

Medidas excepcionales aplicables a los ensayos clínicos para gestionar los problemas derivados de la emergencia por COVID-19

Fecha de actualización: 01 de julio de 2020

Categoría: medicamentos de uso humano, COVID-19

Referencia: MUH 04/2020

- **Estas medidas están destinadas a garantizar la actividad del ensayo, la seguridad y bienestar del paciente y la trazabilidad de las acciones implementadas**
- **Son medidas complementarias a las adoptadas recientemente en la UE e incluyen los aspectos específicos que son de aplicación en España**
- **Este documento se ha actualizado en el apartado 60 del documento Instrucciones de la AEMPS para la realización de ensayos clínicos en España respecto a los ensayos clínicos en que es posible realizar una monitorización remota con verificación de datos fuente durante la pandemia y al informe sobre las medidas adoptadas a presentar a la AEMPS y al CEIm**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), como autoridad nacional competente en la autorización de los ensayos clínicos, resalta la importancia de las medidas aprobadas en el Consejo de Ministros de Sanidad de la UE el 27 de abril de 2020 de aplicación excepcional durante el periodo que dure la crisis de COVID-19 en España, e indica los aspectos de su implementación específicos en nuestro país. Estas medidas están destinadas a preservar las actividades del ensayo en la medida de lo posible, garantizando la asistencia sanitaria de los pacientes, protegiendo su seguridad y bienestar y preservando la trazabilidad de las acciones implementadas en esta situación de emergencia sanitaria.

A 4 de mayo se ha actualizado esta nota con el fin de hacer referencia a las medidas recientemente publicadas en la UE¹ y aclara los aspectos de su aplicación que son específicos para España, en particular respecto a la forma de obtener el consentimiento informado, la distribución de medicamentos del ensayo al domicilio del paciente, la monitorización remota de datos fuente y la forma de comunicación de estas medidas a la AEMPS y Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm).

A 01 de julio el contenido de esta nota, actualizado respecto a los apartados 5 y 7 se publica en el apartado 60 de las [Instrucciones de la AEMPS para la realización de ensayos clínicos en España](#).

Es imprescindible mantener al máximo la capacidad del sistema sanitario reduciendo el riesgo de infección para la población. Además, hay que tener en cuenta las medidas aplicadas en las distintas comunidades autónomas tras la declaración del estado de alerta por el Gobierno.

En este contexto, podrían verse comprometidas las visitas programadas de seguimiento, el

¹ https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf

acceso de personal ajeno a los centros y la monitorización del ensayo in situ. En algunos casos, podría ser necesario transferir un paciente desde un centro a otro para facilitar su atención sanitaria o enviarle los medicamentos del ensayo a su domicilio. Por otro lado, puede haber una disminución del personal del promotor encargado de hacer el seguimiento del ensayo.

Es importante que el promotor junto con el investigador haga un análisis de riesgos y priorice las actividades que son críticas y la forma en que deberán llevarse a cabo. Ambos, deberán evaluar la aplicación de estas medidas de forma proporcionada para cada ensayo clínico considerando sus particularidades, la organización de cada centro y las características epidemiológicas de COVID-19 en el mismo. Estas medidas podrán actualizarse para adaptarse a la evolución epidemiológica según lo que determine el Ministerio de Sanidad.

1. Visitas presenciales programadas de los pacientes de un ensayo clínico

El promotor junto con el investigador deberá considerar la conveniencia de posponer dichas visitas, o transformarlas en visitas telefónicas, reprogramándolas en el calendario de visitas del ensayo clínico. Deberá garantizarse que las visitas programadas in situ que sean críticas se lleven a cabo. En el caso de reprogramar las visitas estas desviaciones del protocolo no se considerarán incumplimientos graves a menos que pongan en riesgo la seguridad del paciente.

2. Reclutamiento de nuevos pacientes

Las desviaciones al protocolo previstas con carácter prospectivo no son aceptables y es esperable que todos los sujetos que se incluyan en un ensayo clínico cumplan todos los criterios de selección. El promotor junto con el investigador, en base a una valoración beneficio/riesgo que considere las características del ensayo y las circunstancias de los centros participantes podrá interrumpir el reclutamiento e incluso interrumpir el tratamiento de los pacientes del ensayo en aras a evitar riesgos innecesarios y garantizar la mejor asistencia sanitaria posible a los pacientes. Este análisis es especialmente pertinente en los ensayos clínicos que conlleven el tratamiento con inmunosupresores y por tanto un riesgo mayor de infección, sin expectativa de beneficio para los participantes.

3. Acceso al tratamiento del ensayo

Se debe garantizar el acceso de los pacientes a la medicación del ensayo en las mismas condiciones en las que se estaba dando. Se recomienda que el investigador valore la posibilidad y conveniencia de que, cuando el paciente acuda a una visita programada reciba una cantidad de medicamento que permita cubrir un periodo mayor de tratamiento.

Los Servicios de Farmacia de los hospitales podrán tomar las medidas que consideren necesarias, por ejemplo, la dispensación a una persona autorizada por el paciente del ensayo de un tratamiento que deba tomarse en casa o el envío desde el Servicio de Farmacia del tratamiento al domicilio del paciente cuando sus circunstancias lo hagan aconsejable. En relación con esto último, deberá asegurarse la conservación del tratamiento durante el transporte y la comunicación con el paciente que permita la

recepción y adecuada administración del mismo.

En el caso excepcional de que, siendo necesario, el Servicio de Farmacia no pueda enviar el tratamiento del ensayo al domicilio del paciente, dicho Servicio podrá considerar otras alternativas y encargar al promotor que organice el envío a través de un distribuidor de medicamentos autorizado.

Deberá valorarse la situación en cada caso particular, por parte del promotor, el investigador principal y el Servicio de Farmacia siguiendo las indicaciones de las directrices de la UE¹ y el apartado cuatro de la orden SND/293/2020².

En el caso de una interrupción del ensayo por falta de suministro de algún medicamento, el promotor deberá adoptar las medidas necesarias para garantizar el tratamiento alternativo de los pacientes. Esta interrupción y las medidas adoptadas se comunicarán enviando un informe Ad Hoc tanto a la AEMPS como al CEIm en los 15 días siguientes a la interrupción.

4. Consentimiento informado

Obtención del consentimiento en estudios en COVID-19

El consentimiento debe obtenerse preferiblemente por escrito. No obstante, para garantizar que el proceso de obtención del consentimiento informado se lleva a cabo evitando el riesgo de contagio, permitiendo el registro de la voluntad del paciente, y en línea con lo dispuesto en las recomendaciones éticas y legales vigentes, el consentimiento puede obtenerse de manera oral y preferiblemente ante un testigo³, documentándolo en la historia clínica del paciente, y ratificándolo posteriormente por escrito mediante la firma del paciente y del investigador, en la medida de lo posible y haciendo un esfuerzo razonable para conseguirlo.

En caso de un paciente sin capacidad para consentir o menor de edad, el consentimiento deberá obtenerse de su representante legal. Cuando las condiciones del sujeto lo permitan y, en todo caso, cuando el menor tenga doce o más años, deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo.

En caso de situaciones de urgencia, será de aplicación el artículo 7 del Real decreto 1090/2015.

Obtención del consentimiento informado en estudios ya iniciados para poder continuar en el estudio

El consentimiento debe obtenerse preferiblemente por escrito. No obstante, teniendo en cuenta la situación epidemiológica de la pandemia, y para evitar que el paciente tenga que dirigirse a los centros para la firma del consentimiento, se permite la obtención del consentimiento de manera oral (por teléfono o video-llamada, por ejemplo), documentándolo en la historia clínica del paciente, y ratificándolo posteriormente por escrito mediante la firma del paciente y del investigador.

El investigador principal o la persona que haya designado deberá enviar la hoja de información (HIP) al paciente por correo electrónico o por mensajería. La ratificación posterior por escrito mediante la firma del paciente y del investigador podrá realizarse por

² Orden SND/293/2020, de 25 de marzo.

³ Siempre que la situación epidemiológica de la pandemia lo permita.

correo, por medios audiovisuales o imágenes digitales. El paciente puede enviar la HIP firmada escaneada por correo electrónico, o puede hacer una foto del consentimiento firmado y enviarla a un teléfono únicamente accesible para el equipo investigador. Ese archivo de imagen debe imprimirse y mantenerse en el archivo del investigador como prueba de la firma.

5. Visitas de monitorización

Se recomienda al promotor actualizar los planes de monitorización del ensayo para los cuatro próximos meses priorizando la monitorización centralizada y la monitorización remota de los centros participantes que no conlleve sobrecargar de tareas al personal del centro y posponiendo en la medida de lo posible la verificación de datos fuente hasta poder acceder a la historia médica de forma presencial. El promotor acordará con los centros y equipos participantes las condiciones para dichas monitorizaciones.

La verificación remota de datos fuente podrá considerarse únicamente para los ensayos clínicos que investiguen la prevención o el tratamiento de COVID-19 y para la preparación final de datos previa al cierre de la base de datos de ensayos pivotaes que investiguen tratamientos para enfermedades graves sin alternativas terapéuticas. En todo caso se hará con las salvaguardas y precauciones indicadas en las directrices de la UE¹ y por tanto requerirá la aprobación previa de cada centro con el visto bueno del delegado de protección de datos del mismo.

No se requerirá la aprobación previa de una modificación sustancial por el CEIm ni la autorización de la AEMPS. Tampoco será necesario un consentimiento expreso del paciente para llevar a cabo la verificación de datos fuente durante la monitorización remota, dado que esta actividad está regulada legalmente como una actividad necesaria del ensayo. Por ello, el consentimiento informado prestado para participar en el ensayo, implica que se realice en los términos establecidos en la normativa que los regula, en la que se establece que el monitor puede acceder a la información clínica necesaria para la adecuada realización del ensayo⁴.

Los cambios adoptados en el plan de monitorización de datos junto con la aceptación por parte del investigador principal del centro donde la monitorización remota con verificación de datos fuente se llevará a cabo y la aceptación por parte de los delegados de protección de datos del promotor y del centro investigador se documentarán adecuadamente y se mantendrán en el archivo del ensayo clínico. Asimismo, se pondrán a disposición de la AEMPS en caso de ser requerido.

6. Transferencia de pacientes de unos centros a otros

Si fuera necesario el traslado de un paciente de un centro del ensayo a otro centro del ensayo, éste se podrá realizar siempre que:

- a) se firme un acuerdo de transferencia entre centros
- b) el nuevo centro tenga acceso al cuaderno de recogida de datos y a la historia clínica del paciente (o en su defecto el centro original le envíe una copia de la misma)
- c) el centro original envíe un informe de transferencia que resuma los datos médicos más relevantes del paciente en relación con el ensayo para facilitar su seguimiento

⁴ Confirmada la no necesidad de consentimiento con la Agencia Española de Protección de Datos.

al nuevo centro

- d) la transferencia del paciente quede documentada en el archivo del ensayo de los dos centros. No se requiere la aceptación previa de este cambio por el CEIm

La apertura de un nuevo centro de ensayo requerirá la aprobación previa de una modificación sustancial por el CEIm y para los ensayos clínicos en COVID-19, en función de la urgencia, se está aceptando la presentación de una documentación reducida. Dicha aprobación se notificará posteriormente a la AEMPS como una ampliación de centros para que el nuevo centro pueda publicarse en REec.

7. Notificaciones al CEIm y a la AEMPS

Cualquiera de las medidas excepcionales que se adopte según estas recomendaciones, debe quedar debidamente documentada en el archivo del ensayo. Sin embargo, su aplicación no requiere aprobación previa caso por caso como modificación sustancial por la AEMPS ni por el CEIm y tampoco la notificación individual de incumplimientos graves que conlleven. Aquellos cambios que se realicen en los estudios y que no afecten al bienestar y/o la seguridad de los pacientes, o a la calidad de los datos tampoco deben tramitarse como modificación relevante.

En cuanto a las medidas urgentes, no requerirán una notificación individual en el plazo de 15 días:

- El envío de los medicamentos del ensayo al domicilio del paciente. Este envío en todos los casos deberá tener el visto bueno del Servicio de Farmacia del centro.
- La realización de pruebas en un laboratorio local en vez de en el centro previsto.
- La transferencia de pacientes de un centro del ensayo a otro centro del ensayo.

El promotor deberá elaborar para cada ensayo un informe sobre todas las medidas excepcionales adoptadas junto con la valoración de riesgo realizada y su justificación que se enviará a la Agencia y al CEIm en los cuatro meses siguientes a la fecha en que se considere que la crisis del COVID-19 ha finalizado en España, a través del Portal ECM como E ii) Informe sobre la marcha del ensayo.

Para cualquier consulta a la AEMPS relacionada con estas recomendaciones puede dirigirse a:

- Departamento de Medicamentos de Uso Humano: [Área de Ensayos Clínicos](#)
- Departamento de Inspección y Control de Medicamentos: [Área de BPC y BPFV](#)