

## Resumen de la VI Jornada anual de Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm)

Lucía Arellano. Farmacóloga Clínica. CEIm Hospital Clinic Barcelona.

Itziar de Pablo. Farmacóloga Clínica. CEIm Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Marta Godé. Jefa de Servicio. Área Ensayos Clínicos, AEMPS.

Miguel Angel Lobo. CEIm Regional de la Comunidad de Madrid.

Lucía Llanos. Farmacóloga Clínica. CEIm Fundación Jiménez Díaz.

Rosa Morros. Farmacóloga Clínica. CEIm IDIAPJGol. Barcelona.

Maria Antonia Serrano. Jefa de Area. Responsable del Área de Ensayos Clínicos, AEMPS.

Mauricio Telenti. CEIm del Principado de Asturias.

El pasado 25 de noviembre de 2021 se celebró la **VI Jornada anual de Comités de Ética de la investigación con medicamentos (CEIm)**, organizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en colaboración con la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC). La Jornada se dividió en dos mesas y se trataron dos temas de máxima actualidad para los CEIm. Las novedades normativas en materia de ensayos clínicos y estudios observacionales con medicamentos requieren la adaptación por parte de los CEIm para afrontar dos retos legislativos importantes: el recién publicado Memorando de Colaboración entre los CEIm para la evaluación y gestión de los Estudios Observacionales con Medicamentos (EOMs); y la inminente aplicación del Reglamento europeo 536/2014 de ensayos clínicos con medicamentos en enero de 2022 con la llegada de la aplicación CTIS (*Clinical Trial Information System*). El contenido de la Jornada ha buscado profundizar en las implicaciones de estos cambios, con el fin de que los CEIm puedan respaldar el cumplimiento de estas normativas, cuyo objetivo final es facilitar la investigación clínica en la Unión Europea, como herramienta necesaria para mejorar los tratamientos y asistencia sanitaria a los pacientes.

**María Jesús Lamas** (directora de la AEMPS), fue la encargada de inaugurar la Jornada, dando la bienvenida a los asistentes conectados a través de *streaming*, agradeciendo y poniendo en valor el trabajo realizado por los CEIm durante la pandemia, a los que, además, identificó como los *desconocidos* de la investigación. Añadió, que desde la AEMPS están contentos y satisfechos del trabajo realizado por los CEIm, y señaló su confianza en que con la entrada del CTIS y el Reglamento, España mantendrá el puesto de liderazgo conseguido hasta el momento, ya que con la forma de trabajar coordinada que se implementó con el RD 1090/2015, se dispone del conocimiento y las herramientas necesarias para que todo salga adelante de manera satisfactoria. El abordaje de estos cambios supondrá un estímulo para mantener esa garantía y calidad en la investigación clínica, y nos permitirá continuar con el buen posicionamiento de España como líder en el desarrollo de ensayos clínicos.

**MESA - MEMORANDO DE COLABORACIÓN ENTRE CEIM SOBRE ESTUDIOS OBSERVACIONALES**

Moderada por Miguel Ángel Maciá, responsable de la Unidad de Farmacoepidemiología. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia (Departamento de Medicamentos de Uso Humano, AEMPS)

LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE LOS ESTUDIOS. **Mauricio Telenti (CEIm del Principado de Asturias)**

En aras de conseguir este reconocimiento de la evaluación entre CEIm, y de la aplicación de este Memorando de colaboración, Mauricio abordó el punto de la evaluación científica de los estudios. Los CEIm deben evaluar éticamente los contenidos científicos del estudio, que estarán claramente indicados en el protocolo. Para una evaluación adecuada del protocolo de un estudio existen diversas normativas, guías y *checklists*, algunas de las cuales son utilizadas en el memorando de colaboración: ENCePP Guide y la declaración STROBE. Comentó que la revisión y el estudio de la guía STROBE es fundamental para los miembros de un CEIm aunque mucho de su contenido se dedica a los capítulos de resultados y conclusiones. Señaló como las diferentes normativas y guías indican qué componentes deben constar en un protocolo de investigación, pero no ayudan a evaluar la calidad científica y ética de éste. Un protocolo debe contener una justificación, una hipótesis basada en una justificación correcta, un objetivo que debe dar respuesta a la hipótesis y el método que deberá ser acorde con la hipótesis u objetivo. Cuando los CEIm se enfrenten a la evaluación de los EOMs, lo que se deberá tener en cuenta es que las conclusiones del estudio puedan inducir modificaciones en los usos de los medicamentos y en las guías clínicas. Concluyó apuntando los posibles conflictos éticos de los EOMs: por afectar a los pacientes o por inducir cambios en el manejo de pacientes a futuro y recordando que un estudio puede ser científicamente correcto, pero éticamente no válido, de ahí la importancia de esta revisión por los CEIm.

LA EVALUACIÓN ÉTICA Y LEGAL DE LOS ESTUDIOS. EL CONSENTIMIENTO. **Rosa Morros (CEIm IDIAPJGol – Instituto Universitario de investigación en Atención Primaria Jordi Gol – Barcelona)**

Dentro de la evaluación ética de un EOM, o cualquier estudio, el consentimiento informado (CI) es un requerimiento. No obstante, existe un amplio espectro de EOMs (desde lo simple a lo más complejo) con idénticos requerimientos normativos y legales; y a su vez, nos encontramos con diversas modalidades de CI. Este CI puede ser por escrito y otorgado por el sujeto participante, por representación u oral ante testigo, un CI amplio obtenido con anterioridad para una misma área de investigación. Incluso puede haber modificaciones en el proceso estándar de obtención de un CI, cómo podría ser abreviados (simplificaciones en determinadas situaciones) o CI “a distancia”. Solicitudes de exención de CI tanto para participación como para acceso a datos o usos secundarios. En todos los casos, el CI tendrá que ser adaptado a las características y objetivos del estudio, y deben ser evaluados por un CEIm. En el memorando de colaboración, conscientes de esta realidad y variedad, se ha incluido una guía para la correcta elaboración de un modelo de hoja de información al participante y CI, y en el texto del documento se han tenido en cuenta los distintos escenarios. En el caso concreto de la exención del CI se debe tener en cuenta el valor social importante para la realización del estudio, si no fuera factible o viable sin la exención y si su realización entraña riesgos mínimos para los participantes. El CEIm debe considerar si cada caso cumple o no estas condiciones. Además, el CEIm debe asegurarse de que exista una base legítima distinta al consentimiento que permita el tratamiento de los datos, priorizar la minimización de datos, limitación de la finalidad de los datos, integridad, confidencialidad y transparencia al participante. Conscientes de esta complejidad, en el Memorando se ha dedicado un punto a la evaluación y cumplimiento de la normativa de protección de datos y se ha incluido una Guía de apoyo para proporcionar al CEIm la información necesaria para evaluar los aspectos de protección de datos de los estudios observacionales con medicamentos. No obstante, Rosa terminó la intervención comentando la importancia de la implicación de las instituciones para facilitar este cumplimiento, la necesidad de formación en este tema y de la dotación de herramientas que permitan habilitar procedimientos seguros para el tratamiento de los datos.

**GESTIÓN DE LOS ESTUDIOS. Itziar de Pablo (CEIm Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid)**

Entre los objetivos del Real Decreto destacan: simplificar los trámites, consolidar el dictamen único, reducir el tiempo de aprobación e inicio de los EOMs, y favorecer la transparencia y la publicación de los EOMs de seguimiento prospectivo en REec (Registro español de estudios clínicos). El objetivo del Memorando de colaboración es establecer criterios específicos comunes para la gestión y evaluación de los EOM. Los criterios comunes de evaluación han sido abordados en las ponencias anteriores.

En relación a la gestión:

- Se han establecido plazos de evaluación que simplifiquen el proceso y permitan una común forma de trabajar entre los distintos CEIm.
- Se ha trabajado en la elaboración de un modelo de dictamen único. Este modelo que se incluye como anexo incorpora las consideraciones especiales de evaluación de acuerdo a lo establecido en RD 957/2020 para los EOMs: identifica el EOM de seguimiento prospectivo solicitado por la Autoridad al titular de autorización de comercialización de la molécula como condición a la autorización, e incluye la consideración del estudio sin interés comercial.
- Se incluyen los CI con las distintas modalidades comentadas con anterioridad.
- Uno de los temas más conflictivos durante la elaboración del Memorando, y también en el coloquio de la Jornada, fue la omisión del listado de centros e investigadores participantes. En el modelo propuesto solo se identifica el investigador coordinador en estudios multicéntricos o el principal en estudios unicéntricos. No se listan los centros participantes, por considerar que este punto corresponde a una valoración local, y por suponer una importante carga burocrática en las secretarías de los CEIm. Así mismo, el cambio de investigadores o centros participantes en el Memorando se ha considerado como modificación no sustancial.
- Se ha incluido un punto para la realización del seguimiento del estudio por el CEIm, donde se establecen las comunicaciones que deben enviarse al CEIm. Este punto no ha sido abordado por el RD957/2020.

Durante el coloquio se informó de que este documento elaborado en un primer momento, podrá ser revisado y/o modificado, al igual que habrá que implementar como recabar las dudas o preguntas que surjan en el futuro y derivadas de esta implementación.

**APLICACIÓN DEL REGLAMENTO 536/2014 Y UTILIZACIÓN DE CTIS****MESA 1: IMPLICACIONES DE ESTA APLICACIÓN CTIS.****Moderada por María Sanz (Área Ensayos Clínicos, AEMPS)****VISIÓN DE LA AEMPS. M<sup>a</sup> Antonia Serrano Castro (Responsable del Área de Ensayos Clínicos, AEMPS)**

M<sup>a</sup> Antonia abordó en su presentación los cambios que introduce la aplicación del Reglamento 536/2014 sobre ensayos clínicos y con los que tendremos que familiarizarnos lo antes posible.

Principales cambios identificados por M<sup>a</sup> Antonia:

- Debemos redactar informes de evaluación y utilizar CTIS en inglés con nuevas abreviaturas que cada entidad debe manejar para entender los procesos.
- Habrá un dossier único de ensayo clínico con la parte I común para todos los Estados miembros concernidos (MSC) y una parte II específica por MSC. La evaluación de la parte I será coordinada en la UE, dirigida por el Estado miembro notificante (*Reporting Member State, RMS*) durante todo el ensayo y basada en decisiones únicas por cada Estado. La parte II en el caso de España se evaluará por el CEIm.

- Habrá nuevos tipos de solicitudes: 1) El Reglamento permite enviar a evaluación solo la parte I, seguida de una solicitud de la parte II en los 2 años siguientes (si no se envía la segunda solicitud, la parte I caduca en el plazo de 2 años). 2) Adición de Estado miembro para un ensayo clínico (CT) autorizado.
- Resoluciones: podremos considerar el CT autorizado, autorizado con condiciones o denegado. La condición solo es posible cuando la valoración global de la parte I o de la parte II es que la relación beneficio-riesgo es favorable con la información ya disponible. Una conclusión de no autorizar el ensayo en el informe de evaluación de la parte I será vinculante para todos los MSC.
- Si el ensayo no incluye el primer participante en los dos años siguientes, la autorización caduca.
- Elección del RMS: se elige durante los 3-5 primeros días del periodo de validación. Es necesario en todos los CT a los que aplique el reglamento. En los CT nacionales, el MSC (único) es nombrado siempre RMS.
- Plazos de evaluación: aplicará el silencio positivo (si la AEMPS o CEIm no evalúan en plazo) y el desistimiento táctico (si el promotor no responde en plazo) en la validación y en las evaluaciones parte I y parte II.
- Reglamento sobre cooperación entre MSC sobre seguridad: se aprobará un Reglamento de implementación sobre cooperación de los Estados miembros en la evaluación de la seguridad respecto a notificaciones de sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas e informes anuales de seguridad. Los CEIm delegarán en la AEMPS las evaluaciones de seguridad.
- Procedimiento acelerado de evaluación de CT en COVID-19: se continúa con el plazo de 15 días máximo de evaluación.
- Transparencia: en CTIS se aplicarán las reglas establecidas de transparencia en las que las exigencias de publicación dependen de la fase de CT.

Finalizó informando que habrá un periodo de transición de tres años. Durante este periodo coexistirán el portal de ensayos clínicos con medicamentos de la AEMPS (ECM y la aplicación SIC-CEIC) y la plataforma CTIS. El promotor podrá solicitar la convalidación de la autorización del ensayo previa a la aplicación del reglamento (hacer la transición) en cualquier momento durante estos tres años a través de CTIS y es obligatorio que al final de este periodo todos los ensayos que mantengan algún centro activo en la UE hayan convalidado la autorización para poder continuar en marcha.

#### VISIÓN DE UN CEIm. Lucía Llanos (CEIm de la Fundación Jiménez Díaz)

La plena aplicación del Reglamento Europeo de Ensayos Clínicos y la puesta en marcha de CTIS implican una serie de cambios en el funcionamiento actual de los CEIm que es importante tener en cuenta para realizar la transición de manera adecuada, y que se tratarán en los próximos meses en el contexto del Memorando de Colaboración AEMPS-CEIm.

Se pueden dividir estos cambios en dos grupos:

#### **1** Cambios en la *forma* del procedimiento de evaluación:

- Coexistencia del portal de ECM/SIC-CEIC y CTIS durante 3 años, lo cual implica que se podrán recibir solicitudes desde ambos sistemas: hasta enero de 2023 se podrán recibir tanto solicitudes iniciales de evaluación como modificaciones sustanciales, y desde febrero de 2023 hasta enero de 2025 sólo se podrán enviar por portal ECM las modificaciones sustanciales (MS) y notificaciones de CT autorizados bajo la legislación previa, y el resto por CTIS.

- Acortamiento en el tiempo (plazos) de validación, evaluación y toma de decisiones: los tiempos totales no se modifican, pero sí los intermedios, ya que hay que subdividir los tiempos para permitir los diálogos entre AEMPS y CEIm para fijar la opinión única de España y entre los CMS con el RMS. Además, se contempla el silencio positivo en validación y evaluación y no se prevén paradas de reloj en periodos vacacionales de verano como hasta ahora, pero se mantendrá la parada de reloj en Navidad. Como consecuencia de todo ello, los CEIm han de articular una serie de cambios organizativos dirigidos a contar con la capacidad de responder rápido y si es necesario convocar reuniones *ad hoc* para ello. Para facilitar esto, habría que revisar los criterios de *quorum* definidos en los PNT de los comités para agilizar la toma de decisiones en subcomisiones/subcomités.
- El modelo de informe de evaluación a utilizar para la parte I es el mismo que se está utilizando actualmente en las evaluaciones realizadas por *Voluntary Harmonisation Procedure (VHP)*, piloto del procedimiento armonizado de evaluación europea.
- En relación al formato de documentación a aportar de la parte II, existen algunos aspectos a concretar, como el idioma en el que habrá que redactarla o si hay que adaptar los modelos que se vienen utilizando.

- 2 Cambios en el *contenido* del procedimiento de evaluación: aunque el contenido de la evaluación no cambia significativamente, sí es importante subrayar que, dado que de manera general se contempla una sola ronda de solicitud de aclaraciones, se precisa un cambio en la forma de expresar las mismas del que tenemos que ser conscientes y transmitir a los miembros de los CEIm. En general, se requiere mayor claridad en la redacción de las aclaraciones.

Como conclusión y para el debate nos dejó la siguiente reflexión: dado que la aplicación del Reglamento Europeo de CT va a suponer un reto para el funcionamiento actual de los CEIm se debe revisar el Memorando de colaboración e intercambio de información entre la AEMPS y los CEIm para definir los aspectos importantes de las evaluaciones.

## **MESA 2: SISTEMA DE INFORMACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE LA UE, CTIS.**

### **Moderada por Laura Lavín (Área Ensayos Clínicos, AEMPS)**

#### PLAN DE FORMACIÓN DE CEIm. CASOS PRÁCTICOS CTIS. **Marta Godé (Área Ensayos Clínicos, AEMPS)**

Marta mostró con ejemplos prácticos la funcionalidad en CTIS para dar soporte a alguno de los puntos comentados previamente en otras ponencias o presentaciones con implicación específica para el CEIm:

- Selección del RMS: explica cómo será el procedimiento. Prima el criterio de ser voluntario y que haya una carga equitativa de trabajo, pero si ningún Estado miembro es voluntario y no hay acuerdo entre los MSC, el RMS propuesto por el promotor será el elegido para serlo. También informa del margen tan estrecho de días (solo 3 o 5 días) para optar o aceptar esta condición cuando el elegido sea España, teniendo en cuenta que la decisión debe ser conjunta CEIm-AEMPS.
- Validación de la solicitud: el CEIm solo es responsable de validar la documentación de la parte II, y debe indicar en CTIS las posibles subsanaciones con celeridad suficiente para que en el caso de solicitudes que incluyen parte I y parte II sea el RMS quien se las transmita al promotor.
- Incidió en prestar atención en los casos en los que el Reglamento establece decisiones o acciones tácitas, ya que el no desempeño de las mismas hace que el resultado sea positivo. Especial atención por tanto en validaciones y decisiones desfavorables de la parte I y II, que

deben ser realizadas con celeridad. Ejemplo: si la conclusión de la parte I es favorable, y no hay conclusión final de la parte II y vence el calendario (45 (+31) + 5) la decisión final será AUTORIZADO.

- Perfiles de usuarios. En España, la AEMPS será la encargada de administrar los perfiles para los CEIm, pero tenemos que establecer en cada CEIm cuantos usuarios habrá y el perfil de cada uno de ellos, sabiendo que cada perfil tiene asociadas unas tareas en CTIS. Los perfiles a identificar serán: *submitter*, *preparer* y *viewer*.
- Mostró de manera gráfica los tiempos de evaluación y como se dividen en subpartes para los diálogos que habría que mantener entre AEMPS/CEIm cuando España es RMS o bien MSC.
- Repasó las recomendaciones técnicas mínimas necesarias para trabajar en CTIS.
- Informó de todas las actividades de formación desarrolladas por la EMA, y la forma de encontrarlas y utilizarlas
- Identificó los módulos de formación específicos: introducción (módulos 1 y 2) dirigidos a AEMPS/CEIm/promotor, funcionalidades comunes (módulos 3, 4 y 7) dirigidos a AEMPS/CEIm/promotor, dirigidos a AEMPS y CEIm (*Authority*) módulos 5, 6, 8, 9 y 15.

#### VISIÓN DE UN CEIm. Miguel Ángel Lobo (CEIm Regional Comunidad Madrid)

Miguel Angel abordó la aplicación CTIS desde la perspectiva del CEIm. CTIS sería, salvando las distancias, el equivalente a los actuales SIC-CEIC, Matraz y REEC, a los que terminará sustituyendo. En la página de la EMA (*European Medicines Agency*) existe abundante material para la formación en el manejo de la plataforma CTIS para cada uno de los agentes implicados en la evaluación y seguimiento de los ensayos clínicos con medicamentos. Destacar el documento denominado “*CTIS Training List of Acronyms*”, que será conveniente tener siempre disponible hasta familiarizarse con la terminología del nuevo sistema de información.

CTIS es el portal/aplicación de CT de la UE, aunque la EMA sea quien lo ha desarrollado y se encarga de su mantenimiento y de desarrollar los programas de formación. Permite la interrelación entre los Promotores y los Estados Miembros, a través de sus respectivas Agencias del Medicamento y los Comités de Ética de la Investigación, para realizar la tarea de evaluación, autorización y seguimiento de los ensayos clínicos con medicamentos.

CTIS guiará todo el proceso de evaluación de los estudios, desde su validación hasta el dictamen final, pasando por la valoración de los documentos correspondientes a la parte I y a la parte II. Permitirá documentar el resultado de las evaluaciones tanto de la parte I como de la parte II en los plazos establecidos por el Reglamento 536/2014 (Artículos 6 y 7).

Mediante CTIS se podrán evaluar las solicitudes iniciales de evaluación de un CT, las MS y la adición de un nuevo Estado Miembro en un CT autorizado.

CTIS dispone de 6 funcionalidades principales:

1. *CLINICAL TRIALS OVERVIEW*: que permite buscar y ver toda la información disponible sobre los ensayos clínicos que cada CEIm ha evaluado o está evaluando.
2. *ANNUAL SAFETY REPORTING*: que sirve para la consulta y valoración de los Informes Anuales de Seguridad de los CT.
3. *NOTICES AND ALERTS*: servicio de noticias y alertas que indican a los agentes implicados en la evaluación y seguimiento de los CT las actividades y otras cuestiones sobre las que tienen que estar pendientes en todo el procedimiento.

4. *TASK*: para la gestión de las distintas tareas que se deben ir completando en el ciclo de vida de la evaluación de las solicitudes relacionadas con los ensayos clínicos (Inicial/Modificaciones relevantes y adición de un Estado Miembro) y también de los Informes Anuales de Seguridad (ASR) dentro de los plazos establecidos.
5. *AD-HOC-ASSESSMENT*: para la evaluación de asuntos relacionados con la seguridad o posibles temas sobre la calidad de un medicamento, cuando afecta a varios ensayos clínicos y se debe evaluar el asunto de manera coordinada entre los Estados Miembros implicados. De esta evaluación pueden derivar medidas que se toman vía “*Corrective Measure*”.
6. *USER ADMINISTRATOR*: que se encarga de la distribución de los permisos que establecerán las capacidades de gestión en el sistema de los agentes que participan en el proceso, lo que se denomina adjudicación de los roles.

Las funcionalidades de gestión que sirven de apoyo a sus usuarios para la realización de las actividades relacionadas con los ensayos clínicos con medicamentos y que son relevantes para la gestión de los ensayos clínicos serían:

- » *NOTICES AND ALERTS*, ya comentada.
- » *TASKS* o Tareas, ya comentada.
- » *TIMETABLE*, que permite conocer el estado de las diferentes fases de un procedimiento de evaluación (completadas o pendientes), así como las fechas límite para ser cumplimentadas.

En la imagen se muestra un esquema de los pasos que pueden ser necesarios en CTIS para la evaluación de un determinado ensayo clínico con medicamentos.



La AEMPS clausuró la Jornada apuntando principalmente los retos que tenemos por delante, fundamentalmente con la aplicación del Reglamento Europeo y como debemos seguir trabajando y formándonos en CTIS para conseguir mantener el atractivo de nuestro país para la realización de ensayos clínicos con medicamentos y el fomento de la investigación.

**REFERENCIAS**

1. Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano. [https://boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2020-14960](https://boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2020-14960)
2. Memorando de colaboración entre los Comités de Ética de la investigación con medicamentos para la evaluación y gestión de los Estudios Observacionales con Medicamentos. [https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/estudios-PA/Memorando\\_CEIMS.pdf?x48039](https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/estudios-PA/Memorando_CEIMS.pdf?x48039)
3. ENCePP Checklist for Study Protocols. [http://www.encepp.eu/standards\\_and\\_guidances/documents/ENCePPChecklist-forStudyProtocols.doc](http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/documents/ENCePPChecklist-forStudyProtocols.doc)
4. The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology. [http://www.encepp.eu/standards\\_and\\_guidances/methodologicalGuide.shtml](http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/methodologicalGuide.shtml)
5. Declaración STROBE. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2020496/pdf/pmed.0040297.pdf>
6. Organización Panamericana de la Salud y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médica. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, Cuarta Edición. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); 2016. [https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline\\_SP\\_INTERIOR-FINAL.pdf](https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf)
7. Reglamento (UE) n °536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014 , sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=ES>
8. Appendix, on disclosure rules, to the “Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited - EMA/42176/2014”. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-regulation#transparency-rules-section>
9. Ver sección 11 en el documento “Question and answers document – Regulation EU 536/2014” en el capítulo V del volumen 10 de Eudralex. [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10\\_en#fragment1](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en#fragment1)
10. Memorando de Colaboración e Intercambio de Información entre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/ensayosclinicos>
11. Clinical Trials Information System: training and support. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system-training-support>

**Entidades patrocinadoras y colaboradoras de ICB digital**

AstraZeneca, Chiesi España, S.A., Laboratorios Menarini, S.A., Lilly, S.A., MSD y Sanofi