso a la autoridad nacional competente del Estado miembro afectado a través de la base EVCTM <sup>(27)</sup>.

#### 7.4.2. Sospechas de RAGI que deben notificarse y modalidades de notificación (procedimiento transitorio)

68. El procedimiento transitorio que se ha decidido (véase el apartado 7.4.1) para comunicar sospechas de RAGI a las autoridades nacionales competentes es el siguiente:

##### 7.4.2.1. Sospechas de RAGI que deben notificarse (procedimiento transitorio)

69. El promotor de un ensayo clínico realizado en al menos un Estado miembro debe notificar las sospechas de RAGI siguientes:

— todas las sospechas de RAGI que surjan en un ensayo clínico, independientemente de que el ensayo se haya realizado en un Estado miembro o en un tercer país afectado;

— todas las sospechas de RAGI relacionadas con la misma sustancia activa (independientemente de la forma farmacéutica, la dosis o las indicaciones investigadas) que surjan en un ensayo clínico realizado exclusivamente en un tercer país o exclusivamente en otro Estado miembro si dicho ensayo clínico está financiado por:

— el mismo promotor, o bien

— por otro promotor que forme parte de la misma empresa matriz o que desarrolle un medicamento conjuntamente, con arreglo a un acuerdo formal, con el primer promotor <sup>(28)</sup>.

<sup>(26)</sup> Para más información sobre el «Estado miembro afectado», véase *infra*.

<sup>(27)</sup> Véase la nota a pie de página 26.

<sup>(28)</sup> El hecho de suministrar el medicamento en investigación o de facilitar información sobre cuestiones de seguridad a un futuro posible titular de una autorización de comercialización no debe considerarse un desarrollo conjunto.

- 7.4.2.2. Modalidades de notificación (procedimiento transitorio)
70. En el procedimiento transitorio, existen las modalidades de notificación siguientes:
- a) Notificación a la autoridad nacional competente: <sup>(29)</sup>
- las sospechas de RAGI a las que se hace referencia en el primer símbolo de viñeta del apartado 7.4.2.1 deben comunicarse a las autoridades nacionales competentes de todos los Estados miembros que hayan autorizado la realización del ensayo clínico;
  - las sospechas de RAGI a las que se hace referencia en el segundo símbolo de viñeta del apartado 7.4.2.1 deben comunicarse a las autoridades nacionales competentes de todos los Estados miembros que hayan autorizado la realización del ensayo clínico, que se lleva a cabo en la UE.
71. La notificación de una sospecha de RAGI a la autoridad nacional competente comienza con la autorización que dicha autoridad concede para la realización del ensayo clínico <sup>(30)</sup> y termina con la finalización del tratamiento por parte de todos los sujetos participantes en el ensayo de ese Estado miembro.
- b) Alimentación de la base EVCTM:
72. El Estado miembro en el que se haya producido la sospecha de RAGI debe asegurarse de que se introducen en la base EVCTM las sospechas de RAGI de las que sea informado conforme a este apartado. Con este fin, los Estados miembros podrán elegir entre:
- encargar a la autoridad nacional competente que introduzca esta información en la base EVCTM;
  - responsabilizarse de una notificación indirecta, o bien
  - dejar que el promotor decida si prefiere la notificación directa o indirecta. En este caso, si el promotor opta por la notificación directa, debe garantizarse que la autoridad nacional competente introduzca la información en la base EVCTM.
73. Si la sospecha de RAGI se ha producido en un tercer país y el mismo ensayo clínico se está realizando también en la UE, el promotor debe notificar la sospecha indirectamente, a través de la base EVCTM, o bien dirigirse a cualquier Estado miembro cuya autoridad nacional competente alimente esta base de datos y haya autorizado dicho ensayo clínico.
74. Si el ensayo clínico se lleva a cabo exclusivamente en un tercer país y la sospecha de RAGI se comunica a la autoridad nacional competente de un Estado miembro (véase el segundo símbolo de viñeta del apartado 7.4.2.1), el promotor debe notificar la sospecha indirectamente, a través de la base EVCTM, o bien dirigirse a cualquier Estado miembro cuya autoridad nacional competente alimente esta base de datos y haya autorizado el ensayo clínico, que se lleva a cabo en la UE.
75. También deben comunicarse las sospechas de RAGI detectadas una vez finalizado el ensayo <sup>(31)</sup> de forma indirecta, a través de la base EVCTM.
- 7.4.3. Sospechas de RAGI que deben notificarse y modalidades de notificación (procedimiento definitivo)
76. En el procedimiento definitivo (véase el apartado 7.4.1), deben notificarse las sospechas de RAGI como sigue:
- 7.4.3.1. Sospechas de RAGI que deben notificarse (procedimiento definitivo)
77. El promotor de un ensayo clínico realizado en al menos un Estado miembro debe notificar las sospechas de RAGI siguientes:
- todas las sospechas de RAGI que tengan lugar en un ensayo clínico, independientemente de que la sospecha se haya producido en un Estado miembro o en un tercer país afectado, y
  - todas las sospechas de RAGI relacionadas con la misma sustancia activa (independientemente de la forma farmacéutica, la dosis o las indicaciones investigadas) que surjan en un ensayo clínico realizado exclusivamente en un tercer país si dicho ensayo clínico está financiado por:
    - el mismo promotor, o bien
    - por otro promotor que forme parte de la misma empresa matriz o que desarrolle un medicamento conjuntamente, con arreglo a un acuerdo formal, con el primer promotor. <sup>(32)</sup>
- 7.4.3.2. Modalidades de notificación (procedimiento definitivo)
78. Las sospechas de RAGI que deben notificarse conforme al apartado 7.4.3.1 se comunican de forma indirecta a las autoridades nacionales competentes de todos los Estados miembros a través de la base EVCTM.

<sup>(29)</sup> En la dirección siguiente figura una lista de las direcciones y las bases de datos de las autoridades nacionales competentes: [http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index_en.htm)

<sup>(30)</sup> En lo referente a sospechas de RAGI que surjan antes de la autorización, véase el apartado 2.1.4.2 de las Directrices detalladas «CT-1».

<sup>(31)</sup> Sobre la noción de «finalización del ensayo», véase el apartado 4 de las Directrices detalladas «CT-1».

<sup>(32)</sup> Véase la nota a pie de página 28.

79. En caso de que los promotores no dispongan de los medios o de la experiencia para ocuparse ellos mismos de la notificación indirecta, pueden:

- recurrir a la notificación directa cuando se ofrece esta posibilidad en el Estado miembro en el que debe comunicarse una sospecha de RAGI, o bien
- delegar la notificación indirecta a otra persona. Si hubiera otro socio comercial (p.ej., el titular de la autorización de comercialización del medicamento en investigación), puede delegarse la notificación indirecta a este socio <sup>(33)</sup>.

80. También deben comunicarse las sospechas de RAGI que surjan una vez finalizado el ensayo <sup>(34)</sup> de forma indirecta, a través de la base EVCTM.

#### 7.5. Notificación de sospechas de RAGI al Comité Ético

81. Los Comités Éticos no tienen acceso a la base EVCTM <sup>(35)</sup>.

82. Los promotores deben informar al Comité Ético de un Estado miembro que emita el «dictamen único» contemplado en el artículo 7 de la Directiva 2001/20/CE de todas las sospechas de RAGI que surjan en un determinado ensayo clínico si estas sospechas se producen en el territorio de ese Estado miembro.

83. Se recomienda que el Comité Ético y la autoridad nacional competente cooperen estrechamente en asuntos relacionados con la seguridad, en su caso.

#### 7.6. Reacciones adversas que no deben notificarse como sospechas de RAGI

84. En los apartados 7.4 y 7.5 figura una lista exhaustiva de las sospechas de RAGI que deben notificarse. Concretamente, el promotor no debe notificar como sospechas de RAGI las reacciones adversas siguientes:

- las reacciones adversas no relacionadas con un medicamento en investigación, sino con un medicamento no investigado que se ha administrado al sujeto y que no interactúa con el medicamento en investigación (véase el apartado 7.2.1);
- sospechas de RAGI que se produzcan en un ensayo clínico realizado (parcial o totalmente) en la UE del que no sea el promotor. El promotor puede tener estas sospechas por determinados informes o publicaciones que haya leído (como bibliografía especializada) o bien

por haber recibido información de las autoridades reguladoras <sup>(36)</sup>;

- las reacciones adversas que se produzcan en un tercer país, fuera de un ensayo clínico, en relación con un medicamento comercializado que se utilice en la UE exclusivamente como medicamento en investigación.

85. Debe informarse de estos casos y de las medidas de seguimiento por vías distintas de la notificación de sospechas de RAGI (véanse los apartados 7.11.3 y 7.11.4).

86. A estos casos siguen sin ser aplicables las normas sobre farmacovigilancia (véase el apartado 2).

#### 7.7. Plazos para informar sobre sospechas de RAGI con consecuencias mortales o posiblemente mortales para el sujeto del ensayo

##### 7.7.1. Notificación de la «información pertinente»

87. El promotor debe comunicar toda la información «pertinente», es decir, la información que se precisa para:

- verificar si los beneficios terapéuticos y de salud pública que se anticipan siguen justificando los riesgos previsibles, y
- presentar el informe por las vías administrativas correspondientes.

88. Deben aplicarse criterios médicos y científicos para distinguir entre la información pertinente y la que no lo es.

89. En particular, se considera información «pertinente» aquella que aporta datos administrativos nuevos que puedan repercutir en la gestión del caso. Un ejemplo de ello es información que pueda ayudar a detectar duplicaciones potenciales (p. ej., si el promotor ha tenido conocimiento de nuevos identificadores del caso que se hayan utilizado en transmisiones anteriores).

90. Puede suceder que se determine, tras la notificación inicial, que el acontecimiento no es una sospecha de RAGI, por ejemplo por falta de causalidad, gravedad o previsibilidad (en adelante, «rebaja de la calificación»). Las rebajas de la calificación deben considerarse información pertinente.

91. Como ejemplos de información no pertinente, cabe citar cambios menores de fechas o correcciones de errores tipográficos en la versión anterior del caso.

<sup>(33)</sup> Véase el apartado 5.1 del formulario de solicitud de ensayo clínico: ([http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(34)</sup> Véase la nota a pie de página 31.

<sup>(35)</sup> Artículo 17, apartado 3, letra a), de la Directiva 2001/20/CE.

<sup>(36)</sup> Notificar estas sospechas de RAGI conllevaría una duplicación de la información, ya que, en un sistema con un funcionamiento correcto, se notificarían, en cualquier caso.



## 7.7.2. Plazos, punto de partida

92. Para aplicar las normas sobre notificación de la información pertinente en los plazos correspondientes, debe tenerse en cuenta lo siguiente:
93. El plazo de la notificación inicial de urgencia (día 0 = Di 0) comienza en cuanto el promotor haya recibido la información que cumpla con los criterios mínimos de notificación <sup>(37)</sup>.
94. En el caso de sospechas de RAGI con consecuencias mortales o posiblemente mortales para el sujeto del ensayo, el promotor debe comunicar al menos la información mínima a la mayor brevedad y, en cualquier caso, en un máximo de siete días tras tener conocimiento del caso.
95. Si el informe inicial está incompleto, es decir, si el promotor no ha facilitado toda la información o la evaluación correspondiente en los siete días previstos, dispone de un plazo adicional de ocho días para presentar un informe completo que se base en la información inicial. En este caso, debe mantenerse la fecha de recepción del informe inicial <sup>(38)</sup>.
96. Si el promotor recibe una información importante sobre un caso ya notificado, el plazo vuelve a partir del día cero, es decir, la fecha de recepción de la nueva información. Esta información debe comunicarse como informe de seguimiento en un plazo de quince días <sup>(39)</sup>.
97. La información mínima incluye, al menos los datos siguientes:
- un número EudraCT válido (en su caso) <sup>(40)</sup>;
  - el número del estudio del promotor <sup>(41)</sup>;
  - un sujeto codificado identificable <sup>(42)</sup>;
  - un notificador identificable <sup>(43)</sup>;
- una sospecha de RAGI <sup>(44)</sup>;
  - un medicamento en investigación sospechoso (incluido el nombre/el código de la sustancia activa) <sup>(45)</sup>;
  - una evaluación de la causalidad <sup>(46)</sup>.
98. Además, para poder tramitar electrónicamente el informe de manera adecuada, debe facilitarse la información administrativa siguiente:
- el identificador único del informe de seguridad de caso enviado por el remitente <sup>(47)</sup>;
  - la fecha de recepción de la información inicial de la fuente primaria <sup>(48)</sup>;
  - la fecha de recepción de la información más reciente <sup>(49)</sup>;
  - el número de identificación del caso, único en el mundo <sup>(50)</sup>;
  - el identificador del remitente <sup>(51)</sup>.
99. Para consultar el formato y la estructura de la información, véase el apartado 7.9.

**7.8. Plazos para informar sobre sospechas de RAGI sin consecuencias mortales o posiblemente mortales para el sujeto del ensayo**

100. Deben notificarse sospechas de RAGI sin consecuencias mortales o posiblemente mortales para el sujeto del ensayo en un plazo de quince días.
101. Puede haber casos en los que una reacción provoque la muerte o ponga en peligro la vida del sujeto a pesar de no haber sido considerada inicialmente como RAGI. Debe informarse de una sospecha de RAGI sin consecuencias mortales o posiblemente mortales para el sujeto del ensayo a la mayor brevedad, a más tardar en el plazo de quince días. El informe de seguimiento de una sospecha de RAGI con consecuencias mortales o posiblemente mortales para el sujeto del ensayo debe presentarse a la mayor brevedad, a más tardar en el plazo de los siete días siguientes a haber tenido conocimiento de la reacción que haya provocado la muerte o puesto en peligro la vida del sujeto. En relación con el informe de seguimiento, véase el apartado 7.7.2.

<sup>(37)</sup> Si se ha delegado esta tarea a otra persona, el plazo comienza el día en que esta persona reciba la información.

<sup>(38)</sup> Si la transmisión del informe de seguridad de caso es por vía electrónica, la fecha especificada en el campo «A.1.6. Fecha de recepción» de las Instrucciones ICH E2B(R2) debe ser la misma que la indicada en el campo «A.1.7. Fecha de recepción».

<sup>(39)</sup> Si la transmisión del informe de seguridad de caso es por vía electrónica, la fecha especificada en el campo «A.1.6. Fecha de recepción» de las Instrucciones ICH E2B(R2) debe ser la misma que la indicada en el informe inicial. En el campo «A.1.7. Fecha de recepción» de las Instrucciones ICH E2B(R2) debe consignarse la fecha en que el promotor haya recibido una nueva información importante sobre el caso.

<sup>(40)</sup> Campo A.2.3.1 de las Instrucciones ICH E2B(R2) en caso de transmisión electrónica.

<sup>(41)</sup> Campo A.2.3.2 de las Instrucciones ICH E2B(R2) en caso de transmisión electrónica.

<sup>(42)</sup> Apartado B.1 de las Instrucciones ICH E2B(R2) en caso de transmisión electrónica.

<sup>(43)</sup> Apartado A.2 de las Instrucciones ICH E2B(R2) en caso de transmisión electrónica.

<sup>(44)</sup> Apartado B.2 de las Instrucciones ICH E2B(R2) en caso de transmisión electrónica.

<sup>(45)</sup> Apartado B.4 de las Instrucciones ICH E2B(R2) en caso de transmisión electrónica.

<sup>(46)</sup> Apartado B.4.k.18 de las Instrucciones ICH E2B(R2) en caso de transmisión electrónica.

<sup>(47)</sup> Campo A.1.0.1 de las Instrucciones ICH E2B(R2) en caso de transmisión electrónica.

<sup>(48)</sup> Campo A.1.6 de las Instrucciones ICH E2B(R2) en caso de transmisión electrónica.

<sup>(49)</sup> Campo A.1.7 de las Instrucciones ICH E2B(R2) en caso de transmisión electrónica.

<sup>(50)</sup> Campo A.1.10 de las Instrucciones ICH E2B(R2) en caso de transmisión electrónica.

<sup>(51)</sup> Campo A.3.1.2 de las Instrucciones ICH E2B(R2) en caso de transmisión electrónica.

102. En los casos en que una reacción pueda provocar la muerte o ponga en peligro la vida del sujeto a pesar de haber sido considerada inicialmente como sin consecuencias mortales o posiblemente mortales para el sujeto del ensayo, si no se ha presentado el informe inicial en el momento de constatarse la nueva categorización de la RAGI, debe elaborarse un informe combinado.

### 7.9. Formato del informe

#### 7.9.1. En caso de notificación indirecta

103. Por lo que respecta a los datos que deben comunicarse en caso de notificación indirecta de un informe de seguridad de caso a través de la base EVCTM, consúltense los documentos siguientes:

- la versión actual de las Instrucciones sobre gestión de datos de seguridad clínica: elementos que deben indicarse para la transmisión de informes de seguridad de caso —Instrucciones ICH E2B (R2)—<sup>(52)</sup> y
- la versión actual de las Instrucciones para el tratamiento de los mensajes de seguridad y los informes de seguridad de caso de EudraVigilance por parte de todos los interesados.<sup>(53)</sup>

104. Cabe insistir en que:

- el promotor debe facilitar, antes de cumplimentar el formulario de solicitud de ensayo clínico,<sup>(54)</sup> información sobre el medicamento en investigación para el Diccionario de medicamentos de EudraVigilance;<sup>(55)</sup>,<sup>(56)</sup>
- los datos de los campos sin texto deben indicarse en inglés;
- la base EVCTM solo aceptará informes que se ajusten a las normas de validación<sup>(57)</sup>;
- en los campos codificados, deben indicarse los datos correspondientes conforme a terminologías, formatos y normas acordados internacionalmente en la actividad de farmacovigilancia;

<sup>(52)</sup> Note for guidance on Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports, <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>

<sup>(53)</sup> Note for guidance EudraVigilance Human — Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs), doc. ref. EMA/H/20665/04/Final, revisión 2 de 15 de octubre de 2010 ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000199.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000199.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3)).

<sup>(54)</sup> [http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index_en.htm)

<sup>(55)</sup> A fin de normalizar la información entre las solicitudes de ensayo clínico y las sospechas de RAGI relacionadas que se comunican a las autoridades competentes, se pondrá a disposición del público una lista de todas las sustancias activas recogidas en el Diccionario de medicamentos de EudraVigilance, comprendidos los códigos de las sustancias en desarrollo, que podrá utilizarse para completar los campos correspondientes del formulario de solicitud de ensayo clínico para EudraCT.

<sup>(56)</sup> La Agencia pondrá a disposición de los promotores que tengan problemas para acceder o introducir información a la base EVMPD una «función de ayuda».

<sup>(57)</sup> Véanse las Instrucciones para el tratamiento de los mensajes de seguridad y los informes de seguridad de caso de EudraVigilance por parte de todos los interesados, doc. ref. EMA/H/20665/04/Final Revision 2, de 15 de octubre de 2010.

105. Debe señalarse en el informe si el remitente conoce los nombres o iniciales de las personas correspondientes, pero no puede revelarlos por exigencias de protección de datos personales<sup>(58)</sup>.

#### 7.9.2. En caso de notificación directa

106. La información debe estructurarse del mismo modo que en la notificación indirecta para que la autoridad nacional competente pueda introducir la información en la base EVCTM.

107. Lo mismo se aplica al procedimiento transitorio mencionado en el apartado 7.4.2.

### 7.10. Informar al investigador

108. De conformidad con el artículo 17, apartado 1, letra d), de la Directiva 2001/20/CE, el promotor informará asimismo a los demás investigadores.

109. Esta información debe ser concisa y práctica. Por tanto, siempre que sea posible, debe agregarse la información sobre las sospechas de RAGI en un cuadro en el que se organicen las sospechas por periodos en función del tipo de proyecto de investigación o de desarrollo clínico y del volumen de sospechas que se produzcan. Este cuadro debe ir acompañado de un resumen conciso sobre la evolución del perfil de seguridad del medicamento en investigación.

110. En lo que respecta a la administración enmascarada de tratamiento, véase el apartado 7.11.1.

### 7.11. Otras cuestiones

#### 7.11.1. Desenmascarar la administración de tratamiento<sup>(59)</sup>

111. Por norma general, el promotor solo debe informar a la autoridad nacional competente (ya sea directa o indirectamente, a través de la base EVCTM, véase el apartado 7.4) y al Comité Ético (véase el apartado 7.5) de unas sospechas de RAGI si la administración del tratamiento a un sujeto no está enmascarada.

112. En principio, los investigadores (véase el apartado 7.10) deben recibir únicamente información enmascarada, salvo que se considere necesario suministrarles también información desenmascarada por razones de seguridad.<sup>(60)</sup>

113. El investigador solo debe desenmascarar la administración de un tratamiento en el curso de un ensayo clínico si es necesario para la seguridad del sujeto.

<sup>(58)</sup> En el campo correspondiente de las Instrucciones ICH E2B, debe indicarse en este caso «CONFIDENCIAL».

<sup>(59)</sup> Véase también el apartado 3.D de las Instrucciones ICH E2A.

<sup>(60)</sup> Para más información, véase el apartado 3.D de las Instrucciones ICH E2A.

114. El promotor debe romper el enmascaramiento de un sujeto concreto cuando un acontecimiento pueda constituir una sospecha de RAGI. El enmascaramiento ha de mantenerse para las personas responsables de llevar a cabo el estudio en curso (como los gestores, los supervisores o los investigadores) y para las personas encargadas del análisis de datos y de la interpretación de resultados al final del estudio, como el personal del área de la biometría. Solo deben tener acceso a la información desenmascarada las personas implicadas en la notificación de seguridad a las autoridades nacionales competentes (ya sea directa o indirectamente, a través de la base EVCTM), los Comités Éticos y los Consejos de Supervisión de Seguridad de Datos <sup>(61)</sup>, o bien las personas a cargo de realizar evaluaciones periódicas de la seguridad durante el ensayo.

115. Sin embargo, en los ensayos sobre enfermedades de alta morbilidad o mortalidad, en los que los criterios de valoración de la eficacia podrían ser también sospechas de RAGI, o cuando la mortalidad u otra consecuencia «grave» (que puedan notificarse potencialmente como sospechas de RAGI) sean el criterio de valoración de la eficacia del ensayo clínico, una ruptura sistemática del enmascaramiento puede poner en peligro todo el ensayo. En estas circunstancias o en otras similares, el promotor debe llegar a un acuerdo en el proceso de autorización respecto a los acontecimientos graves que podrían considerarse relacionados con la enfermedad para evitar que cualquier acontecimiento grave sea objeto de un desenmascaramiento sistemático y de una notificación de urgencia <sup>(62)</sup>.

116. Para estos ensayos, se recomienda encarecidamente a los promotores que designen un Consejo de Supervisión de Seguridad de Datos independiente que se encargue de supervisar periódicamente los datos de seguridad del ensayo en curso y, si es necesario, de recomendar al promotor si debe continuar, modificar o terminar el ensayo. En el Protocolo deben describirse la composición y el funcionamiento de un Consejo de este tipo.

117. En todos los casos, si tras un desenmascaramiento el acontecimiento resulta ser una sospecha de RAGI (por ejemplo, en lo relativo a la previsibilidad), se aplican las normas de notificación de las sospechas de RAGI (véase *supra*). En los casos en que la sospecha de RAGI se ponga de manifiesto tras haber finalizado el ensayo, debe procederse según lo indicado en el apartado 7.4.

7.11.2. *Sospechas de RAGI relacionadas con un medicamento comparador activo o con un placebo*

118. Los medicamentos comparadores y los placebos son medicamentos en investigación <sup>(63)</sup>. Por tanto, las sospechas de RAGI relacionadas con un producto comparador están sujetas a las mismas exigencias de notificación que los medicamentos en investigación del ensayo. Los acontecimientos vinculados con placebos, por norma general, no cumplirán los criterios para ser considerados sospechas de

RAGI y, por consiguiente, para ser objeto de una notificación de urgencia. Sin embargo, cuando existan casos en los que se relacionen sospechas de RAGI con placebos (p. ej., una reacción debida a un excipiente o a una impureza), el promotor debe notificarlos <sup>(64)</sup>.

7.11.3. *Reacciones adversas relacionadas con medicamentos no investigados*

119. Una reacción adversa grave que no está relacionada con un medicamento en investigación, sino con un medicamento no investigado, no constituye una sospecha de RAGI y no debe notificarse como tal (véase el apartado 7.2.1).

120. Aun cuando las obligaciones jurídicas que se derivan de las normas de farmacovigilancia establecidas en la Directiva 2001/83/CE y en el Reglamento (CE) n° 726/2004 no son de aplicación (véase el apartado 2) a reacciones adversas a medicamentos en investigación ni a medicamentos no investigados, si un medicamento no investigado es un medicamento autorizado, se exhorta a los investigadores y a los promotores a que informen de sospechas de reacciones adversas a dicho medicamento a las autoridades nacionales competentes o al titular de la autorización de comercialización.

7.11.4. *Cuestiones de seguridad que no recaen en la definición de sospechas de RAGI; otras medidas*

121. Durante un ensayo clínico, pueden producirse acontecimientos que no entran en la definición de sospecha de RAGI y que, por tanto, no están sujetos a obligaciones de notificación como tales, pudiendo ser, no obstante, relevantes por lo que se refiere a la seguridad del sujeto. Como ejemplos <sup>(65)</sup> cabe citar:

- nuevos acontecimientos relacionados con la realización de un ensayo o el desarrollo de un medicamento en investigación que probablemente afecten a la seguridad de los sujetos, como es el caso de los siguientes:
  - un acontecimiento adverso grave que pueda relacionarse con los procedimientos de ensayo y que pueda modificar la realización del ensayo;
  - un peligro importante para los sujetos participantes en el ensayo como la falta de eficacia de un medicamento en investigación utilizado para el tratamiento de una enfermedad potencialmente mortal;
  - un descubrimiento de seguridad fundamental (como la carcinogenicidad) a partir de un estudio con animales que acabe de terminar;
  - una paralización temporal de un ensayo por razones de seguridad si el mismo promotor está llevando a cabo un ensayo con los mismos medicamentos en investigación en otro país;

<sup>(61)</sup> En relación los Consejos de Supervisión de Seguridad de Datos (*Data Safety Monitoring Boards, DSMB*), véanse también las Directrices de la Agencia sobre los Comités de Supervisión de Datos, doc. ref. EMEA/CHMP/EWP/5872/03 Corr (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/587203en.pdf>).

<sup>(62)</sup> Véase el apartado 2.5 de las Directrices detalladas «CT-1».

<sup>(63)</sup> Artículo 2, letra d), de la Directiva 2001/20/CE.

<sup>(64)</sup> El ingrediente sospechoso del placebo debe especificarse en el campo B.4.k.2.2. «Nombre de la sustancia activa» de las Instrucciones ICH E2B(R2).

<sup>(65)</sup> En el apartado 3.A.2 de las Instrucciones ICH E2A se ofrecen ejemplos a este respecto.

- recomendaciones de algún Consejo de Supervisión de Seguridad de Datos, en su caso, que sean importantes para la seguridad de los sujetos del ensayo;
  - en el caso de los medicamentos en investigación de terapias avanzadas, información de seguridad importante sobre la obtención o el donante.
122. Estos acontecimientos o constataciones no deben notificarse como sospechas de RAGI, pero pueden requerir otro tipo de actuación como las siguientes:
- medidas de seguridad urgentes y su notificación [artículo 10, letra b), de la Directiva 2001/20/CE; véase también el apartado 3.9 de las Directrices detalladas «CT-1»];
  - modificaciones relevantes [artículo 10, letra a), de la Directiva 2001/20/CE; véase el apartado 3.7 de las Directrices detalladas «CT-1»], o bien
  - terminación anticipada del ensayo [artículo 10, letra c), de la Directiva 2001/20/CE; véase también el apartado 4.2.2 de las Directrices detalladas «CT-1»];
123. Además, se recomienda que el promotor informe a la autoridad nacional competente y al Comité Ético sobre asuntos de seguridad que puedan cambiar de manera importante la evaluación actual de riesgo-beneficio de un medicamento en investigación, sin que deba tratarse de las actuaciones que se acaban de citar.

#### 8. INFORME ANUAL DE SEGURIDAD DEL PROMOTOR A LA AUTORIDAD NACIONAL COMPETENTE Y AL COMITÉ ÉTICO

124. En el artículo 17, apartado 2, de la Directiva 2001/20/CE se establece lo siguiente:

Una vez al año mientras dure el ensayo clínico, el promotor proporcionará a los Estados miembros en cuyo territorio se realice el ensayo clínico y al Comité Ético un listado de todas las presuntas reacciones adversas graves que hayan aparecido durante ese periodo y un informe sobre la seguridad de los sujetos del ensayo.

125. El informe se dirigirá a la autoridad nacional competente y al Comité Ético del Estado miembro afectado.
126. El informe debe enviarse a la autoridad nacional competente y al Comité Ético únicamente en el caso de que continúe el tratamiento de los sujetos del ensayo en el Estado miembro afectado <sup>(66)</sup>.
127. Para más información sobre el envío de informes anuales de seguridad, incluidas las normas de desenmascaramiento, consúltense las Instrucciones para el Informe sobre las actualizaciones en materia de seguridad del desarrollo clínico —Instrucciones ICH E2F— <sup>(67)</sup>. La Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Hu-

mano (ICH) ha publicado unos modelos de estos informes de actualización que tienen en cuenta los distintos niveles de información sobre un medicamento, en función de que el promotor sea también el titular de la autorización de comercialización <sup>(68)</sup>.

128. El informe debe recoger, en un apéndice, la información de seguridad de referencia efectiva al principio del periodo de notificación (véase el apartado 7.2.3.2; véanse asimismo los apartados 2.6 y 3.20 de las Instrucciones ICH E2F).

129. La información de seguridad de referencia efectiva al principio del periodo de notificación sirve de información de seguridad de referencia durante el periodo de notificación <sup>(69)</sup>.

130. Si hay cambios importantes en la información de seguridad de referencia durante el periodo de notificación, deben figurar en el informe anual de seguridad <sup>(70)</sup>, <sup>(71)</sup>. Asimismo, en este caso la información de seguridad de referencia revisada debe adjuntarse al informe <sup>(72)</sup>, además de la información de seguridad de referencia efectiva al principio del periodo de notificación (véase *supra*). A pesar de los cambios que se introduzcan en dicha información, la información de seguridad de referencia efectiva al principio del periodo de notificación sirve de información de seguridad de referencia durante el periodo de notificación <sup>(73)</sup>.

#### 9. FUNCIONALIDADES DE LA BASE EVCTM

##### 9.1. Introducción

131. La base EVCTM tiene por objeto lo siguiente:

- proporcionar una perspectiva de las sospechas de RAGI pertinentes para supervisar los ensayos clínicos en la UE en conjunto y en los Estados miembros por separado;
- simplificar la notificación a las autoridades nacionales competentes mediante la notificación indirecta, especialmente en el caso de los ensayos multinacionales;
- facilitar la comunicación de sospechas de RAGI entre las autoridades nacionales competentes, la Comisión y la Agencia.

<sup>(68)</sup> <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>

<sup>(69)</sup> Véase el apartado 2.6 de las Instrucciones ICH E2F.

<sup>(70)</sup> Véase el apartado 3.4 de las Instrucciones ICH E2F.

<sup>(71)</sup> Son, por regla general, modificaciones relevantes; véase al respecto el apartado 3.4.3.b. de las Directrices detalladas «CT-1».

<sup>(72)</sup> Véase la nota a pie de página 69.

<sup>(73)</sup> Lo que significa que la información de seguridad de referencia utilizada como base para el informe anual puede no coincidir con la información de seguridad de referencia conforme haya ido evolucionando, que constituye la base de las notificaciones de sospechas de RAGI (véase el apartado 7.2.3.2).

<sup>(66)</sup> Véase el apartado 2.3 de las Instrucciones ICH E2F.

<sup>(67)</sup> *Note for guidance on Development Safety Update Reports [DSUR]*, [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)



132. Los datos que contiene la base EVCTM solo son accesibles al personal autorizado de las autoridades nacionales competentes, la Comisión y la Agencia. <sup>(74)</sup>

133. La base EVCTM se basa en listas de selección, menús desplegados y diccionarios o bien códigos o texto generados automáticamente. Debe admitirse que no todos los diccionarios estarán disponibles en todas las lenguas oficiales; al principio, es probable que existan solo en inglés. Las traducciones de diccionarios se utilizarán únicamente si los creadores de los diccionarios ponen a disposición versiones actualizadas y completas.

### 9.2. Funcionalidades básicas

134. Las funcionalidades básicas de la base EVCTM permiten:

- la notificación indirecta a partir de la versión actual de formatos acordados internacionalmente;
- la creación de informes específicos que integren métodos estadísticos de detección de señales con la opción de filtro primario respecto al país de origen, el tipo de informe, las características del medicamento, el número de la base de datos europea sobre ensayos clínicos (número EudraCT), las organizaciones de envío (las autoridades nacionales competentes, los promotores, etc.) o la fecha de la notificación;
- la consulta de lo siguiente:
  - número de sospechas de RAGI notificadas en relación con uno o más medicamentos en investigación o sustancias activas;
  - número de sospechas de RAGI notificadas por grupo de edad o indicación (si se dispone de estos datos) en relación con uno o más medicamentos en investigación o sustancias activas;

— número de sospechas de RAGI notificadas respecto a un ensayo clínico seleccionado basado en uno o más números EudraCT;

— cuadros de casos individuales correspondientes a reacciones agrupadas a cualquier nivel de la jerarquía MedDRA en relación con uno o más medicamentos en investigación o sustancias activas;

— la elaboración de informes de supervisión de reacciones estáticas en relación con uno o más medicamentos en investigación o sustancias activas.

### 9.3. Funcionalidades avanzadas

135. Una vez concluido el procedimiento transitorio (véase el apartado 7.4.1), la base EVCTM dispondrá de funcionalidades avanzadas en conjunción con EudraCT, que permitirán a las autoridades nacionales competentes recibir:

- mensajes periódicos sobre nuevas sospechas de RAGI respecto a todos los medicamentos en investigación o ensayos clínicos pertinentes;
- alertas respecto a sospechas de RAGI pertinentes para los Estados miembros en relación con ciertos tipos de reacciones, ensayos o poblaciones, o bien medicamentos en investigación de interés, e
- informes basados en campos relevantes de las Instrucciones ICH E2B y de EudraCT.

136. Se publicarán en un documento aparte requisitos técnicos detallados y un plan de aplicación de las funcionalidades avanzadas.

<sup>(74)</sup> Véase el artículo 17, apartado 3, letra a), de la Directiva 2001/20/CE.