

REPUBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL
DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

ANEXO No. 06

REQUERIMIENTOS PARA LA SOLICITUD DE MODIFICACIONES A ENSAYOS CLÍNICOS
AUTORIZADOS

DE LA REGULACIÓN No. 21-2000

REQUISITOS PARA LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN Y MODIFICACIÓN DE ENSAYOS
CLÍNICOS EN CUBA

2005

CECMED Calle 200 No. 1706 e/ 17 y 19, Rpto. Siboney, Playa, Ciudad de La Habana. CUBA. CP 11600, Apdo. Postal 16065. Telf.: (537) 2718645, 2718767, 2718622, 2718823 Fax: 2714023 e-mail: cecmed@cecmed.sld.cu

CONTENIDO

1.- Generalidades	3
2.- Sobre la Clasificación de las Modificaciones	3
3.- Sobre la Documentación a presentar según el tipo de Modificación.....	6
4.- Sobre las Características de las Modificaciones	7
5.- Otras Consideraciones	7
6.- Bibliografía	8
7.- Anexo	9

1. Generalidades

- Este documento tiene como objetivo brindar la información necesaria para que el trámite y la evaluación de la solicitud de Modificación a Ensayos Clínicos autorizados puedan realizarse de manera ágil, pertinente y oportuna.
- Se dirige a todos los profesionales que participan en la planificación y ejecución de los ensayos clínicos. Sus principios son aplicables a las fases de la investigación clínica de medicamentos, incluyendo los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia
- Se solicitarán al CECMED las Modificaciones que se precisen en un ensayo clínico autorizado durante su ejecución y/o una vez finalizado el estudio, relacionado con el producto, el protocolo o el sujeto que se involucra en el estudio, atendiendo a los aspectos éticos, metodológicos, técnicos, de calidad y/o administrativos que se traten.
- La documentación que se requiere presentar para la solicitud del trámite de Modificación estará en dependencia del tipo de cambio que se presente (ver apartado 2); pero siempre deberá incluir la justificación de los mismos, los resultados de estudios que lo avalen y las páginas del protocolo con las modificaciones que se solicitan.
- Se detallan en este anexo las características y tipos de modificaciones que con mayor frecuencia se presentan (ver apartado 3). Cualquier otro tipo de cambio que se presente y que no este incluido en esta clasificación, se ubicará caso a caso, con el solicitante.
- No se considerarán modificaciones, los cambios en un ensayo clínico autorizado que por su magnitud y complejidad impliquen una nueva concepción del estudio o un cambio en la fase del mismo.
- El número y complejidad de las modificaciones que se solicite en un trámite, responderá siempre a la obtención de mejoras en la ejecución del estudio y/o la seguridad, beneficios o protección al sujeto involucrado en el estudio.

2.- Sobre la Clasificación de las Modificaciones

Teniendo en consideración la necesidad de agilizar el proceso de evaluación en este tipo de trámite, y la importancia que tienen los cambios en los ensayos clínicos durante su ejecución o una vez finalizados para garantizar el cumplimiento de Buenas Prácticas Clínicas (BPC), se han clasificado las Modificaciones en Menores y Mayores atendiendo a:

- Su repercusión en la concepción y diseño del estudio autorizado,
- La implicación de las modificaciones propuestas en los sujetos incluidos o por incluir en el estudio en ejecución,
- La naturaleza del cambio,
- Número y magnitud de los cambios,
- El impacto en los futuros resultados del estudio,
- La adherencia al protocolo en ejecución y
- El cumplimiento de las BPC.

Con el propósito de facilitar la preparación de la documentación a presentar para las solicitar este tipo de trámite, se describen y clasifican los ejemplos mas frecuentes de solicitud de Modificaciones (prototipos), y que sirven de guía al solicitante.

MODIFICACIONES		Menores	Mayores
En los participantes del estudio (investigadores, monitores, u otros)		X	
En el sitio de investigación <ul style="list-style-type: none"> Incluir una nueva Institución Retirar una Institución del estudio Cambios internos, del sitio de Investigación (dentro y fuera de Institución. Ej: cambios en el sitio de administración del producto en investigación)		X	
En Objetivos e Hipótesis, atendiendo a la demostración de la seguridad y el efecto /eficacia /efectividad del producto en investigación (ej. Relacionados con un cambio de dosis, con la inclusión de una nueva etapa en el estudio por la evaluación de nuevos end-points).			X
En el Diseño, relacionados con el diseño experimental, los grupos de estudio, los métodos de asignación al tratamiento, el enmascaramiento, la duración, si es ingresado o no ingreso (ej. Incluir o excluir etapas en el estudio, cambios en los grupos (control), en la aleatorización, y cegaje).			X
En los Criterios de Selección (diagnóstico, inclusión, exclusión, salida, de interrupción)	Cuando no hay implicación para el sujeto involucrado en el estudio (ej. Límites de tiempo para entrar o salir del estudio, rectificación de valores de laboratorio, edad, sexo, etc)	X	
	Cuando puede existir agresión para el sujeto involucrado, de manera directa o indirecta (ej. Cambios en los procedimientos diagnósticos, incluir una nueva biopsia, límites de tiempo para concluir tratamiento – adyuvante, terapia biológica o específica - inclusión, exclusión o cambios en las terapias por variaciones en los estándares de la terapéutica habitual, no considerar la progresión de la enfermedad – solo si agrava la capacidad-, para evaluar supervivencia)		X
En los Aspectos Éticos	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en la Información que se ofrece al paciente (ej. En la información a las Madres por ajustes en las consideraciones prácticas del ensayo) Cambios en el Consentimiento informado por problemas de comprensión, por lenguaje inadecuado u otros problemas en el contenido del documento 	X	
	Cambios en el Consentimiento informado por: <ul style="list-style-type: none"> Modificaciones en el protocolo Por la aparición de nuevos eventos adversos (frecuentes y graves) con el producto en estudio o control 		X

En la Evaluación de la Respuesta	En los criterios o indicadores de evaluación (ej. Cambios de criterios para evaluación de toxicidad de OMS, por los Criterios Comunes de Toxicidad – CTC -, o de respuesta antitumoral por RECIST, cambios en los valores de referencia de parámetros hematológicos o hemoquímicos)	X	
	Cambios en los métodos de evaluación de cualquier tipo que repercuten en mayor agresión al sujeto involucrado, ya sea de manera directa o indirecta (ej. Incluir nuevas o eliminar pruebas, aumentar o disminuir la frecuencia de evaluación establecidas)		X
En Tratamiento (para cualquier grupo en estudio)	Con la Prescripción, incluyendo lo relacionado con la vía de administración, dosis, frecuencia, duración del tratamiento, tratamiento concomitante e interrupción del tratamiento (ej. Cambios en el tiempo para la reinmunización o retratamiento, en el dispositivo de administración del producto, en las dosis a administrar, en el esquema de tratamiento)		X
	Con el Producto, relacionadas con los aspectos de la evaluación Químico-Farmacéutico-Biológica, forma de presentación de los productos en estudio, su composición y conservación. Ejemplos <ul style="list-style-type: none"> • Manejo del producto en Investigación (control, (distribución, almacenamiento, retorno, otros) • Cambios relacionados con la Calidad de los productos que se administran en el estudio. • Cambios en el proceso productivo (análisis caso a caso) • Otros (nuevos materiales de referencia, etcétera) 		X
Extensión del período de Validez de la Autorización para el inicio del estudio		X	
En el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD)	• Como resultado de cambios en otros acápite del Protocolo	X	
	• Por problemas inherentes al CRD, que se detectan durante la ejecución del estudio		X
	• Cambios en el Formato del CRD	X	
En los Métodos Estadísticos	En el tamaño de muestra relacionado con el número de sujetos a incluir, la compensación de las posibles pérdidas y abandonos (ej. Recalculo por inclusión de un nuevo grupo, disminuir el número total a incluir)		X

	En el Plan de análisis estadístico, que están relacionados con cambios en el diseño, las variables de respuesta, u otros aspectos (ej. Incluir, nuevos métodos estadísticos, variar su frecuencia de aplicación, replanteamiento del análisis de las variables, incluir análisis interin, análisis de efecto confusor)		X
Consideraciones Prácticas relacionadas con la conducta frente al sujeto, el plan detallado para la ejecución del ensayo, los deberes y responsabilidades de las partes, cuestiones sobre confidencialidad y sobre la localización del personal vinculado al ensayo. Ejemplos <ul style="list-style-type: none"> • Cambios en el desarrollo del estudio en respuesta a las modificaciones que se solicitan • Cambios inherentes a la inclusión de nuevos sitios de reclutamiento o Instituciones a participar en el estudio • Cambios en el Cronograma del ensayo en ejecución • Cambios en el mecanismos de recogida de muestras 		X	
Otros (ej. La aparición de 3 o más modificaciones menores en un trámite)			X

3.- Sobre la Documentación a presentar según el tipo de Modificación.

La solicitud del trámite de Modificación podrá presentarse en dos formas, dependiendo que se trate de modificaciones menores, mayores o ambas.

- a. Para el caso que se trate de Solicitud de **Modificaciones Menores**, se presentará una **Notificación** que incluya:
 - Carta de Notificación que describa el /los cambios a que se refieren, con la justificación para la realización de los mismos. Para el caso de inclusión de nuevos investigadores es preciso incluir su resumen curricular (Nombre y apellidos, Especialidad, Institución y Servicio en que trabaja, Experiencia en Ensayos Clínicos)
 - El dictamen del Comité del CEIC o CER, cuya aprobación no debe ser mayor a los 30 días en que se presenta la solicitud (excepto la extensión del periodo de validez de autorización del estudio)
 - Las páginas del protocolo, con los arreglos pertinentes a la solicitud.
- b. Para el caso que se trate de **Modificaciones Mayores** (o cuando se presenten ambos tipos de modificaciones), se presentará un trámite de **Solicitud de Modificación** que incluya:
 - Modelo de Solicitud de Modificación
 - Formulario para la Solicitud de Modificación de Ensayos Clínicos (Anexo)
 - Carta con la descripción y justificación de la(s) Modificación (es) solicitada(s)
 - Resultados de estudios que avalen la Modificación propuesta (cuando proceda)
 - Dictamen de aprobación de la Modificación del CEIC o CER
 - Páginas del protocolo con los arreglos correspondientes que respondan a las Modificaciones solicitadas.
- c. Para el caso en que se presenten trámites con ambos tipos de modificaciones, se incluirá en la documentación los elementos correspondientes a las modificaciones mayores, según los cambios propuestos.

4.- Sobre las Características de las Modificaciones

- La **Notificación de Modificaciones Menores** se presentará a la Secretaria del CECMED y se recibirá como respuesta un Acuse de Conformidad, en un periodo no mayor de 40 días. Durante ese tiempo se realizara el cambio notificado y el estudio continuará su curso sin interrupciones. Si el solicitante no recibiera la respuesta del CECMED en este periodo, se asumirá la autorización del cambio por su parte. Para el caso en que excepcionalmente el CECMED no esté conforme con la modificación notificada se informará oportunamente al solicitante la decisión (en el plazo de los 40 días) y se procederá en consecuencia.
- Las solicitudes de Modificaciones Mayores a ensayos clínicos autorizados recibirán respuesta del CECMED en un tiempo no mayor de 60 días posteriores a la presentación del trámite. En todos los casos en que se autorice, se emitirá un Certificado que avale dicha condición donde se describirán las modificaciones aprobadas, las precisiones requeridas en el estudio al que se autoriza la modificación, la fecha de autorización del trámite de modificación del ensayo clínico y su plazo de validez.
- En los casos que se requiera completar la información del trámite para poder proceder al autorizo de la Modificación se confeccionará carta de solicitud de completamiento de documentación con la descripción detallada de los aspectos que precisan de completamiento.
- Durante el tiempo que transcurre entre la solicitud de Modificaciones Mayores y la respuesta del CECMED, el ensayo clínico en curso deberá continuar su ejecución en las condiciones en que fue autorizado. Es facultad del Promotor la detención temporal o no del estudio, en correspondencia con la magnitud de los cambios solicitados.
- Cuando por las características, magnitud y/o complejidad de la Modificación solicitada se considere rechazada, se emitirá una carta de notificación de rechazo en la que se detallen las causas que motivan la decisión.

5.- Otras Consideraciones

- La Notificación para el caso de modificaciones menores, podrá realizarse como máximo en tres ocasiones durante el transcurso de un estudio.
- El trámite de solicitud de modificaciones mayores podrá realizarse como máximo en dos ocasiones durante el transcurso de un estudio. Para casos especiales se considerará una tercera ocasión, luego de un análisis previo con el promotor.
- El CECMED podrá realizar inspección a un ensayo clínico en ejecución o finalizado, teniendo como punto de partida la solicitud de una modificación, lo cual pudiera ocasionar que la respuesta a dicha solicitud esté condicionada a los resultados de la misma.
- Ante la solicitud de completamiento de documentación, para concluir un trámite de Modificación, el solicitante deberá dar respuesta en un tiempo no mayor de 60 días, ya sea favorable o desfavorable. Una vez transcurrido este tiempo, si no se recibe respuesta, se procederá a la cancelación de dicho trámite.
- Cuando por las implicaciones para iniciar o continuar la ejecución de un estudio, el promotor decida detener un ensayo, deberá incluir información al respecto en la documentación que se presente para la solicitud de Modificación al ensayo clínico.

6.- Bibliografía

- FDA. Guidance Concerning Demonstration of Comparability of Human Biological Products, Including Therapeutic Biotechnology-derived Products. CDER. CBER. USA. 1996.
- Guía ICH Tripartita y Armonizada para la Buena Práctica Clínica. (BPC). Biomedical Systems. El medicamento I+D. Investigación Clínica N° 2. Barcelona. 1997.
- EMEA. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for Guidance on Clinical evaluation of New Vaccines. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). London. 1998.
- New printing of Revised April 1, 1998 Code of Federal Regulations. Good Clinical Practice. Parts 50, 54, 56, 312, 314 Plus ICH Guidelines as adopted by the FDA. RegStart. Building Better Researchers. U.S.A. 1998.
- Reg 18-99. Requerimientos para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia. CECMED.1999
- Orta SD, Sánchez CA, Pérez RO, Sánchez R. Regulación No. 21-2000. Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba. CECMED; 2000.
- Orta SD, Ortega G. Regulación No. 26-2000. Requerimientos para Manejo y Uso de los Productos en Investigación en los Ensayos Clínicos y Responsabilidades de las Partes. La Habana, Cuba. CECMED; 2000.
- CECMED (Cuba). Regulación No. 20/2000. Buenas Prácticas Clínicas en Cuba. La Habana: El Centro; 2000.
- Manual of Standard Operating Procedures and Policies. Changes to an Approve Application - Administrative Handling and Review of Annual Reports. CBER Regulatory SOP 8411.1. CBER/FDA. October 2001.

ANEXO.1 Resumen de la Regulación No. 33 – 2003. Cambios al Proceso de Producción de Productos Biológicos Registrados. Comparación de Productos Biológicos. CECMED. Cuba. 2003

Cambios mayores. Son aquellos que tienen una gran potencialidad de incidir negativamente sobre la identidad, fortaleza / potencia, calidad, y pureza, características determinantes sobre la calidad, la seguridad y eficacia del producto.

Cambios menores. Son aquellos cambios que se consideran tienen una potencialidad mínima de incidir en los aspectos anteriormente descritos.

Cambios mayores

3.3 Cambios en el producto

3.3.1 Cambio en la composición del medicamento o de los materiales auxiliares (excipientes diferentes o nuevos, transportadores o tampones, estabilizadores, preservantes).

3.3.2 Cambio en la forma de dosis.

3.6 Cambios relacionados con los estudios de estabilidad

3.6.1 Eliminación de ensayos o modificación de criterios de aceptación para el protocolo de estabilidad.

3.6.2 Extensión en el período de vencimiento y/o cambian las condiciones de almacenamiento, en la composición del contenedor / tapón u otras condiciones que las utilizadas en el estudio de vida real, según el estudio de estabilidad aprobado en el Registro Sanitario del Medicamento.

3.6.3 Cambios en las condiciones de almacenamiento de los productos intermedios y producto terminado (basado en el protocolo del estudio de estabilidad a tiempo real aprobado por el CECMED y que afecta también el etiquetado del producto).

Cambios menores

4.5 Cambios relacionados con los estudios de estabilidad

4.5.1 Cambio en las condiciones de transportación (ej.: temperatura, envase o custodia) basado en los datos derivados de los estudios de estabilidad en el registro aprobado.

4.5.2 Cambio en el protocolo del estudio de estabilidad, que incluya rangos más estrechos en los parámetros de estudio (ej.: ensayos adicionales o especificaciones más estrechas).

4.5.3 Adición de más puntos de ensayo al protocolo de estabilidad.

4.5.4 Cambio en las condiciones de almacenamiento de los productos intermedios del proceso, en correspondencia con el protocolo aprobado.



**FORMULARIO PARA LAS SOLICITUDES DEMODIFICACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO**

PARA USO EXCLUSIVO DEL CECMED

		PRELIMINAR	CUALITATIVA
No DE ENTRADA.:	EVALUADOR:		
	FECHA:		
	FIRMA:		
	DICTAMEN:		

Tipo de Producto: _____
Nombre del Producto: _____
Fortaleza: _____
Forma Farmacéutica: _____

I Indicación propuesta: _____

II Institución o Promotor: _____

DOCUMENTOS A PRESENTAR:	Solicitante			Supervisado	
	Si	No	NP	P	C
Modelo de Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayo Clínico					
Documentación que avale la modificación solicitada, ya sean estudios de calidad, fármaco-toxicológicos o clínicos. (según proceda)					
Dictamen de aprobación del Comité de Ética (CEIC/ CER)					
Para cambios mayores presentar el protocolo con las modificaciones realizadas					
Para cambios menores presentar las hojas con las modificaciones realizadas.					

Recomendaciones para el llenado de este Formulario:

Para cambios mayores y menores consultar el Anexo 1 que acompaña a este formulario.

El solicitante de la Modificación al Ensayo Clínico DECLARA que la información anteriormente descrita es verídica y coincide exactamente con la documentación que se adjunta.

Leyenda: NP: No Procede, P: Preliminar, C: Cualitativa

Anexo 1

1. Cambios realizados en el Ensayo Clínico considerados como Modificaciones Mayores.

- Cambios en Especificaciones de Calidad, proceso productivo, formulación.
- Cambios en Objetivos e Hipótesis.
- Introducir cambios en el diseño del estudio: aleatorización, cegaje, asignación de tratamientos, grupos controles.
- Cambios en el tratamiento, dosis, vía de administración.
- Cambios en los parámetros de la evaluación de Eficacia y Seguridad.
- Cambios en Aspectos Éticos y de Consentimiento Informado.

2. Cambios realizados en el Ensayo Clínico considerados como Modificaciones Menores.

- Inclusión de nuevos Investigadores e Instituciones.
- Cambios en los criterios de selección, cuando no afecten el diseño aprobado.
- Cambios en las Consideraciones Prácticas, para mejorar la organización del Ensayo.
- Aspectos relacionados con la manipulación del producto, condiciones de administración.
- Cambios en el CRD, conforme solicitud de las modificaciones.
- Algunos cambios en aspectos de calidad de la formulación (extensión del plazo de validez).

Observaciones:

Supervisado por: _____ Fecha: _____ Firma: _____