

15 de enero de 2003

**PROYECTO DE REAL DECRETO POR EL QUE SE REGULAN LOS ENSAYOS CLINICOS CON MEDICAMENTOS**

Los ensayos clínicos con medicamentos han sido objeto de regulación en el Título Tercero de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y su desarrollo reglamentario en esta materia mediante el Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.

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, ha venido a armonizar las legislaciones de los Estados miembros de la Unión Europea sobre ensayos clínicos con medicamentos en seres humanos, lo que ha hecho necesario la modificación de la legislación española vigente en esta materia. En este sentido, el artículo 125 de la Ley 53/2002, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social, ha introducido diversas modificaciones en el título Tercero de la Ley del Medicamento con la finalidad de eliminar las discrepancias de la citada norma con la Directiva 2001/20/CE, dotando así de la necesaria cobertura legal a este reglamento.

La presente disposición, por tanto, viene a incorporar en su totalidad al ordenamiento jurídico interno la Directiva 2001/20/CE, sustituyendo al actual Real Decreto 561/1993, de 16 de abril por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos, dotando de nuevo desarrollo reglamentario a la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento en cuanto a ensayos clínicos se refiere.

En el presente Real Decreto se han tenido en cuenta los principios básicos para la realización de ensayos clínicos con seres humanos fundamentados en la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano respecto a la aplicación de la biología y la medicina, reflejados en la Declaración de Helsinki y en el Convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina, así como las normas para la adecuada protección de los datos personales.

Por otra parte, se habilitan nuevos procedimientos administrativos para la autorización de los ensayos clínicos por parte de la Administración General del Estado, lo que supone agilizar y simplificar los trámites actualmente existentes, equiparando las distintas reglamentaciones en esta materia de los Estados miembros de la Unión Europea y permitiendo el mutuo reconocimiento entre las Autoridades Sanitarias de dichos Estados respecto a los resultados de los ensayos clínicos realizados.

En cuanto a la evaluación del ensayo clínico, en el ámbito que les concierne, por parte del Comité Ético de Investigación Clínica, además del establecimiento de plazos máximos para dicha evaluación se recoge la exigencia del dictamen único. En este sentido, en los ensayos clínicos multicéntricos, en los que participen dos o más centros ubicados en España, se designará un Comité de referencia entre los distintos Comités Éticos implicados para la emisión del citado dictamen único, lo cual hace necesaria la creación de un organismo de coordinación denominado Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica.

Especial mención merece la obligación de aplicar las Normas de Buena Práctica Clínica a la planificación, realización, registro y comunicación de todos los ensayos clínicos que se realicen en España, como conjunto de requisitos éticos y científicos de calidad reconocidos a escala internacional y como garantía de la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo, así como la fiabilidad de los resultados del mismo.

La verificación de la conformidad con las Normas de buenas práctica clínica y la inspección de los datos, la información y los documentos para comprobar que han sido producidos, registrados y comunicados correctamente, así como el cumplimiento de las normas de correcta fabricación en la fabricación, importación y etiquetado de los medicamentos en investigación, la vigilancia de la seguridad de estos medicamentos y las comunicaciones entre las autoridades competentes en la materia, han sido también recogidos y tenidos en cuenta como requisitos indispensables para justificar la participación de seres humanos en los ensayos clínicos.

Por último, complementan este reglamento las Normas de Buena Práctica Clínica y las Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España, que se publicarán por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

El presente Real Decreto mediante el que se incorpora al ordenamiento jurídico interno la Directiva 2001/20/CE, desarrolla el Título III de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y se dicta al amparo de lo dispuesto en el artículo 149.1.16.<sup>a</sup> de la Constitución Española, en concordancia con el artículo 2.1 de la citada Ley del Medicamento.

En su virtud, a propuesta de la Ministra de Sanidad y Consumo, oídas las Comunidades Autónomas y los sectores afectados, con la aprobación previa del Ministro de Administraciones Públicas, de acuerdo con el Consejo de Estado, y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión de de 2003, dispongo:

## CAPITULO I

### Disposiciones generales

#### **Artículo 1.        Ámbito de aplicación.**

1. El presente Real Decreto se aplicará a los ensayos clínicos con medicamentos que se realicen en España, incluidas todas aquellas sustancias que tengan la consideración de medicamentos de conformidad con el artículo 8 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

A estos efectos, no tendrá la consideración de ensayo clínico la administración de un medicamento en investigación a un solo paciente, en el ámbito de la práctica médica habitual y con el único propósito de conseguir un beneficio terapéutico para el mismo, que se regirá por lo dispuesto sobre uso compasivo en el artículo 28 de la presente disposición.

La práctica médica y la libertad profesional de prescripción del médico no ampararán, en ningún caso, ensayos clínicos no autorizados ni la utilización de remedios secretos o no declarados a la autoridad sanitaria.

2. Se excluyen del ámbito de aplicación los estudios observacionales, definidos en la letra c) del artículo 2 de este reglamento, que se regirán por su normativa específica.

#### **Artículo 2.        Definiciones.**

A efectos del presente Real Decreto se aplicarán las siguientes definiciones:

a) *ensayo clínico*: toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la

absorción, distribución, metabolismo y eliminación de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su inocuidad y/o su eficacia.

A estos efectos, se aplicará la definición de medicamento en investigación prevista en la letra d) del presente artículo.

b) *ensayo clínico multicéntrico*: ensayo clínico realizado en dos o más centros, así como por dos o más investigadores, de acuerdo con un protocolo único. A estos efectos, los centros de ensayo podrán estar situados en España, en otros Estados miembros de la Unión Europea o en terceros Estados.

c) *estudio observacional*: estudio en el que el o los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con lo establecido en la Ficha Técnica autorizada. La asignación del paciente a una estrategia terapéutica concreta no está decidida de antemano por un protocolo de ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir el medicamento estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No deberá aplicarse a los pacientes ninguna intervención ya sea diagnóstica o de seguimiento que no sea habitual en la práctica clínica y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

d) *medicamento en investigación*: forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado.

e) *promotor*: individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio, gestión y/o financiación de un ensayo clínico.

f) *monitor*: profesional capacitado con la necesaria competencia clínica, elegido por el promotor, que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal, cuando éstos no concurren en la misma persona.

g) *organización de investigación por contrato (CRO)*: persona u organización (mercantil, académica o de otro tipo) contratada por el promotor para realizar una o más de las funciones o deberes del promotor en relación con el ensayo clínico.

h) *investigador*: médico o persona que ejerce una profesión reconocida para llevar a cabo investigaciones en razón de su formación científica y de su experiencia en la atención sanitaria requerida. El investigador es responsable de la realización del ensayo clínico en un centro. Si es un equipo el que realiza el ensayo en un centro, el investigador es el jefe responsable del equipo y puede denominarse *investigador principal*.

i) *investigador coordinador*: investigador responsable de la coordinación de los investigadores de todos los centros que participan en un ensayo clínico multicéntrico.

j) *manual del investigador*: conjunto de datos clínicos y no clínicos sobre el medicamento en investigación pertinente para el estudio de dicho medicamento en seres humanos.

k) *protocolo*: documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo. El término "protocolo" se refiere al protocolo original, a las sucesivas versiones del mismo y a sus modificaciones.

l) *sujeto del ensayo*: individuo que participa en un ensayo clínico, después de haber otorgado libremente su consentimiento informado, bien recibiendo el medicamento en investigación o bien como control.

m) *consentimiento informado*: decisión de participar en un ensayo clínico adoptada voluntariamente por el sujeto del ensayo tras haber sido debidamente informado, mediante una entrevista previa con el investigador o un miembro del equipo de investigación, acerca de su naturaleza, objetivo, importancia, implicaciones y riesgos, así como las condiciones en que se llevará a cabo y el derecho a retirarse del ensayo en cualquier momento.

Cuando el sujeto del ensayo no sea una persona capaz para dar su consentimiento, o no esté en condiciones de hacerlo, la decisión deberá adoptarse por su representante legal en los términos previstos en el artículo 7 de esta disposición.

n) *comité ético de investigación clínica*: organismo independiente, constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, encargado de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un ensayo y de ofrecer garantía pública al respecto, mediante un dictamen sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad de los investigadores y la adecuación de las instalaciones, así como los métodos y los documentos que vayan a utilizarse para informar a los sujetos del ensayo con el fin de obtener su consentimiento informado,

ñ) *inspección*: revisión oficial por una autoridad competente de los documentos, las instalaciones, los archivos, los sistemas de garantía de calidad y cualesquiera otros elementos que la autoridad competente considere relacionados con el ensayo clínico y que puedan encontrarse en el lugar del ensayo, en las instalaciones del promotor y/o de la organización de investigación por contrato, o en cualquier otro establecimiento que la autoridad competente considere oportuno inspeccionar.

o) *acontecimiento adverso*: cualquier incidencia perjudicial en un paciente o sujeto de un ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento.

p) *reacción adversa*: toda reacción perjudicial y no deseada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada.

q) *acontecimiento adverso grave o reacción adversa grave*: 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 ésta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o dé lugar a una anomalía o malformación congénita.

r) *reacción adversa inesperada*: reacción adversa cuya naturaleza o gravedad no se corresponde con la información aplicable referente al producto (por ejemplo, el manual del investigador en el caso de un medicamento en investigación no autorizado, o la ficha técnica del producto en el caso de un medicamento autorizado).

## CAPITULO II

### Protección de los sujetos del ensayo

#### Artículo 3. Postulados éticos.

1. Sólo se podrá iniciar un ensayo clínico cuando el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) y la Agencia Española del Medicamento hayan considerado que los beneficios previsibles de carácter terapéutico y para la salud pública esperados justifican los riesgos; asimismo, sólo podrá proseguir si se supervisa permanentemente el cumplimiento de este criterio.

2. Los ensayos clínicos se realizarán en condiciones de respeto a los derechos del sujeto y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos. Se obtendrá y documentará el consentimiento informado de cada uno de los sujetos del ensayo, libremente expresado, antes de su inclusión en el ensayo en los términos previstos

en el artículo 7 del presente Real Decreto.

3. Sólo se podrán realizar ensayos clínicos cuando se cumplan todos los requisitos siguientes:

a) los datos pre-clínicos sobre el producto en estudio sean razonablemente suficientes para garantizar que los riesgos para el sujeto en quien se realiza el ensayo son admisibles.

b) el estudio se base en los conocimientos actuales disponibles, la información buscada suponga, presumiblemente, un avance en el conocimiento científico sobre el ser humano o para mejorar su estado de salud y su diseño minimice los riesgos para los sujetos participantes en el mismo.

c) los riesgos e inconvenientes previsibles para los sujetos del ensayo se hayan ponderado con respecto a los beneficios previsibles para cada sujeto del ensayo y futuros pacientes.

4. Con el fin de garantizar una protección óptima de la salud, no se podrán llevar a cabo investigaciones obsoletas o repetitivas.

5. El ensayo clínico debe estar diseñado para reducir al mínimo posible el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible en relación con la enfermedad y edad del sujeto; tanto el umbral de riesgo como el grado de incomodidad deben ser definidos de forma específica y monitorizados durante el ensayo, especialmente cuando los sujetos del ensayo sean menores o adultos incapacitados.

6. El tratamiento de los datos de carácter personal de los sujetos participantes en el ensayo se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, especialmente en lo que al consentimiento informado se refiere.

7. La atención sanitaria dispensada a los sujetos, así como las decisiones médicas tomadas sobre ellos, serán responsabilidad de un médico debidamente cualificado o, en su caso, de un odontólogo cualificado.

8. Los sujetos participantes en ensayos clínicos recibirán del promotor la compensación pactada por las molestias sufridas. La cuantía de la compensación económica estará en relación con las características del ensayo, pero en ningún caso será tan elevada como para inducir a un sujeto a participar por motivos distintos del interés por el avance científico. En los casos extraordinarios de investigaciones sin fines terapéuticos en menores e incapaces o personas con la competencia o autonomía disminuidas, se tomarán las medidas necesarias para evitar la posible explotación de estos sujetos.

9. La contraprestación que se hubiere pactado por el sometimiento voluntario al ensayo se percibirá en todo caso, si bien se reducirá equitativamente según la participación del sujeto en la experimentación, en el supuesto de que desista.

#### **Artículo 4. De los ensayos clínicos con menores.**

Sin perjuicio de la aplicación de las disposiciones generales establecidas en el artículo anterior, para llevar a cabo ensayos clínicos con menores deberán tenerse en cuenta las siguientes condiciones especiales:

a) sólo se podrán realizar ensayos clínicos en menores de edad cuando los ensayos sean de interés para su salud particular, y no puedan ser efectuados en adultos porque la patología objeto de estudio esté vinculada o sea específica de menores.

- b) los intereses del menor siempre deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
- c) del ensayo clínico debe obtenerse algún tipo de beneficio directo para el grupo de pacientes.
- d) cuando la patología en estudio sea común tanto en adultos como en niños, los ensayos clínicos en menores comenzarán cuando se disponga de datos que apoyen la seguridad del tratamiento en adultos.
- e) la obtención del consentimiento informado se ajustará a lo especificado en el artículo 7.2 del presente Real Decreto.
- f) el Protocolo deberá ser aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica que cuente con expertos en pediatría o tras haber solicitado asesoramiento sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la pediatría.

**Artículo 5. De los ensayos clínicos con adultos incapacitados.**

Sin perjuicio de la aplicación de las disposiciones generales establecidas en el artículo 3, para llevar a cabo ensayos clínicos con adultos incapacitados deberán tenerse en cuenta las siguientes condiciones especiales:

- a) sólo se podrán realizar ensayos clínicos en adultos incapacitados cuando los ensayos sean de interés para su salud particular, y no puedan ser efectuados en adultos capaces de otorgar su consentimiento informado porque la patología objeto de estudio esté vinculada o sea específica de este grupo de población.
- b) los intereses del sujeto incapacitado siempre deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad, y deben existir datos que permiten prever que los beneficios esperados superan los riesgos o el ensayo no conlleva riesgo alguno.
- c) la obtención del consentimiento informado se ajustará a lo especificado en el artículo 7.3.
- d) cuando la patología en estudio sea común tanto en adultos capaces como en incapaces, los ensayos clínicos en incapaces comenzarán cuando se disponga de datos que apoyen la seguridad del tratamiento en sujetos capaces.
- e) el protocolo deberá haber sido aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica que cuente con expertos en la enfermedad en cuestión y en el grupo de pacientes afectado o tras haber solicitado asesoramiento sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la enfermedad y del grupo de pacientes afectado.



**Artículo 6. De los ensayos clínicos sin beneficio directo para la salud de los sujetos.**

1. En los ensayos clínicos sin beneficio directo para la salud de los voluntarios participantes, el riesgo que estos sujetos asuman estará justificado en razón del beneficio esperado para la colectividad.
2. No obstante lo dispuesto en los artículos 4 y 5, en los sujetos menores e incapaces podrán realizarse ensayos sin fines terapéuticos si el Comité Ético de Investigación Clínica considera que se cumplen los siguientes requisitos:
  - a) se adoptan las medidas necesarias para garantizar que el riesgo sea mínimo.
  - b) las intervenciones a que van a ser sometidos los sujetos del ensayo, son equiparables a las que corresponden a la práctica médica habitual en función de su situación médica, psicológica o social.
  - c) del ensayo se podrán obtener conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación objeto de investigación, de vital importancia para entenderla, paliarla o curarla.
  - d) estos conocimientos no pueden ser obtenidos de otro modo.
  - e) existen garantías sobre la correcta obtención del consentimiento informado, de acuerdo con lo contemplado en el artículo 7 del presente Real Decreto.
3. En mujeres gestantes o en período de lactancia sólo se podrán realizar ensayos clínicos sin finalidad terapéutica cuando el Comité Ético de Investigación Clínica concluya que no suponen ningún riesgo previsible para su salud ni para la del feto o niño y que se obtendrán conocimientos útiles y relevantes sobre el embarazo o la lactancia.

## **Artículo 7. Del consentimiento informado.**

1. Para que un sujeto pueda ser incluido en un ensayo clínico deberá obtenerse previamente su consentimiento informado, libremente expresado, tras haber sido debidamente informado mediante una entrevista previa con el investigador o un miembro del equipo de investigación acerca de la naturaleza, objetivo, importancia, implicaciones y riesgos del ensayo clínico, así como las condiciones en que se llevará a cabo y el derecho a retirarse del ensayo en cualquier momento.

Cuando el sujeto del ensayo no sea una persona capaz para dar su consentimiento o no esté en condiciones de hacerlo, la decisión deberá adoptarse por su representante legal en los términos previstos en los apartados 2 y 3 del presente artículo, y sin perjuicio de lo establecido en el apartado 4.

El consentimiento deberá estar adecuadamente documentado y figurar por escrito conforme al modelo previsto en el anexo 1 de este Real Decreto, haciéndose constar la fecha y firma del sujeto o, en su caso, su representante legal. Si la persona interesada no está en condiciones de escribir podrá dar su consentimiento oral en presencia de al menos un testigo independiente del equipo investigador.

2. Si el sujeto es menor de edad:

a) deberá obtenerse el consentimiento informado de los padres o del representante legal del menor, tras haber sido informados sobre los riesgos, incomodidades y beneficios del ensayo por el investigador o un miembro de su equipo que cuente con experiencia en el trato con menores. El consentimiento deberá reflejar la presunta voluntad del menor y podrá retirarse en cualquier momento sin perjuicio para el mismo.

b) 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, después de haber recibido toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento. El investigador deberá tener en cuenta la voluntad del menor de retirarse del ensayo.

3. Si el sujeto es un adulto incapacitado:

a) deberá obtenerse el consentimiento informado de su representante legal, tras haber sido informado sobre los posibles riesgos e incomodidades y beneficios del ensayo. El consentimiento deberá reflejar la presunta voluntad del sujeto, y podrá ser retirado en cualquier momento sin perjuicio para el mismo.

b) cuando las condiciones del sujeto lo permitan, éste deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo, después de haber recibido toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento. En este caso, el investigador deberá tener en cuenta la voluntad de la persona incapaz de retirarse del ensayo.

4. Cuando el ensayo clínico tenga un interés específico para el sujeto y lo justifiquen razones de urgencia en la administración del medicamento en investigación, podrá someterse a un sujeto a un ensayo clínico sin obtener el consentimiento previo en los siguientes casos:

a) si existe un riesgo inmediato grave para la integridad física o psíquica del sujeto y no es posible obtener su consentimiento o el de su representante legal, en cuyo caso, siempre que las circunstancias lo permitan, se consultará previamente a las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho.

b) si el sujeto no es capaz para tomar decisiones debido a su estado físico o psíquico y carece de representante legal,

en cuyo caso el consentimiento lo prestarán las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho.

En ambos casos esta eventualidad debe hallarse prevista en el protocolo aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica, y el sujeto o su representante legal será informado en cuanto sea posible y deberá otorgar su consentimiento para continuar en el ensayo si procediera.

5. El sujeto participante en un ensayo clínico, o su representante legal, podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin expresión de causa y sin que por ello se derive para él responsabilidad ni perjuicio alguno.

#### **Artículo 8. Del seguro de los sujetos del ensayo.**

1. Solo podrá realizarse un ensayo clínico con medicamentos en investigación si, previamente, se ha concertado un seguro que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo puedan resultar para la persona en que hubiere de realizarse, salvo que se trate de medicamentos autorizados en los que su utilización en el ensayo se ajuste a las condiciones de uso autorizadas y el Comité Ético de Investigación Clínica lo considere apropiado.

2. El promotor del ensayo es el responsable de la contratación de dicho seguro de responsabilidad y este cubrirá las responsabilidades del promotor, del investigador principal y sus colaboradores, y del hospital o centro donde se lleve a cabo el ensayo clínico.

3. Cuando no se concierte seguro o, por cualquier circunstancia, el seguro concertado no cubra enteramente los daños, el promotor del ensayo clínico, el investigador principal y el centro donde se realice el ensayo serán responsables solidariamente, sin necesidad de que medie culpa, del daño que en su salud sufra el sujeto sometido al ensayo clínico, así como de los perjuicios económicos que se deriven, siempre y cuando sea consecuencia del ensayo clínico o de las medidas terapéuticas o diagnósticas que se adopten durante la realización del mismo.

4. Ni la autorización administrativa, ni el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica eximirán de responsabilidad al promotor del ensayo clínico, al investigador principal y sus colaboradores o al titular del hospital o centro donde se realice el ensayo clínico.

5. Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud del sujeto del ensayo durante la realización del mismo y en el año siguiente a la terminación del tratamiento, se han producido como consecuencia del ensayo. Sin embargo, una vez concluido el año, el sujeto del ensayo está obligado a probar el nexo entre el ensayo y el daño producido.

6. A los efectos del régimen de responsabilidad previsto en el presente artículo, se considerará objeto de resarcimiento todos los gastos derivados del menoscabo en la salud o estado físico del sujeto sometido al ensayo clínico, así como los perjuicios económicos que se deriven directamente de dicho menoscabo, siempre que éste no sea inherente a la patología objeto de estudio, o se incluya dentro de las reacciones adversas propias de la medicación prescrita para dicha patología, así como la evolución propia de su enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento.

7. El importe mínimo que en concepto de responsabilidad estará asegurado será de 250.000 euros por sujeto sometido a ensayo clínico, como indemnización a tanto alzado. En caso de que la indemnización se fije como renta anual constante o creciente, el límite de la cobertura de dicho seguro será de al menos 25.000 euros anuales por cada sujeto sometido al ensayo clínico, pudiéndose establecer como capital asegurado máximo un sublímite por ensayo clínico y año de 2.500.000 euros.

Se autoriza a la Agencia Española del Medicamento para revisar los límites anteriormente establecidos.

8. Cuando el promotor e investigador principal sean la misma persona y el ensayo clínico se realice en un centro sanitario dependiente de una Administración Pública, podrá corresponder a ésta la cobertura de los riesgos específicos derivados del ensayo en los términos señalados en los apartados anteriores.

### **CAPITULO III**

#### **De los Comités Éticos de Investigación Clínica**

##### **Artículo 9. Del Centro Coordinador de los Comités Éticos de Investigación Clínica.**

El Ministerio de Sanidad y Consumo creará un Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica, dependiente de la Subsecretaría del citado Departamento Ministerial. Dicho Centro Coordinador rendirá cuentas de su actividad ante el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, y sus funciones, sin perjuicio de cualesquiera otras que le atribuya el citado Consejo Interterritorial, serán:

- a) coordinar la obtención del dictamen único en los ensayos clínicos multicéntricos.
- b) coordinar el desarrollo de un sistema informático que permita la comunicación entre Comités Éticos de Investigación Clínica.
- c) establecer criterios comunes para la acreditación de Comités Éticos de Investigación Clínica.
- d) promover la formación de los miembros de los Comités Éticos de Investigación Clínica.
- e) proporcionar asesoramiento a los Comités Éticos de Investigación Clínica en cuestiones procedimentales.
- f) elaborar la memoria anual de actividades.
- g) actuar como interlocutor entre los Comités Éticos de Investigación Clínica y la Agencia Española del Medicamento.

##### **Artículo 10. Funciones de los Comités Éticos de Investigación Clínica.**

Los Comités Éticos de Investigación Clínica desempeñarán las siguientes funciones:

- a) evaluar de forma independiente los aspectos metodológicos, éticos y legales de los ensayos clínicos que les sean remitidos, de conformidad con lo establecido en la Sección 2 del Capítulo IV del presente Real Decreto.
- b) proporcionar asesoramiento independiente a las personas y entidades involucradas en un ensayo clínico sobre las cuestiones citadas en la letra anterior.
- c) evaluar las modificaciones relevantes de los ensayos clínicos autorizados.
- d) realizar un seguimiento del ensayo, desde su inicio hasta la recepción del informe final.

**Artículo 11. Acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica.**

1. Los Comités Éticos de Investigación Clínica serán acreditados por la Autoridad Sanitaria competente en cada Comunidad Autónoma, quien habrá de comunicarlo a la Agencia Española del Medicamento y al Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica.
2. La acreditación del Comité será renovada periódicamente por la Autoridad Sanitaria competente según los procedimientos y plazos que se determinen, debiendo comunicarlo a la Agencia Española del Medicamento y al Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica.
3. El ámbito geográfico e institucional de actuación de cada Comité será determinado por la Comunidad Autónoma correspondiente, quien lo comunicará a la Agencia Española del Medicamento y al Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica.

**Artículo 12. Composición de los Comités Éticos de Investigación Clínica.**

1. El Comité Ético de Investigación Clínica deberá estar constituido por al menos nueve miembros, y de manera que se asegure la independencia de sus decisiones, así como su competencia y experiencia en relación con: a) los aspectos metodológicos y éticos de la investigación clínica y no clínica; b) farmacología; y c) la práctica clínica asistencial en medicina hospitalaria y extra-hospitalaria.
2. Entre los miembros del citado Comité figurará un Farmacólogo Clínico, un Farmacéutico de hospital, y un Diplomado universitario en enfermería.

Al menos tres miembros deberán ser independientes de las instituciones en las que se lleven a cabo proyectos de investigación que requieran la evaluación ética por parte del Comité.

Al menos un tercio de los miembros no deberán estar involucrados directamente en proyectos de investigación clínica. De éstos, al menos dos deben ser ajenos a las profesiones sanitarias, uno de los cuales deberá ser Licenciado en Derecho.

3. Se garantizará un sistema de renovación de miembros que permita nuevas incorporaciones de forma regular, a la vez que se mantiene la experiencia del Comité.

**Artículo 13. Requisitos mínimos respecto a los medios e infraestructura de los Comités Éticos de Investigación Clínica.**

Cada Comité Ético de Investigación Clínica deberá contar al menos con los siguientes medios:

- a) instalaciones específicas que permitan la realización de su trabajo de manera apropiada, en condiciones que permitan garantizar la confidencialidad. Deberán disponer de un espacio apropiado para la secretaría del Comité, así como para el manejo y archivo de documentos confidenciales de acuerdo con las Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.
- b) equipamiento informático con capacidad suficiente para manejar toda la información generada por el Comité.

- c) personal administrativo que permita al Comité poder ejercer de manera apropiada sus funciones.

**Artículo 14. Normas generales de funcionamiento de los Comités Éticos de Investigación Clínica.**

1. Los miembros del Comité Ético de Investigación Clínica respetarán el principio de confidencialidad en lo que respecta a la documentación recibida para la evaluación del protocolo y la identidad de los sujetos participantes en el ensayo.
2. Ni el Comité Ético de Investigación Clínica ni ninguno de sus miembros podrán percibir directa ni indirectamente remuneración alguna por parte del promotor del ensayo.
3. Los Comités Éticos de Investigación Clínica deberán elaborar y seguir para su funcionamiento unos procedimientos normalizados de trabajo que como mínimo se referirán a:
  - a) la composición y requisitos que deben cumplir sus miembros.
  - b) la periodicidad de las reuniones, que al menos deberá ser mensual.
  - c) el procedimiento para convocar a sus miembros.
  - d) aspectos administrativos.
  - e) los casos en que se pueda realizar una revisión rápida de la documentación correspondiente a un ensayo clínico y el procedimiento a seguir en estos casos.
4. Para que exista quórum en la toma de decisiones se requerirá la participación de cómo mínimo la mitad mas uno de los miembros del Comité, de los que, al menos, uno será ajeno a la profesión sanitaria y otro ajeno a los centros donde se vaya a realizar el ensayo.
5. En los casos que exista Comisión de Investigación o Comité de Ética Asistencial, deberá formar parte del Comité un miembro de cada una de ellas.
6. Podrá recabar el asesoramiento de personas expertas no pertenecientes al Comité, que respetarán el principio de confidencialidad.
7. Cuando el Comité evalúe protocolos de investigación clínica con procedimientos quirúrgicos, técnicas diagnósticas o productos sanitarios, contará, además, con el asesoramiento de al menos una persona experta en el procedimiento o tecnología a evaluar.
8. Cuando el Comité evalúe ensayos clínicos que se refieran a menores o a sujetos incapacitados, deberá contar con el asesoramiento de al menos una persona con experiencia en el tratamiento de la población a incluir en el ensayo.
9. El investigador principal o los colaboradores de un ensayo clínico, no podrán participar en la evaluación, ni en el dictamen de su propio protocolo, aun cuando sean miembros del Comité.
10. El Comité establecerá un sistema de comunicación con los investigadores, que le permita conocer cuándo se ha producido un acontecimiento adverso mortal o grave e inesperado.

11. Cada reunión del Comité quedará recogida en el acta correspondiente, en la que se detallarán los miembros asistentes. El acta reflejará, explícitamente, que para cada estudio evaluado se han ponderado los aspectos contemplados en el presente Real Decreto.

12. Salvo circunstancias excepcionales, los miembros de un Comité Ético de Investigación Clínica deberán estar presentes durante toda la reunión en al menos el 70% de las reuniones que tengan lugar en el año.

## **CAPITULO IV**

### **De la intervención sobre los ensayos clínicos con medicamentos**

#### **Sección 1**

##### **Disposiciones comunes**

#### **Artículo 15. Requisitos para la realización de ensayos clínicos.**

1. Para la realización de ensayos clínicos con medicamentos se precisará del previo dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente, así como de la autorización de la Agencia Española del Medicamento.

El dictamen y la autorización citados en el párrafo anterior podrán solicitarse de forma simultánea o no, según las preferencias del promotor.

El dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica se ajustará al modelo previsto en el anexo 2 de la presente norma.

2. Asimismo, con carácter previo a la iniciación del ensayo clínico el promotor deberá disponer de la conformidad de la Dirección del Centro donde vaya a realizarse. Dicha conformidad se ajustará al modelo previsto en el anexo 3 de la presente disposición.

3. Quedan prohibidos los ensayos clínicos con medicamentos de terapia génica que produzcan modificaciones en la identidad génica de la línea germinal del sujeto.

#### **Sección 2**

### **Del Dictamen de los Comités Éticos de Investigación Clínica**

#### **Artículo 16. Iniciación del procedimiento.**

1. El promotor deberá solicitar por escrito el dictamen citado en el apartado 1 del artículo 15 de la presente disposición, de acuerdo con las Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

2. La solicitud deberá acompañarse de la siguiente documentación:

- a) el protocolo,
- b) el manual del investigador.

- c) los documentos referentes al consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para el sujeto de ensayo,
- d) los documentos sobre la idoneidad del investigador y sus colaboradores,
- e) los documentos sobre la idoneidad de las instalaciones,
- f) los aspectos del presupuesto relevantes para el Comité Ético de Investigación Científica, si no están contemplados en el protocolo,
- g) una copia de la póliza de seguro, cuando proceda, o descripción de sus características (compañía aseguradora, nº de póliza, y justificación de que el seguro cumple los requisitos establecidos en este Real Decreto),
- h) los procedimientos y material utilizado para el reclutamiento de los sujetos del ensayo,
- i) el compromiso del investigador principal (ensayos unicéntricos) o investigador coordinador (ensayos multicéntricos), de acuerdo con el modelo previsto en el anexo 4.
- j) acreditación del pago de la tasa correspondiente, cuando proceda.

**Artículo 17. Criterios de evaluación para la emisión del dictamen.**

1. El Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente evaluará la documentación establecida en el artículo anterior y emitirá su dictamen tomando en consideración, en particular, las siguientes cuestiones:

- a) la pertinencia del ensayo clínico, teniendo en cuenta el conocimiento disponible,
- b) la pertinencia de su diseño para obtener conclusiones fundamentadas con el menor número posible de sujetos,
- c) los criterios de selección y retirada de los sujetos del ensayo,
- d) la justificación de los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con los beneficios esperables para los sujetos del ensayo, para otros pacientes y para la comunidad, teniendo en cuenta el principio de protección de los sujetos del ensayo desarrollado en el artículo 3 de este Real Decreto,
- e) la justificación del uso de un grupo control (ya sea placebo o un tratamiento activo)
- f) las previsiones de control y seguimiento del ensayo,
- g) la idoneidad del investigador y de sus colaboradores,
- h) la idoneidad de las instalaciones,
- i) la idoneidad de la información escrita para los sujetos del ensayo y el procedimiento de obtención del consentimiento informado, y la justificación de la investigación en personas incapaces de dar su consentimiento informado,
- j) el seguro previsto para el ensayo,



- k) las cantidades y, en su caso, previsiones de remuneración o compensación para los investigadores y sujetos del ensayo y los aspectos relevantes de cualquier acuerdo entre el promotor y el centro,
- l) el plan previsto para el reclutamiento de los sujetos.

2. Las cuestiones indicadas en las letras g), h) y k) del apartado anterior deberán ser evaluados para cada uno de los centros implicados en el ensayo clínico.

**Artículo 18. Procedimiento para la emisión del dictamen.**

1. En el caso de los ensayos clínicos unicéntricos, la solicitud se presentará ante el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente. Éste, en el plazo de 10 días naturales, verificará que la solicitud reúne los requisitos previstos en el artículo 17 de este Real Decreto y, sin perjuicio de su subsanación cuando proceda, comunicará al Promotor la admisión a trámite de la solicitud con indicación del calendario de evaluación o, en su caso, su inadmisión a trámite.

2. El Comité Ético de Investigación Clínica dispondrá de un plazo máximo de 60 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite de la solicitud, para comunicar su dictamen motivado al promotor y al Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica que, a su vez, lo comunicará a la Agencia Española del Medicamento.

3. Durante el periodo establecido en el apartado anterior el Comité podrá solicitar una sola vez información complementaria al promotor, en cuyo caso se interrumpirá el transcurso del plazo de evaluación hasta que se reciba la información solicitada.

4. En el caso de ensayos clínicos que se refieran a medicamentos de terapia génica, de terapia celular somática o que contengan organismos modificados genéticamente, el plazo establecido en el apartado 2 será de 90 días naturales. Dicho plazo podrá prorrogarse por otros 90 días cuando se recabe dictamen de un Comité de expertos.

5. En el caso de ensayos clínicos que se refieran a terapia celular xenogénica, no existirá ninguna limitación de plazo para la emisión del dictamen motivado.

**Artículo 19. Dictamen Único.**

1. En los ensayos clínicos en los que participen dos o más centros ubicados en España, se emitirá un único dictamen con independencia del número de Comités Éticos de Investigación Clínica participantes.

El dictamen único se adoptará de conformidad con el procedimiento previsto en los apartados siguientes.

2. La solicitud se presentará ante el Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica. En dicha solicitud se propondrá asimismo un Comité de Referencia, entre los comités participantes en el ensayo, que se responsabilizará de la emisión del dictamen único, teniendo en cuenta el centro del investigador coordinador del ensayo clínico y la concentración en una misma área geográfica de varios centros participantes en el ensayo clínico.

3. El Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica, en el plazo de 10 días naturales, designará al Comité de Referencia de acuerdo con el promotor y considerando otros factores como la disponibilidad de fechas de evaluación por parte de los Comités Éticos, verificará que la solicitud reúne los requisitos previstos en el artículo 17 y, sin perjuicio de su subsanación cuando proceda, comunicará al Promotor y a los Comités Éticos de Investigación Clínica participantes en el ensayo, la admisión a trámite de la solicitud con indicación del Comité de Referencia y del calendario de evaluación, o en su caso, su inadmisión a trámite.

4. Una vez notificada al promotor la admisión a trámite de su solicitud, éste presentará en el plazo máximo de 4 días una copia de toda la documentación válida al Comité de Referencia designado, así como a los demás comités participantes en el ensayo.

5. El Comité de Referencia dispondrá de un plazo máximo de 60 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite al promotor para comunicar su dictamen motivado al promotor y al Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica.

Cada comité participante remitirá con tiempo suficiente al Comité de Referencia un informe sobre los aspectos locales del ensayo (idoneidad del equipo investigador, de las instalaciones y necesidad de traducir los documentos del consentimiento informado a un idioma comprensible para los sujetos del ensayo) así como sobre cualquier otro aspecto del ensayo que considere relevante.

6. Durante el periodo establecido en el apartado anterior el Comité de Referencia podrá solicitar una sola vez información complementaria al promotor, en cuyo caso se interrumpirá el transcurso del plazo de evaluación hasta que se reciba la información solicitada.

La información complementaria se presentará también a los demás comités participantes para que remitan al Comité de referencia, a la mayor brevedad posible, su informe final motivado sobre la idoneidad de la participación del centro correspondiente.

7. Los informes de los comités participantes deberán ser tenidos en cuenta por el Comité de Referencia para la emisión del dictamen único, pero sólo tendrán carácter vinculante respecto de los aspectos locales citados en el párrafo primero del apartado anterior.

8. En el caso de ensayos clínicos que se refieran a medicamentos de terapia génica, de terapia celular somática o que contengan organismos modificados genéticamente, el plazo establecido en el apartado 5 será de 90 días naturales. Dicho plazo podrá prorrogarse por otros 90 días cuando se recabe dictamen de un Comité de expertos.

9. En el caso de ensayos clínicos que se refieran a terapia celular xenogénica, no existirá ninguna limitación de plazo para la emisión del dictamen motivado.

10. El Comité de Referencia notificará su dictamen único al promotor, a los Comités Éticos de Investigación Clínica participantes, y al Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica que, a su vez, lo comunicará a la Agencia Española del Medicamento.

### Sección 3

#### De la autorización de la Agencia Española del Medicamento

##### **Artículo 20. Iniciación del procedimiento.**

1. La autorización del ensayo clínico deberá solicitarse mediante escrito del Promotor dirigido al Director de la Agencia Española del Medicamento, de acuerdo con las Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

2. La solicitud deberá acompañarse de la siguiente documentación:

- a) Protocolo del ensayo,
- b) Manual del investigador,

- c) Hoja de información para los sujetos del ensayo, y
- d) Acreditación del pago de la tasa prevista en el artículo 117.1, Grupo V, Epígrafe 5.2 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre del Medicamento.

3. Cuando el medicamento en investigación objeto del ensayo clínico no cuente en ningún Estado miembro de la Unión Europea con una autorización de comercialización concedida conforme a 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, además deberá aportarse, para la calificación del medicamento como producto en fase de investigación clínica a los efectos previstos en el artículo 24 de la presente disposición, la siguiente documentación:

- a) formulario de solicitud
- b) expediente del medicamento en investigación
- c) plan de investigación clínica en los dos próximos años
- d) acreditación del pago de la tasa correspondiente.

La documentación arriba citada se ajustará a lo establecido en las Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

#### **Artículo 21. Validación de la solicitud.**

1. La Agencia Española del Medicamento, en el plazo de 10 días naturales, verificará que la solicitud reúne los requisitos previstos en el artículo anterior, y notificará al solicitante la admisión a trámite de la solicitud con indicación del procedimiento aplicable, así como de los plazos establecidos para su resolución expresa o presunta, según proceda.

2. En el caso de que la solicitud no reúna los requisitos establecidos en el apartado anterior, se requerirá al solicitante para que subsane las deficiencias en el plazo máximo de 10 días, con indicación de que, si así no lo hiciera, se archivará la solicitud sin más trámite.

3. En el plazo de diez días, a contar desde la presentación de la documentación requerida, se notificará al solicitante la admisión a trámite de su solicitud en los términos previstos en el apartado 1 del presente artículo o, en su caso, la inadmisión a trámite de la misma.

#### **Artículo 22. Procedimiento ordinario.**

1. La autorización se entenderá concedida si en el plazo de 45 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite de la solicitud, la Agencia Española del Medicamento no comunica objeciones motivadas al solicitante.

2. En el caso de que se comuniquen objeciones motivadas, el solicitante dispondrá del plazo de 15 días naturales para modificar su solicitud de acuerdo con las objeciones que le han sido puestas de manifiesto o, en caso de discrepancia con dichas objeciones, efectuar las alegaciones y presentar los documentos que estime pertinentes en apoyo de su solicitud.

Transcurrido el plazo establecido en el párrafo anterior sin que el solicitante haya modificado la solicitud o presentado alegaciones, se le entenderá desistido de su solicitud.

3. A la vista de la modificación propuesta por el solicitante o, en su caso, de sus alegaciones, la Agencia Española del Medicamento emitirá resolución expresa, autorizando o denegando el ensayo, que deberá ser notificada al solicitante en el plazo de 15 días a contar desde la entrada en su registro general del escrito de modificación o alegaciones.

4. La autorización del ensayo clínico se entenderá sin perjuicio de la aplicación, cuando proceda, de la legislación vigente sobre la utilización confinada de microorganismos modificados genéticamente, y la liberación intencional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente.

#### **Artículo 23. Procedimientos especiales.**

1. Sin perjuicio de lo previsto en el artículo anterior, no podrá iniciarse el ensayo clínico sin la previa autorización por escrito de la Agencia Española del Medicamento en los siguientes casos:

a) ensayos clínicos en los que la Agencia Española del Medicamento ha comunicado objeciones al promotor dentro del plazo establecido en el apartado 1 del artículo anterior.

b) ensayos clínicos con medicamentos que requieren la calificación de producto en fase de investigación, por no disponer en ningún Estado miembro de la Unión Europea con una autorización de comercialización concedida conforme a 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.

c) ensayos clínicos con medicamentos de terapia génica, terapia celular somática (incluidos los de terapia celular xenogénica), así como todos los medicamentos que contengan organismos genéticamente modificados.

2. En los casos previstos en el apartado precedente la Agencia Española del Medicamento emitirá resolución expresa, autorizando o denegando el ensayo clínico, de conformidad con el procedimiento y los plazos previstos en el artículo anterior con las particularidades que se establecen en los apartados 3 y 4 del presente artículo.

El vencimiento del plazo correspondiente sin que se notifique al interesado la resolución expresa del procedimiento legitimará al solicitante para entender desestimada su solicitud por silencio administrativo.

3. En los ensayos clínicos con medicamentos de terapia génica, terapia celular somática (excluidos los de terapia celular xenogénica), así como todos los medicamentos que contengan organismos genéticamente modificados, el plazo máximo para autorizar expresamente el ensayo clínico será de 90 días naturales. Dicho plazo se ampliará en 90 días naturales cuando la Agencia Española del Medicamento recabe el previo dictamen del Comité de Terapia Génica, el cual tendrá carácter facultativo y no vinculante.

4. En los ensayos clínicos con medicamentos de terapia celular xenogénica, la Agencia Española del Medicamento no tendrá límite temporal para la comunicación de objeciones ni para la expresa autorización o denegación del ensayo.

#### **Artículo 24. Productos en fase de investigación clínica (PEI).**

1. La Agencia Española del Medicamento, cuando autorice un ensayo clínico con un medicamento en investigación que no cuente, en al menos un Estado miembro de la Unión Europea, con una autorización de comercialización

concedida conforme a 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, hará constar en la autorización del ensayo la calificación de dicho medicamento como producto en fase de investigación clínica.

2. La Agencia Española del Medicamento mantendrá un registro actualizado de los medicamentos en investigación calificados como productos en fase de investigación clínica, en el que se enumerarán las indicaciones concretas que pueden ser objeto de investigación clínica, así como las limitaciones, plazos, condiciones y garantías que, en su caso, se establezcan.

3. Para la autorización de posteriores ensayos clínicos con un medicamento en investigación previamente calificado como producto en fase de investigación clínica deberá actualizarse, cuando resulte necesario, la documentación citada en el artículo 20.3.b) del presente Real Decreto conforme a las Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Las solicitudes que se acojan a lo dispuesto en el párrafo anterior harán expresa referencia a dichas circunstancias.

4. La calificación de un medicamento en investigación como producto en fase de investigación clínica tendrá una validez de dos años.

Dicha calificación podrá renovarse mediante solicitud, presentada al menos tres meses antes del vencimiento del periodo de validez, acompañada de un informe en el que se indique el plan de investigación para los dos años siguientes, así como un resumen de la información relativa a la marcha y resultados de la investigación en los dos años anteriores.

#### **Artículo 25.**

#### **Modificación de las condiciones de autorización de ensayos clínicos**

1. Cualquier modificación en las condiciones autorizadas para un ensayo clínico será notificada a la Agencia Española del Medicamento, al Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica, y a los Comités Éticos de Investigación Clínica participantes en el ensayo clínico.

2. Cuando la modificación sea relevante, no podrá implementarse sin el previo dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la autorización de la Agencia Española del Medicamento, conforme a lo previsto en los siguientes apartados.

Sin perjuicio de lo anterior, si la modificación se refiere exclusivamente a documentos específicos que deben ser evaluados por el Comité Ético de Investigación Clínica, únicamente se requerirá el dictamen favorable de dicho Comité Ético para su implementación. Por el contrario, si la modificación se refiere a la documentación necesaria para la calificación del medicamento en investigación como producto en fase de investigación clínica, únicamente se requerirá la autorización de la Agencia Española del Medicamento.

3. Se consideran modificaciones relevantes aquellas que puedan incidir en la seguridad o integridad de los sujetos participantes en el ensayo, modificar la interpretación de las pruebas científicas que respaldan el desarrollo del ensayo, o sean significativas desde cualquier otro punto de vista.

A estos efectos, tendrán la consideración de modificaciones relevantes, entre otras, los cambios en los centros, investigadores principales o investigador coordinador inicialmente previstos; los cambios en la identificación del ensayo o del medicamento en investigación, del promotor o su representante en España; y los cambios en el proceso de fabricación del medicamento en investigación que pudieran afectar a la seguridad de los sujetos del ensayo o afectar de forma significativa al desarrollo del medicamento.

4. La solicitud deberá presentarse por escrito, fechada y firmada por el promotor e investigador, ante la Agencia Española del Medicamento y el Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica. La solicitud se adecuará a lo establecido en las Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo, y se acompañará de un resumen del protocolo en el que se haya incluido la modificación propuesta.

5. El dictamen previo se adoptará conforme al procedimiento establecido en los artículos 18 y 19 del presente reglamento. No obstante:

- a) el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente dispondrá de un plazo máximo de 35 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite de la solicitud, para comunicar su dictamen motivado al promotor, al Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica y en el caso de ensayos multicéntricos a los Comités Éticos de Investigación Clínica locales. El Centro Coordinador trasladará el dictamen a la Agencia Española del Medicamento.
- b) en los ensayos multicéntricos, el informe de los Comités Éticos de Investigación Clínica participantes distintos del Comité de Referencia sólo resultará preceptivo cuando la modificación suponga la incorporación de nuevos centros o investigadores principales al ensayo.

6. La autorización de la Agencia se adoptará conforme al procedimiento establecido en los artículos 21, 22 y 23 del presente reglamento. No obstante, la autorización se entenderá concedida si en el plazo de 35 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite de la solicitud, la Agencia Española del Medicamento no comunica objeciones motivadas al solicitante.

**Artículo 26. Suspensión y revocación de la autorización del ensayo clínico.**

1. La autorización del ensayo clínico se suspenderá o revocará, de oficio o a petición justificada del promotor, mediante resolución de la Agencia Española del Medicamento en los siguientes supuestos:

- a) si se viola la Ley,
- b) si se alteran las condiciones de su autorización,
- c) si no se cumplen los principios éticos recogidos en el artículo 60 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.
- d) para proteger a los sujetos del ensayo, o
- e) en defensa de la salud pública.

2. La resolución por la que se suspenda o revoque la autorización del ensayo se adoptará previa instrucción del oportuno procedimiento, con audiencia al interesado que deberá pronunciarse en el plazo de 7 días a contar desde la notificación del inicio del procedimiento.

Una vez adoptada la resolución citada en el párrafo anterior, la Agencia Española del Medicamento notificará la decisión adoptada, con expresa indicación de los motivos, a los Comités Éticos de Investigación Clínica participantes, a la Comisión Europea, a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, y a las autoridades sanitarias de los demás Estados miembros.

3. Las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas, por propia iniciativa o a propuesta del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente, podrán resolver la suspensión cautelar del ensayo clínico en los casos previstos en el apartado 1 del presente artículo, notificándolo de inmediato a la Agencia Española del Medicamento quien, conforme a lo establecido en el apartado 2, resolverá la suspensión o revocación de la autorización del ensayo o, en su caso, el levantamiento de la medida cautelar.

**Artículo 27. Informe final del ensayo clínico.**

1. Una vez finalizada la realización del ensayo clínico, el promotor remitirá a la Agencia Española del Medicamento el informe final sobre los resultados del mismo, responsabilizándose con su firma y la del investigador de la veracidad de los datos reflejados en el informe y de su concordancia con los datos originales obtenidos.

2. Cuando la duración del ensayo sea superior a un año, será necesario además que el promotor remita un informe anual sobre la marcha del mismo.

3. En el caso de que el ensayo no llegue a su fin, el promotor remitirá a la Agencia Española del Medicamento un informe que incluya los datos obtenidos hasta el momento de su conclusión anticipada, así como los motivos de ésta. Asimismo, notificará la finalización del ensayo al Comité Ético de Investigación Clínica y a las autoridades competentes de las Comunidades Autónomas.

4. En todos los casos se seguirán las Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España.

## **CAPITULO V**

### **Del uso compasivo**

**Artículo 28. Uso compasivo de medicamentos.**

1. Se entiende por uso compasivo de medicamentos la utilización en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico de medicamentos en investigación, incluidas especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, cuando el médico bajo su exclusiva responsabilidad considere indispensable su utilización.

2. Para utilizar un medicamento bajo las condiciones de uso compasivo se requerirá el consentimiento informado del paciente o de su representante legal, un informe clínico en el que el médico justifique la necesidad de dicho tratamiento, la conformidad del Director del Centro donde se vaya a aplicar el tratamiento y la autorización de la autoridad competente del Ministerio de Sanidad y Consumo.

3. El médico responsable comunicará a la autoridad competente los resultados del tratamiento, así como los acontecimientos adversos que puedan ser debidos al mismo, sin perjuicio de la comunicación de reacciones adversas a las Comunidades Autónomas.

**Artículo 29. Continuación del tratamiento tras la finalización del ensayo.**

Una vez finalizado el ensayo, toda continuación en la administración del medicamento en investigación, en tanto no se autorice el medicamento para esas condiciones de uso, se regirá por las normas establecidas para el uso compasivo en el artículo anterior.

## CAPITULO VI

### Aspectos económicos

#### **Artículo 30. Aspectos económicos del ensayo clínico.**

1. Todos los aspectos económicos relacionados con el ensayo clínico quedaran reflejados en un contrato entre el promotor y cada uno de los centros donde se vaya a realizar el ensayo.
2. Las Administraciones Sanitarias competentes para cada Servicio de Salud establecerán los requisitos comunes y condiciones de financiación, así como el modelo de contrato de conformidad con los principios generales de coordinación que acuerde el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.
3. En el contrato constará el presupuesto inicial del ensayo especificando los costes indirectos que aplicará el centro, así como los costes directos extraordinarios, considerando como tales aquellos gastos ajenos a los que hubiera habido si el sujeto no hubiera participado en el ensayo, como análisis y exploraciones complementarias añadidas, cambios en la duración de la atención a los enfermos, reembolso por gastos a los pacientes, compra de aparatos y compensación para los sujetos del ensayo e investigadores. También constarán los términos y plazos de los pagos, así como cualquier otra responsabilidad subsidiaria que contraigan las partes.

## CAPITULO VII

### Medicamentos en investigación

#### **Artículo 31. Fabricación.**

1. La fabricación de medicamentos no autorizados en España para su utilización en el ámbito de un ensayo clínico únicamente podrá realizarse, previa autorización de la Agencia Española del Medicamento. Esta autorización estará vigente durante el tiempo de realización del ensayo clínico en el que se utilicen.
2. El fabricante de un medicamento en investigación, ha de estar autorizado para el ejercicio de su actividad de acuerdo con lo establecido en el Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad de su fabricación industrial.
3. En el caso de que alguna de las fases de la fabricación, como el acondicionamiento final, se realicen en un Servicio de Farmacia Hospitalario, dicho Servicio quedará excluido de la autorización contemplada en el apartado 2.
4. En todas las fases de la fabricación de un medicamento en investigación se han de seguir las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos en la Unión Europea y en particular su *anexo 13*, publicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

#### **Artículo 32. Importación.**

1. La importación de medicamentos en investigación, para su utilización en el ámbito de un ensayo clínico, únicamente



podrá realizarse previa autorización de la Agencia Española del Medicamento.

2. El Laboratorio importador garantizará que el medicamento ha sido elaborado por un fabricante debidamente autorizado en el país de origen y que cumple Normas de Correcta Fabricación, al menos equivalentes a las establecidas por la Unión Europea, sin perjuicio de la responsabilidad del promotor establecida en el artículo 35 del presente Real Decreto.

3. La solicitud de fabricación o importación de medicamentos en investigación podrá solicitarse en unidad de acto con la solicitud de realización del ensayo clínico al que estén destinados.

4. La fabricación o importación de medicamentos hemoderivados, estupefacientes o psicótrpos se registrarán por su normativa específica en la materia.

### **Artículo 33. Etiquetado.**

1. El etiquetado del envase exterior o, cuando no haya envase exterior, en el envase primario de los medicamentos en investigación deberá figurar al menos en lengua española oficial del Estado y adecuarse a lo establecido en el anexo 13 de las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos en la Unión Europea.

2. Las etiquetas de los medicamentos en investigación deberán incluir la siguiente información, salvo que su ausencia esté debidamente justificada (por ejemplo por el uso de un sistema electrónico centralizado):

a) nombre, dirección y teléfono del promotor, de la organización de investigación por contrato o del investigador (del contacto principal para informar sobre el producto, el ensayo clínico o de la forma de actuación ante una urgencia)

b) forma farmacéutica, vía de administración, cantidad de dosis (y nombre o identificación del producto y concentración o potencia en caso de ensayo no enmascarado)

c) número de código o lote para identificar el contenido y la operación de acondicionamiento

d) en su caso, número de identificación del sujeto del ensayo

e) instrucciones para el uso

f) "exclusivamente para ensayos clínicos"

g) nombre del investigador.

h) código de referencia del ensayo que permita identificar al investigador, el centro de ensayo, promotor y ensayo, si no figura en otro lugar.

i) condiciones de conservación

j) periodo de validez (fecha de uso, fecha de caducidad o fecha de nueva comprobación, según corresponda) en mes/año

k) "manténgase fuera del alcance de los niños", excepto cuando el producto vaya a utilizarse sólo en hospital.

3. La dirección y teléfono del promotor, de la organización de investigación por contrato o del investigador (el contacto principal para informar sobre el producto, el ensayo clínico o de cómo actuar ante una emergencia) puede no aparecer en la etiqueta cuando esta información ya ha sido proporcionada en la hoja de información al sujeto del ensayo o en otro documento que el sujeto deba conservar durante el tiempo que dure su participación en el ensayo clínico.

4. El acondicionamiento exterior puede incluir símbolos o pictogramas para aclarar ciertos datos de los antes citados. Puede figurar información adicional como, por ejemplo, advertencias e instrucciones de manipulación, cuando corresponda. En el registro del lote debe conservarse un ejemplar de cada tipo de etiqueta.

5. En caso de ampliación de la fecha de uso, se fijará una etiqueta adicional al medicamento en investigación con la nueva fecha de uso y el número de lote. Podrá tapar la fecha de uso anterior pero, por razones de control de calidad, no el número de lote original. Esta operación podrá hacerla en el propio centro el monitor del ensayo clínico o el farmacéutico del centro de ensayo clínico, de acuerdo con procedimientos normalizados de trabajo específicos y, en su caso, por contrato. La operación debe ser comprobada por una segunda persona. Este etiquetado adicional debe quedar reflejado en la documentación del ensayo y en los registros de los lotes.

## CAPITULO VIII

### Normas de Buena Práctica Clínica

#### **Artículo 34. Normas de Buena Práctica Clínica.**

Todos los ensayos clínicos con medicamentos que se realicen en España deberán llevarse a cabo de acuerdo con las Normas de Buena Práctica clínica publicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo, siempre que no se opongan a lo dispuesto en el presente Real Decreto.

#### **Artículo 35. Promotor.**

1. Es promotor del ensayo clínico la persona física o jurídica que tiene interés en su realización, firma las solicitudes de dictamen y autorización dirigidas al Comité Ético de Investigación Clínica y a la Agencia Española del Medicamento, y se responsabiliza de su inicio, gestión y/o financiación.

2. El promotor se responsabilizará de:

a) establecer y mantener un sistema de aseguramiento y control de calidad, con procedimientos normalizados de trabajo escritos, de forma que los ensayos sean realizados y los datos generados, documentados y comunicados de acuerdo con el protocolo, las Normas de Buena Práctica Clínica y lo dispuesto en el presente Real Decreto.

b) firmar, junto con el investigador, el protocolo y cualquier modificación del mismo.

c) seleccionar al investigador más adecuado según su cualificación y medios disponibles, y asegurarse de que éste llevará a cabo el estudio tal como está especificado en el protocolo.

d) proporcionar toda la información básica y clínica disponible del producto en investigación y actualizar la misma a lo largo del ensayo.

e) solicitar el dictamen y autorización del Comité Ético de Investigación Clínica y la Agencia Española del Medicamento, así como suministrarles la información y recabar las autorizaciones que procedan, sin perjuicio de la comunicación a las Comunidades Autónomas, en caso de modificación o violación del protocolo o interrupción del ensayo, y las razones para ello.

f) suministrar el medicamento que se va a investigar, garantizar que se han cumplido las normas de correcta

fabricación y que las muestras están adecuadamente envasadas y etiquetadas. También es responsable de la conservación de muestras y sus protocolos de fabricación y control, del registro de las muestras entregadas y de asegurarse que en el centro donde se realiza el ensayo existirá un procedimiento correcto de manejo, conservación y uso de dichas muestras.

g) designar el monitor que vigilará la marcha del ensayo.

h) comunicar a las autoridades sanitarias, a los investigadores y a los Comités Éticos de Investigación Clínica involucrados en el ensayo las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas de conformidad con lo establecido en los artículos 43 a 46 del presente reglamento.

Con la disponibilidad de nuevos datos de seguridad en animales que sugiera un riesgo significativo para los seres humanos, el promotor junto con el investigador tomarán las medidas necesarias para la protección de los sujetos del ensayo.

i) proporcionar al investigador y al Comité Ético de Investigación Clínica, cuando proceda, cualquier información de importancia inmediata a la que tenga acceso durante el ensayo.

j) proporcionar compensación económica a los sujetos en caso de lesión o muerte relacionadas con el ensayo. Proporcionar al investigador cobertura legal y económica en estos casos excepto cuando la lesión sea consecuencia de negligencia o mala práctica del investigador.

k) acordar con el investigador las obligaciones en cuanto al tratamiento de datos, elaboración de informes y publicación de resultados. En cualquier caso, el promotor es responsable de elaborar los informes finales o parciales del ensayo y comunicarlos a la Agencia Española del Medicamento.

l) el promotor dispondrá de un punto de contacto, donde los sujetos del ensayo puedan obtener mayor información sobre el mismo, que podrá delegar en el investigador.

#### **Artículo 36. Monitor.**

1. Es monitor del ensayo clínico el profesional capacitado, con la necesaria competencia clínica, elegido por el promotor para encargarse del seguimiento directo de la realización del ensayo. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal cuando estas condiciones no concurren en la misma persona.

2. El monitor se responsabilizará de:

a) trabajar de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo del promotor, visitar al investigador antes, durante y después del ensayo para comprobar el cumplimiento del protocolo, garantizar que los datos son registrados de forma correcta y completa, así como asegurarse de que se ha obtenido el consentimiento informado de todos los sujetos antes de su inclusión en el ensayo.

b) cerciorarse de que los investigadores y las instalaciones del centro donde se realizará la investigación son adecuados para este propósito, y permanecen adecuadas durante el periodo de ensayo.

c) asegurarse de que tanto el investigador principal como sus colaboradores han sido informados adecuadamente y garantizar en todo momento una comunicación rápida entre investigador y promotor.

d) verificar que el investigador cumple el protocolo y todas las modificaciones al mismo aprobadas.

e) comprobar que el almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los medicamentos en investigación es seguro y adecuado.

f) remitir al promotor informes de las visitas de monitorización y de todos los contactos relevantes con el investigador.

### **Artículo 37. Investigador.**

1. El investigador dirige y se responsabiliza de la realización práctica del ensayo clínico en un centro, y firma junto con el promotor la solicitud, corresponsabilizándose con él.

Si es un equipo el que realiza el ensayo en un centro, el investigador es el jefe responsable del equipo de investigación y se denomina investigador principal.

2. Solamente podrá actuar como investigador un médico o persona que ejerza una profesión reconocida en España para llevar a cabo las investigaciones en razón de su formación científica y de su experiencia en la atención sanitaria requerida.

En todo caso, la atención sanitaria dispensada a los sujetos, así como las decisiones médicas tomadas sobre ellos, serán responsabilidad de un médico debidamente cualificado o, en su caso, de un odontólogo cualificado.

2. Son obligaciones del investigador:

a) estar de acuerdo y firmar junto con el promotor el protocolo del ensayo.

b) conocer a fondo las propiedades de los medicamentos en investigación.

c) obtener el consentimiento informado de los sujetos antes de su inclusión en el ensayo.

d) recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta.

e) notificar inmediatamente los acontecimientos adversos graves o inesperados al promotor.

f) garantizar que todas las personas implicadas respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del ensayo.

g) informar regularmente al Comité Ético de Investigación Clínica de la marcha del ensayo.

h) corresponsabilizarse con el promotor de la elaboración del informe final del ensayo, dando su acuerdo al mismo con su firma.

### **Artículo 38. Publicaciones.**

1. La publicación de los ensayos clínicos autorizados se realizará en revistas científicas y con mención del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.

2. Cuando se hagan públicos estudios y trabajos de investigación sobre medicamentos, dirigidos a la comunidad científica, se harán constar los fondos obtenidos por el autor por o para su realización y la fuente de financiación.

3. Se mantendrá en todo momento el anonimato de los sujetos participantes en el ensayo.
4. Los resultados o conclusiones de los ensayos clínicos se comunicarán prioritariamente en publicaciones científicas antes de ser divulgados al público no sanitario. No se darán a conocer de modo prematuro o sensacionalista procedimientos de eficacia todavía no determinada, ni se exagerará ésta.
5. La publicidad de medicamentos en investigación queda terminantemente prohibida, tal como se establece en la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, el Real Decreto 1416/1994, de 25 de junio, por el que se regula la publicidad de los medicamentos, y la Ley 34/1988, de 11 de noviembre, General de Publicidad.

**Artículo 39. Archivo de la documentación del ensayo clínico.**

Los documentos que constituyen el archivo maestro de un ensayo clínico deberán conservarse durante el tiempo y conforme a las especificaciones establecidas en las Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España que publicará el Ministerio de sanidad y Consumo.

## **CAPITULO IX**

### **Verificación del cumplimiento de las Normas de Buena Práctica Clínica**

**Artículo 40. Inspecciones.**

1. La Agencia Española del Medicamento y las autoridades sanitarias competentes de las Comunidades Autónomas, en el ámbito de sus competencias, verificarán la aplicación del presente Real Decreto, de las Normas de Buena Práctica Clínica y de las Normas de Correcta Fabricación en los ensayos clínicos que se realicen en España, a través de las correspondientes inspecciones.

2. La Agencia Española del Medicamento informará a la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos de las inspecciones efectuadas y de sus resultados.

Asimismo será responsable de la introducción de los datos relativos a inspecciones en la Base de datos europea de ensayos clínicos EUDRACT, de acuerdo con lo especificado en las Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España que publicará el Ministerio .

3. Las inspecciones serán llevadas a cabo por inspectores debidamente cualificados y designados para tal efecto en los lugares relacionados con la realización de los ensayos clínicos y, en concreto, el centro o centros de ensayo, el lugar de fabricación del medicamento en investigación, cualquier laboratorio de análisis utilizado en el ensayo clínico y/o en las instalaciones del promotor.

4. Las inspecciones deberán desarrollarse de acuerdo con los procedimientos que se recogen en las Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

5. Tras la inspección se elaborará un informe que se pondrá a disposición del promotor, salvaguardando los aspectos confidenciales. También se podrá poner a disposición del Comité Ético de Investigación Clínica implicado, de las autoridades competentes en España y demás Estados miembros de la Unión Europea, y de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos, siempre que exista una solicitud motivada para ello.

6. Corresponde a la Agencia Española del Medicamento recabar la colaboración de las autoridades competentes de otros Estados miembros de la Unión Europea y terceros estados para la inspección del centro del ensayo, instalaciones del promotor, o instalaciones del fabricante del medicamento en investigación establecido fuera del territorio nacional.

## **CAPITULO X**

### **Comunicaciones**

#### **Artículo 41. Bases de datos.**

1. La Agencia Española de Medicamento se responsabilizará de la inclusión en la Base de datos europea de ensayos clínicos EUDRACT de los datos relativos a los ensayos clínicos que se lleven a cabo en el territorio nacional, de acuerdo con lo establecido en las Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

2. La Agencia Española del Medicamento se responsabilizará de mantener actualizada su Base de datos de los ensayos clínicos autorizados que se lleven a cabo en el territorio nacional. Las Autoridades Competentes de las Comunidades Autónomas tendrán acceso a los datos relativos a los ensayos que se realicen en su ámbito territorial.

3. La Agencia Española del Medicamento pondrá a disposición de los ciudadanos a través de su página Web, información referente al título del ensayo, promotor, centros implicados, patología y población en estudio de los ensayos clínicos autorizados.

Se considerará que no existe oposición, por parte del promotor del ensayo, a la publicación de los datos antes indicados de los ensayos promovidos por él, siempre que no se haga indicación expresa en su contra en la solicitud de autorización del ensayo clínico dirigida a la Agencia Española del Medicamento.

## **CAPITULO XI**

### **De la vigilancia de la seguridad de los medicamentos en investigación**

#### **Artículo 42. Obligaciones de los investigadores en el registro y comunicación de acontecimientos adversos.**

1. 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 requieran 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 específico para cada uno de ellos.

2. 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.

3. En caso de que se haya comunicado un fallecimiento de un sujeto participante en un ensayo clínico, el investigador proporcionará al promotor y al Comité Ético de Investigación Clínica toda la información complementaria que le soliciten.

**Artículo 43. Obligaciones del promotor en el registro, evaluación y comunicación de acontecimientos adversos.**

1. El promotor mantendrá unos registros detallados de todos los acontecimientos adversos que le sean comunicados por los investigadores. Estos registros se presentarán a la Agencia Española del Medicamento cuando ésta así lo solicite.
2. El promotor tiene la obligación de evaluar de forma continua la seguridad de los medicamentos en investigación utilizando toda la información a su alcance. Asimismo, debe comunicar sin tardanza a la Agencia Española del Medicamento, a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas donde se realice el ensayo clínico y al Comité Ético de Investigación Clínica que informó favorablemente el mismo, cualquier información importante que afecte a la seguridad del medicamento en investigación. Dicha comunicación se realizará según los criterios que se especifican en los artículos siguientes y de acuerdo con los procedimientos establecidos en las Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.
3. La comunicación de información de seguridad del promotor a los investigadores seguirá lo especificado en las Guías ICH de buena práctica clínica.

**Artículo 44. Notificación expeditiva de casos individuales de reacciones adversas a la Agencia Española del Medicamento.**

1. El promotor notificará a la Agencia Española del Medicamento todas las sospechas de reacciones adversas graves y a la vez inesperadas, tanto si ocurren en España como en otros Estados.
2. El plazo máximo de notificación será de 15 días naturales a partir del momento en que el promotor haya tenido conocimiento de la sospecha de reacción adversa. Cuando la sospecha de reacción adversa grave inesperada haya ocasionado la muerte del sujeto, o puesto en peligro su vida, el promotor informará a la Agencia Española del Medicamento en el plazo máximo de 7 días naturales a partir del momento en que el promotor tenga conocimiento del caso. Dicha información deberá ser completada, en lo posible, en los 8 días siguientes.
3. Cuando las sospechas de reacciones adversas graves inesperadas ocurran en un ensayo clínico doble ciego, se deberá desvelar el código de tratamiento de ese paciente concreto a efectos de notificación. Siempre que sea posible, se mantendrá el carácter ciego para el investigador, y para las personas encargadas del análisis e interpretación de los resultados así como de la elaboración de las conclusiones del estudio. En aquellos casos en que se considere que este sistema de notificación pueda interferir con la validez del estudio, podrá acordarse con la Agencia Española del Medicamento un sistema de notificación específico.
4. Las sospechas de reacciones adversas atribuibles a placebo no estarán sujetas a este sistema de notificación individualizada.
5. Las notificaciones se realizarán preferiblemente utilizando el formato electrónico estándar ICHE2B. Cuando esto no sea posible, debido a un motivo justificado, se utilizará el formulario de notificación en papel para las notificaciones de sospechas de reacción adversa que ocurran en España; para las notificaciones de sospechas de reacción adversa que ocurran fuera de España podrá utilizarse un formulario estándar internacional. Las notificaciones que ocurran en España, con independencia del formato utilizado, tendrán que ser comunicadas en lengua española.
6. La Agencia Española del Medicamento mantendrá una red de proceso de datos para registrar todas las sospechas de reacciones adversas graves inesperadas de un medicamento investigación de las cuales tenga conocimiento. Dicha red permitirá, además de la recepción de comunicaciones electrónicas, el acceso a tiempo real de las Comunidades Autónomas y la comunicación electrónica a la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos de las sospechas de reacciones adversas graves inesperadas que hayan ocurrido en España.

**Artículo 45. Notificación expeditiva de casos individuales de reacciones adversas a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas.**

1. El promotor notificará a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas en cuyo territorio se esté realizando el ensayo, de forma individual y en el plazo máximo de 15 días, todas las sospechas de reacciones adversas que sean a la vez graves e inesperadas asociadas al medicamento en investigación y que hayan ocurrido en pacientes seleccionados en sus respectivos ámbitos territoriales. Este plazo máximo será de 7 días cuando se trate de sospechas de reacciones adversas que produzcan la muerte o amenacen la vida.
2. El promotor notificará cualquier otra información sobre reacciones adversas graves e inesperadas asociadas al medicamento en investigación cuando así lo dispongan las normativas específicas de las Comunidades Autónomas y, en cualquier caso si la información supone un cambio importante en el perfil de seguridad del producto investigado.
3. Cuando el promotor realice la comunicación en formato electrónico no será precisa la notificación a las Comunidades Autónomas dado que dicha información les será accesible a tiempo real a través de la red de proceso de datos.

**Artículo 46. Notificación expeditiva de casos individuales de reacciones adversas a los Comités Éticos de Investigación Clínica**

1. El promotor notificará a los Comités Éticos que hayan autorizado el ensayo clínico, de forma individual y en el plazo máximo de 15 días, todas las sospechas de reacciones adversas que sean a la vez graves e inesperadas asociadas al medicamento en investigación y que hayan ocurrido en pacientes seleccionados en sus respectivos ámbitos. Este plazo máximo será de 7 días cuando se trate de sospechas de reacciones adversas que produzcan la muerte o amenacen la vida.
2. El promotor notificará cualquier otra información sobre reacciones adversas graves e inesperadas asociadas al medicamento de investigación cuando así lo disponga el Comité Ético en el momento de autorizar el estudio y, en cualquier caso, si la información supone un cambio importante en el perfil de seguridad del producto investigado
3. Con periodicidad al menos trimestral el promotor remitirá al Comité Ético que autorizó el ensayo clínico un listado estándar con todas las notificaciones de sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas asociadas al medicamento en investigación.

**Artículo 47. Informes periódicos de seguridad**

1. Adicionalmente a la notificación expeditiva, los promotores de ensayos clínicos prepararán un informe periódico en el que se evalúe la seguridad del medicamento en investigación teniendo en cuenta toda la información disponible.
2. El informe periódico de seguridad se presentará a la Agencia Española del Medicamento, a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas correspondientes y a los Comités Éticos de Investigación Clínica que informaron favorablemente el ensayo, anualmente hasta el final del ensayo y siempre que lo soliciten las autoridades sanitarias o los Comités Éticos.
3. En el informe periódico de seguridad se incluirá un listado con todas las sospechas de reacciones adversas graves comunicadas dentro y fuera de España, clasificadas por órganos y sistemas siguiendo la clasificación MEDRA, y se hará un informe de evaluación sobre la seguridad del producto para los sujetos del ensayo. También se especificarán, en su caso, las medidas que se han propuesto o que se proponen para minimizar los riesgos encontrados. Finalmente, se justificará de forma explícita la necesidad o no de modificar o renovar el consentimiento informado, así como el



manual del investigador. Este informe no sustituirá a la solicitud de modificaciones a los documentos del ensayo, que seguirá su procedimiento específico.

4. Sin perjuicio de la periodicidad señalada para los informes de seguridad, el promotor preparará un informe de evaluación *ad hoc* siempre que exista un problema de seguridad relevante. Dicho informe se presentará sin tardanza a la Agencia Española del Medicamento, a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas y a los Comités Éticos de Investigación Clínica concernidos.

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

## CAPITULO XII

### Infracciones

#### **Artículo 48. Infracciones administrativas en materia de ensayos clínicos.**

Constituirán faltas administrativas y serán sancionadas en los términos previstos en el artículo 108 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, en relación con el 109 de la misma Ley, las infracciones que a continuación se tipifican:

##### 1. Infracciones leves:

- a) no aportar las Entidades o personas responsables los datos que estén obligados a suministrar por razones sanitarias, técnicas, económicas, administrativas y financieras.
- b) dificultar la labor inspectora mediante cualquier acción u omisión que perturbe o retrase la misma.
- c) el incumplimiento de los requisitos, obligaciones o prohibiciones establecidas en la Ley del Medicamento y disposiciones que la desarrollan que, merezcan la calificación de leves o no proceda su calificación como faltas graves o muy graves.

##### 2. Infracciones graves:

- a) utilizar en personas algún producto en fase de investigación sin haber recaído previamente la declaración que lo califique como tal.
- b) realizar ensayos clínicos sin la previa autorización administrativa.
- c) incumplimiento por parte del personal sanitario del deber de garantizar la confidencialidad y la intimidad de los pacientes en la tramitación de órdenes médicas.
- d) la reincidencia en la comisión de infracciones leves, así como la comisión de alguna de las infracciones calificadas como leves cuando concurren de forma grave las circunstancias previstas en el artículo 108.1 de la Ley del Medicamento.

### 3. Infracciones muy graves:

- a) la reincidencia en la comisión de faltas graves en los últimos cinco años.
- b) realizar ensayos clínicos sin ajustarse al contenido de los protocolos en base a los cuales se hayan otorgado las autorizaciones; o bien, sin contar con el consentimiento de la persona sujeto del mismo o, en su caso, de su representante, o el incumplimiento sustancial del deber de información sobre el ensayo clínico en el que participa como sujeto.
- c) la reincidencia en la comisión de infracciones graves, así como la comisión de algunas de las infracciones calificadas como graves cuando ocurran de forma grave las circunstancias previstas en el artículo 108.1 de la Ley del Medicamento.

#### **Disposición adicional primera. Ensayos clínicos con productos sanitarios.**

Los ensayos clínicos con productos sanitarios se regirán por los principios recogidos en el Capítulo II sobre protección de los sujetos del ensayo y en el Capítulo III sobre los Comités Éticos de Investigación Clínica, siempre que les sean aplicables.

#### **Disposición adicional segunda. Carácter de legislación.**

El presente Real Decreto se adopta en desarrollo del Título III de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y tiene carácter de legislación de productos farmacéuticos a los efectos previstos en el artículo 149.1.16ª de la Constitución Española, y de conformidad con lo previsto en el apartado 1 del artículo 2 de la citada Ley del Medicamento.

#### **Disposición derogatoria única. Derogación normativa.**

Queda derogado el Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos, así como cualquier otra disposición de igual o inferior rango que se oponga a lo dispuesto en el presente Real Decreto.

#### **Disposición final primera. Facultad de desarrollo y actualización de anexos.**

Se faculta a la Ministra de Sanidad y Consumo para dictar las disposiciones necesarias para el desarrollo del presente Real Decreto, así como para la actualización de sus anexos conforme al avance de los conocimientos científicos y técnicos y de acuerdo con las orientaciones de la Unión Europea.

#### **Disposición final segunda. Publicación de las Normas de Buena Práctica Clínica y de las**

## Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España.

El Ministerio de Sanidad y Consumo publicará las Normas de Buena Práctica Clínica y las Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España.

### Disposición final tercera.

### Entrada en vigor.

El presente Real Decreto entrará en vigor el 1 de mayo de 2004.

## ANEXOS

### Anexo 1

#### Modelo de consentimiento informado del sujeto de un ensayo clínico

Título del ensayo: ...

Yo... (nombre y apellidos) ... he leído la hoja de información que se me ha entregado

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He recibido suficiente información sobre el estudio

He hablado con: ... (nombre del investigador).

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Fecha y firma del participante

Fecha y firma del investigador

## Anexo 2

### Dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica

Don/Doña ,

Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica

de

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor para que se realice el ensayo clínico código de protocolo titulado con los medicamentos y considera que:

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

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

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

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

Y que este Comité acepta que dicho ensayo clínico sea realizado en el Centro , por como investigador principal.

Lo que firmo en a de de .....

Firmado:

Don/Doña .....

## Anexo 3

### Conformidad de la Dirección del Centro

Don/Doña Director del Hospital/Centro y vista la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica,

CERTIFICA

Que conoce la propuesta realizada por el promotor para que sea realizado en este Centro el ensayo clínico código de protocolo titulado con los medicamentos y que será realizado por como investigador principal.

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

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

Lo que firma en a de de .....

Firmado:

Don/Doña .....



#### **Anexo 4**

##### **Compromiso del investigador**

Don

Hace constar:

Que conoce y acepta participar como investigador principal en el ensayo clínico código de protocolo, titulado

Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica y por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

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

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

En a de de .....

Firmado:

Don/Doña

Investigador principal.

Firmado:

Don/Doña

Investigadores colaboradores (si procede).