

PROYECTO DE REAL DECRETO POR EL QUE SE REGULAN LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS, LOS COMITÉS DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS Y EL REGISTRO DE ESTUDIOS CLÍNICOS.

La investigación clínica con medicamentos constituye el elemento básico que permite que los medicamentos sean autorizados por las agencias de medicamentos y comercializados por sus titulares con las garantías que la legislación exige. Permite también investigar formas de uso más eficaces y seguras de los medicamentos una vez que éstos se encuentran comercializados. En definitiva, la investigación clínica permite generar conocimiento de alta calidad para desarrollar herramientas terapéuticas que mejoren las ya disponibles y contribuyan al alivio y curación de las enfermedades y a la mejora de la calidad de vida de la población.

La investigación clínica debe desarrollarse en un entorno que garantice la protección de los sujetos que participan en ella como elemento vertebrador. Debe también garantizar que los resultados que de ella se deriven sean de calidad y por lo tanto útiles para los fines expresados anteriormente. Y para ello, debe desarrollarse en un contexto de máxima transparencia. La regulación de la investigación clínica con medicamentos ha alcanzado en la Unión Europea un alto grado de armonización tanto por la normativa general europea sobre medicamentos como, específicamente, por 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 con medicamentos de uso humano.

En España, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, vino a incorporar en su totalidad al ordenamiento jurídico interno esta Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, estableciendo los principios y requisitos básicos que rigen la realización de ensayos clínicos con medicamentos, y regulando también los Comités Éticos de Investigación Clínica como garantes de su calidad ética y científica. Posteriormente, la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, en su título III reguló los ensayos clínicos con medicamentos, bajo la rúbrica «de las garantías de la investigación de los medicamentos de uso humano». Adicionalmente, la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano incorporó en su totalidad al ordenamiento jurídico nacional la Directiva 2005/28/CE de la Comisión, de 8 de abril de 2005, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos.

La regulación de los ensayos clínicos con medicamentos ha sido objeto en los últimos años de algunas críticas y análisis públicos centrados en la complejidad del procedimiento de autorización del ensayo que supone una carga burocrática desproporcionada que dificulta la investigación.

Con el fin de mejorar y armonizar aun más la aplicación de la legislación europea vigente, la Comisión Europea ha publicado diferentes documentos como la “Comunicación de la Comisión 2010/C82/01 – Directrices detalladas sobre la presentación a las autoridades competentes de la solicitud de autorización de un ensayo clínico de un medicamento para uso humano, la notificación de modificaciones relevantes y la comunicación de finalización del ensayo (CT-1)” y la “Comunicación de la Comisión 2011/C172/01 – Directrices detalladas acerca de la elaboración, verificación y presentación de informes sobre reacciones adversas o acontecimientos adversos en ensayos de medicamentos (CT-3)” que tratan de simplificar en lo posible la aplicación de la Directiva 2001/20/CE y afectan de manera obligatoria tanto a las notificaciones a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como a los Comités de Ética de la Investigación.

Por otra parte, la propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, recientemente publicada, que reemplazará a la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, plantea cambios más profundos buscando la simplificación de los procedimientos sin restar garantías para los participantes en un ensayo clínico. En este sentido, identifica los aspectos del ensayo que requieren una posición común por parte de todos los países participantes y cuales requieren solo una evaluación nacional, introduce el concepto de Estado miembro declarante que es quien debe hacer el informe de evaluación y la necesidad de un solo punto de contacto que transmita la posición del Estado respecto a la participación en el ensayo, con independencia de quienes sean los encargados de realizar la evaluación. Además fija unos plazos de evaluación cortos con la intención de fomentar la investigación clínica en la Unión Europea.

En los aspectos meramente nacionales, después de ocho años de la entrada en vigor del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, se han identificado también algunas posibles mejoras a efectuar en el procedimiento de autorización de los ensayos clínicos en España. Éstas, en línea con las que se proponen para toda la Unión Europea, abarcan aspectos como incrementar la eficiencia en los procesos de notificación y evaluación, o delimitar las responsabilidades de todos los agentes implicados y, en general, tienden a adaptar la evaluación de los ensayos clínicos por los Comités de Ética de la Investigación y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de forma que pueda existir una posición única respecto al ensayo en los aspectos que inciden en la ponderación de los riesgos y beneficios del ensayo. Todo ello, sin merma en las garantías sobre la protección de la seguridad y los derechos de los sujetos que participan en la investigación y en la consistencia y fiabilidad de los datos obtenidos en la misma.

Por otra parte, La Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica en su disposición transitoria tercera determina que los Comités Éticos de

Investigación Clínica dejarán de existir en el momento en que se constituyan los Comités de Ética de la investigación. En este Real Decreto se establecen los requisitos adicionales que deberán cumplir los Comités de Ética de la Investigación para poder ser acreditados como Comités de Ética de la investigación con medicamentos, teniendo en cuenta las especificidades aplicables a la investigación clínica con medicamentos y productos sanitarios y tomando como referencia los criterios de acreditación que se determinen en el desarrollo de la citada Ley.

Además, este real decreto desarrolla un aspecto de la Ley 29/2006, de 26 de julio, que, en su artículo 62, sentaba las bases del registro nacional público y libre de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano como una medida necesaria para la transparencia. Para ello establece que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios debe poner a disposición de los ciudadanos en su página web cierta información sobre los ensayos clínicos autorizados. Este real decreto crea el registro español de ensayos clínicos desde una perspectiva más amplia para permitir también el registro de los estudios observacionales con medicamentos. Además, en la creación de este registro se ha tenido en cuenta la utilidad pública que se plantea en la Ley 29/2006, de 26 de julio, para los ensayos clínicos con medicamentos, extendiéndola, de hecho, a todos los estudios clínicos prospectivos fuera del ámbito de los medicamentos. Así, el registro será obligatorio y completo en lo que se refiere a estudios clínicos con medicamentos, pero queda abierto a su utilización como registro voluntario para cualquier otro tipo de estudio clínico cuando sus promotores deseen utilizarlo con los fines establecidos en la Plataforma de Registros Primarios de la Organización Mundial de la Salud.

Para la Organización Mundial de la Salud, el registro, la publicación y el acceso del público a los contenidos relevantes de los ensayos clínicos es una responsabilidad científica, ética y moral. La propia Organización Mundial de la Salud ha establecido cuál es el conjunto mínimo de datos de un ensayo clínico que deben hacerse públicos. Este estándar es el mismo que han adoptado el Parlamento y el Consejo Europeos para hacer públicos los datos contenidos en la base de datos EudraCT que contiene la información de los ensayos clínicos con medicamentos en los que participa algún centro ubicado en el Espacio Económico Europeo y que han sido autorizados por la autoridad nacional competente. El contenido del registro español de estudios clínicos se ajusta a los estándares fijados en la plataforma internacional de registros de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud. También se ha tenido en cuenta que el solicitante de una autorización de ensayo clínico con medicamentos o de clasificación para estudios observacionales ya proporciona la información sobre el estudio clínico con medicamentos a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de acuerdo con la normativa española y europea al respecto. Por ello, se utilizarán las tecnologías de la información y la comunicación para agilizar la tramitación.

En definitiva, este real decreto persigue los siguientes objetivos. En primer lugar adaptar la legislación española a aquellos cambios e interpretaciones que se han introducido a nivel europeo en el proceso de armonización de la autorización de ensayos clínicos en un texto consolidado. En segundo lugar mejorar el procedimiento de autorización de ensayos clínicos con una

orientación adaptada al riesgo y de forma que pueda obtenerse una posición común sobre cada ensayo clínico a partir de las evaluaciones llevadas a cabo por el Comité de Ética de la Investigación y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios facilitando así la coordinación con otras autoridades competentes europeas en el caso de los ensayos multiestado. En tercer lugar, establecer un marco que simplifique el intercambio de información entre todas las autoridades y agentes implicados en el ensayo clínico, haciendo de éste el centro del sistema de información. Por último, promover la transparencia de los estudios clínicos con medicamentos y la disponibilidad de información completa y exacta sobre los mismos en beneficio de los pacientes, los profesionales sanitarios y los ciudadanos en general, afianzando la confianza de la sociedad en la investigación, y así favorecer su progreso.

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 149.1.16 de la Constitución, este real decreto se dicta de acuerdo con la competencia exclusiva que ostenta el Estado para regular la legislación de productos farmacéuticos, garantizando, en lo que concierne al tratamiento de los datos personales, el respeto a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y su normativa de desarrollo.

A su vez, y de conformidad con lo establecido en el artículo 24.3 de la Ley 50/1997, de 27 de noviembre, del Gobierno, esta norma ha sido sometida a informe previo del Ministerio de Hacienda y Administraciones Públicas. Asimismo, de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 67.2 de la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud, el presente real decreto ha sido objeto de informe previo por parte del Comité Consultivo y del Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud; así como de la Agencia Española de Protección de Datos, en virtud de lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, y en el Estatuto de la citada Agencia, aprobado por Real Decreto 428/1993, de 26 de marzo.

En el proceso de elaboración de esta norma se ha consultado, entre otros, a las comunidades autónomas, a las Ciudades de Ceuta y Melilla, al Consejo de Consumidores y Usuarios, y a los sectores afectados.

En su virtud, a propuesta de la Ministra de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, con la aprobación previa del Ministro de Hacienda y Administraciones Públicas, de acuerdo con el Consejo de Estado, y previa deliberación del Consejo de Ministros, en su reunión del día

DISPONGO

CAPÍTULO I

Disposiciones generales

Artículo 1. Objeto y ámbito de aplicación.

1. Este real decreto tiene por objeto regular los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano que se realicen en España, así como el Registro español de estudios clínicos.

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 paciente, que se registrará por lo dispuesto en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

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

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

2. Este real decreto será de aplicación a:

- a) Los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano que se realicen en España.
- b) El Registro español de estudios clínicos, conformado tanto por los ensayos clínicos como por los estudios posautorización observacionales, que se realicen con medicamentos de uso humano.

Con independencia de lo que se establece en el Capítulo III y en los artículos 18, 43 y 44, los estudios observacionales, definidos en el artículo 2 punto 4, se registrarán por su normativa específica.

Artículo 2. *Definiciones.*

A los efectos de lo dispuesto en este real decreto, se aplicará la definición de «medicamento de uso humano» contenida en artículo 8, apartado a) de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios.

Se aplicarán, además, las siguientes definiciones:

1. «Estudio clínico con medicamentos»: Cualquier investigación en seres humanos en la que el medicamento sea el factor de exposición objeto de estudio. Pueden ser ensayos clínicos o estudios observacionales.
2. «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 excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.

3. «Ensayo clínico multicéntrico»: ensayo clínico realizado de acuerdo con un protocolo único pero en más de un centro y, por tanto, realizado por más de un investigador.
4. «Ensayo clínico de bajo riesgo con medicamentos»: un ensayo clínico que cumpla todas las condiciones siguientes:
 - a) los medicamentos en investigación son asignados por protocolo, están autorizados y no se modifican para la realización del ensayo clínico;
 - b) según el protocolo del ensayo clínico, los medicamentos en investigación se utilizan de conformidad con los términos de la autorización de comercialización, o su uso constituye un tratamiento estándar en España aun fuera de los términos de la autorización de comercialización;
 - c) los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo y carga adicionales para la seguridad de los sujetos que son mínimos comparados con los de la práctica clínica habitual.
5. «Estudio observacional»: estudio en el que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones normales de la práctica clínica. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por un protocolo de ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.
6. «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. Incluye los medicamentos experimentales y los que se usan como referencia, incluso como placebo. Es aplicable la definición de medicamento del artículo 8a) de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
7. «Medicamento de terapia avanzada en investigación»: medicamento en investigación que responde a la definición de medicamento de terapia avanzada del artículo 2, apartado 1, del Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004.

8. «Práctica clínica habitual»: proceso que suele seguirse en una condición y circunstancias específicas para tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad.
9. «Medicamento no investigado»: medicamento que según el protocolo debe utilizarse en un ensayo clínico, pero no como medicamento en investigación.
10. «Medicamento en investigación autorizado»: medicamento utilizado en un ensayo clínico que está autorizado de conformidad con el real decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente o en un país de la Unión Europea de conformidad con el Reglamento (CE) nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos, o con 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.
11. «Promotor»: individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio y la gestión de un ensayo clínico y de asegurar que se dispone de la financiación necesaria para llevarlo a cabo.
12. «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. En ningún caso el monitor debe formar parte del equipo investigador.
13. «Organización de investigación por contrato (en adelante CRO)»: persona física o jurídica contratada por el promotor para realizar funciones o deberes del promotor en relación con el ensayo clínico.
14. «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 responsable del equipo y puede denominarse investigador principal. Si no es médico deberá contar en su equipo con un médico que le asesore en cuestiones médicas y participe en el proceso de obtención y firma del consentimiento informado
15. «Investigador clínico contratado»: aquellos investigadores contratados por el centro o las fundaciones de investigación de él dependientes para la realización de uno o varios ensayos clínicos, siempre que cuenten con la titulación exigible para el desarrollo de las funciones que le son asignadas y pueda desarrollar éstas en el marco asistencial del centro.

16. «Investigador coordinador»: investigador responsable de la coordinación de los investigadores de todos los centros españoles que participan en un ensayo clínico multicéntrico.
17. «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. Debe contener una sección diferenciada identificada como información de referencia de seguridad, que contendrá la información que permita valorar el carácter esperado o inesperado de una reacción adversa grave.
18. «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 y a sus sucesivas versiones modificadas.
19. «Sujeto del ensayo»: individuo que participa en un ensayo clínico, bien recibiendo el medicamento en investigación, bien como control.
20. «Consentimiento informado»: decisión de participar en un ensayo clínico, que debe figurar por escrito y estar fechada y firmada, adoptada voluntariamente por una persona capaz de dar su consentimiento o, si se trata de una persona que no está en condiciones de hacerlo, según lo previsto en los artículos 4 a 7, tras haber sido debidamente informada y documentada acerca de su naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos.

Si la persona interesada no está en condiciones de escribir, podrá dar, en casos excepcionales, su consentimiento oral en presencia de al menos un testigo.
21. «Comité de Ética de la Investigación (en adelante CEI)»: órgano independiente y de composición multidisciplinar, que incluye profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, cuya finalidad es la de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un proyecto de investigación biomédica y ofrecer garantía pública al respecto mediante un dictamen respecto a la documentación correspondiente del proyecto de investigación.
22. «Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (en adelante CEIm)»: Comité de Ética de la Investigación que está acreditado de acuerdo con los términos de este real decreto para emitir un dictamen en un estudio clínico con medicamentos y en una investigación clínica con productos sanitarios.
23. «Inicio del ensayo clínico»: primer acto de reclutamiento de un posible sujeto participante, salvo que el protocolo lo defina de otro modo.
24. «Modificación relevante»: todo cambio de cualquier aspecto del ensayo clínico que se realice después de la autorización del ensayo clínico, o en el caso de modificaciones relevantes que solo requieran la evaluación del CEIm, después de la obtención del dictamen favorable de dicho CEIm y que

pueda tener repercusiones importantes en la seguridad o los derechos de los sujetos de ensayo o en la fiabilidad y consistencia de los datos obtenidos en el ensayo clínico, o sea significativo desde cualquier otro punto de vista.

25. «Paralización temporal del ensayo clínico»: interrupción total o parcial de la realización de un ensayo clínico adoptada por el promotor, que tiene la intención de reanudarlo.
26. «Suspensión del ensayo clínico»: interrupción de la realización de un ensayo clínico por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o por otra autoridad sanitaria con competencia para ello.
27. «Finalización del ensayo clínico»: última visita del último sujeto del ensayo, salvo que el protocolo lo defina de otro modo. La fecha de finalización del ensayo será independiente de la fecha de finalización que puedan tener los sub-estudios vinculados al mismo.
28. «Buena práctica clínica»: conjunto detallado de requisitos éticos y científicos de calidad del diseño, la planificación, la realización, el seguimiento, la auditoría, el registro, el análisis y la comunicación de ensayos clínicos para garantizar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de ensayo, así como la fiabilidad y consistencia de los datos obtenidos en el ensayo clínico.
29. «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.
30. «Acontecimiento adverso»: cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento.
31. «Reacción adversa»: toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada. Se incluyen los errores de administración y la utilización fuera de lo previsto en el protocolo, comprendido el uso erróneo y el uso abusivo del medicamento.
32. «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 sea una anomalía o malformación congénita., A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de acontecimiento adverso o reacción adversa que se

consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores.

33. «Reacción adversa inesperada»: reacción adversa cuya naturaleza o gravedad no se corresponde con la información de seguridad de referencia para el medicamento en investigación incluida en el manual del investigador o en la ficha técnica.
34. «Riesgo mínimo»: la investigación con riesgo mínimo es aquella de la que, por su naturaleza y grado de intervención, cabría esperar, como máximo, un muy leve y transitorio impacto perjudicial en la salud del participante en la investigación.
35. «Carga mínima»: la investigación con carga mínima es aquella en la que cualquier molestia previsible asociada sería como mucho transitoria y muy ligera para el participante en la investigación.
36. «Sub-estudio»: Estudio en el que participan de forma voluntaria una parte de los sujetos incluidos en el ensayo clínico y para el que se solicita un consentimiento informado adicional, por ejemplo subestudios farmacocinéticos o farmacogenéticos.
37. «Registro español de estudios clínicos»: base de datos propiedad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y accesible desde su página web, libre y gratuita para todo usuario, cuyo objetivo es servir de fuente de información en materia de estudios clínicos a los ciudadanos.

A los efectos de este Registro, se considerará «otro tipo de estudio clínico», como cualquier investigación que de forma prospectiva asigne a las personas participantes a una o más intervenciones relacionadas con la salud que no sean medicamentos para estudiar sus efectos en indicadores de salud.

CAPÍTULO II

Protección de los sujetos del ensayo

Artículo 3. *Principios generales.*

1. Sólo se podrá iniciar un ensayo clínico cuando el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hayan considerado que los beneficios esperados para el sujeto del ensayo y para la sociedad justifican los riesgos y que los datos que se generen en el ensayo clínico van a ser fiables y consistentes; asimismo, sólo podrá proseguir si se supervisa permanentemente el cumplimiento de estos criterios.
2. Se deberá salvaguardar la integridad física y mental del sujeto, así como su intimidad y la protección de sus datos, de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. 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 los artículos 4 a 7.

3. Los derechos, seguridad y bienestar de los participantes en el ensayo clínico prevalecerán sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
4. Sólo se podrán realizar ensayos clínicos cuando se cumplan todos los requisitos siguientes:
 - a) Disponer de suficientes datos científicos y, en particular, ensayos farmacológicos y toxicológicos en animales, que garanticen que los riesgos que implica para la persona en que se realiza son admisibles.
 - b) Que el estudio se base en los conocimientos 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 él.
 - c) Que 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.
5. Con el fin de garantizar una protección óptima de la salud y los derechos de los sujetos, no se podrán llevar a cabo investigaciones obsoletas o repetitivas.
6. 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 o grado de desarrollo 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, adultos incapaces o constituyan una población especialmente vulnerable en razón de su situación económica, médica o social.
7. El tratamiento, comunicación y cesión 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, y constará expresamente en el consentimiento informado.
8. La atención sanitaria que se dispense y las decisiones médicas que se adopten sobre los sujetos serán responsabilidad de un médico o de un odontólogo debidamente cualificado.
9. Los sujetos que participen en ensayos con un posible beneficio potencial directo para el sujeto de investigación o sus representantes legales únicamente podrán recibir del promotor el reintegro de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que se deriven de su participación en el ensayo.

10. Los sujetos del ensayo dispondrán de un punto donde puedan obtener mayor información sobre el ensayo, que constará en la hoja de información para el sujeto.

En el caso de personas con discapacidad, esta información complementaria se ofrecerá según las reglas marcadas por el principio de diseño para todos, de manera que le resulte accesible y comprensible.

11. Los ensayos clínicos deberán realizarse de acuerdo con la Declaración de Helsinki sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, aprobada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial y teniendo en cuenta el Convenio de Oviedo para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina.

Artículo 4. *Consentimiento informado.*

1. El consentimiento informado deberá estar fechado y firmado y será otorgado voluntariamente por escrito por el sujeto o su representante legal después de haber entendido, mediante una entrevista previa con el investigador o un miembro del equipo de investigación, la naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos del ensayo clínico. En el supuesto de que el sujeto tenga un impedimento para escribir, el consentimiento podrá otorgarse en casos excepcionales de forma oral en presencia de, al menos, un testigo imparcial. El consentimiento se documentará mediante una hoja de información para el sujeto y el documento de consentimiento. El sujeto de ensayo o su representante legal recibirá una copia de ambos documentos.
2. La información escrita que se dé al sujeto del ensayo o a su representante legal con vistas a obtener su consentimiento informado será sucinta, clara, pertinente y comprensible por éstos, y deberá estar redactada en una lengua comprensible para el sujeto. Contendrá información tanto médica como jurídica e informará al sujeto sobre los objetivos del ensayo, sus riesgos e inconvenientes, y las condiciones en las que se llevará a cabo, sobre su derecho a revocar el consentimiento informado y retirarse del ensayo en cualquier momento sin que ello le ocasione perjuicio alguno, y de que su decisión no afectará a las actividades previamente realizadas con su consentimiento y sólo evitará la obtención de datos adicionales para el ensayo. Asimismo, explicará los riesgos que están excluidos de la cobertura de la póliza de seguro.
3. Cuando quien haya de otorgar el consentimiento sea una persona con discapacidad, la información se le ofrecerá en formatos adecuados, según las reglas marcadas por el principio de diseño para todos, de manera que le resulte accesible y comprensible, y se arbitrarán las medidas de apoyo pertinentes para favorecer que pueda prestar por sí su consentimiento.
4. Se comunicará al sujeto de ensayo el punto de contacto donde puede obtener más información.

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 el sujeto participante responsabilidad ni perjuicio alguno. La retirada del consentimiento no afectará a las actividades realizadas en base a su consentimiento antes de haberlo retirado.
6. La obtención del consentimiento informado tendrá en cuenta los aspectos indicados en las directrices de la Comisión Europea y, en su caso, las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España publicadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Artículo 5. *Ensayos clínicos con menores.*

1. Sin perjuicio de la aplicación de las disposiciones generales establecidas en los artículos 3 y 4, y de lo indicado en los artículos 7 y 8, sólo se podrán realizar ensayos clínicos en menores de edad cuando se cumplan, además, las siguientes condiciones especiales:
 - a. El ensayo clínico tiene un interés específico para la población que se investiga y guarda relación directa con alguna enfermedad que padezca el menor o bien es de naturaleza tal que solo puede ser realizado en menores;
 - b. La investigación es esencial para validar datos procedentes de ensayos clínicos efectuados en personas capaces de otorgar su consentimiento informado u obtenidos por otros medios de investigación;
 - c. Del ensayo clínico se obtiene algún beneficio directo para este colectivo de pacientes.
 - d. Que el protocolo sea aprobado por un CEIm que cuente con expertos en pediatría o que haya recabado asesoramiento sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la pediatría.
 - e. Se obtendrá el consentimiento informado previo de los padres o del representante legal del menor, que deberá reflejar la voluntad presunta del menor. El documento de consentimiento informado de los padres será válido siempre que vaya firmado por uno de ellos con el consentimiento expreso o tácito del otro, según lo dispuesto en el Código Civil. Cuando el menor tenga 12 o más años, deberá haber prestado además su asentimiento para participar en el ensayo;
 - f. El menor recibirá toda la información pertinente sobre el ensayo, los riesgos y sus beneficios de modo adaptado a su capacidad de entendimiento, proporcionada por un profesional con experiencia en el trato con menores.
 - g. El investigador aceptará el deseo explícito del menor de negarse a participar en el ensayo o de retirarse en cualquier momento, cuando éste sea capaz de formarse una opinión en función de la información recibida.

- h. No se ofrece ningún incentivo o estímulo económico, salvo el reintegro de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que se deriven de la participación del sujeto en el ensayo;
2. El promotor pondrá en conocimiento del Ministerio Fiscal las autorizaciones de los ensayos clínicos cuya población incluya a menores.

El promotor deberá remitir a la sección de menores de la Fiscalía de su domicilio la autorización de la AEMPS, el dictamen del CEIm y copia del protocolo autorizado.

Los Promotores que no tengan sede en España deberán remitir la documentación a la Unidad Coordinadora de Menores de la Fiscalía General del Estado.

Artículo 6. *Ensayos clínicos con sujetos sin capacidad para otorgar su consentimiento informado.*

1. Sin perjuicio de la aplicación de las disposiciones generales establecidas en los artículos 3 y 4, y de lo indicado en los artículos 7 y 8, sólo se podrán realizar ensayos clínicos en adultos que no estén en condiciones de dar su consentimiento informado y que no lo hayan dado con anterioridad al comienzo de su incapacidad, cuando se cumplan, además, las siguientes condiciones especiales:
- a) El ensayo clínico es de interés específico para la población que se investiga, y la investigación es esencial para validar datos obtenidos en ensayos clínicos con personas capacitadas para dar su consentimiento informado, u obtenidos por otros medios de investigación;
 - b) La investigación está directamente relacionada con una enfermedad debilitante o potencialmente mortal del sujeto;
 - c) Cabe razonablemente suponer que los beneficios para el sujeto incapaz serán superiores a los riesgos inherentes al ensayo clínico, o que los riesgos y cargas que conlleva son mínimos.
 - d) Se obtendrá el consentimiento informado previo del representante legal del sujeto, que deberá reflejar la voluntad presunta del mismo. En todo caso, el investigador se asegurará razonablemente de que no existen voluntades previas del sujeto expresadas al respecto antes de su incapacitación, teniendo éstas que ser respetadas.
 - e) Cuando las condiciones del sujeto lo permitan, este 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 aceptará el deseo explícito del sujeto de negarse a participar en el ensayo o de retirarse de éste en cualquier momento.

- f) No se ofrece ningún incentivo o estímulo económico, salvo el reintegro de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que se deriven de la participación del sujeto en el ensayo;
 - g) El protocolo ha sido aprobado por un CEIm que cuente con expertos en la enfermedad en cuestión o que haya recabado asesoramiento de este tipo de expertos sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la enfermedad y del grupo de pacientes afectado.
2. No obstante lo indicado en el apartado 1d), cuando se cumpla todo lo indicado en el apartado 1, si el sujeto no es capaz para tomar decisiones debido a su estado físico o psíquico, carece de representante legal, el investigador está razonablemente seguro de que éste no ha formulado objeciones a su participación en un proyecto de investigación y el ensayo clínico supone un riesgo y cargas mínimos para el sujeto, el consentimiento informado lo prestarán las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho. Esta eventualidad y la forma de proceder debe hallarse prevista en la documentación del ensayo aprobada por el CEIm.

Artículo 7. Ensayos clínicos en situaciones de emergencia.

1. No obstante lo dispuesto en el artículo 3, apartado 2, y en los artículos 4 a 6, cuando el ensayo clínico tenga un interés específico para la población en la que se realiza la investigación, y lo justifiquen razones de necesidad en la administración del medicamento en investigación, podrá someterse a un sujeto a un ensayo clínico sin obtener el consentimiento informado previo cuando se cumpla todo lo siguiente:
- a) Existe un riesgo inmediato grave para la integridad física o psíquica del sujeto.
 - b) Se carece de una alternativa terapéutica apropiada en la práctica clínica.
 - c) Por la urgencia de la situación, no es posible darle la información necesaria y obtener de forma previa su consentimiento o el de su representante legal.
2. En este caso, siempre que las circunstancias lo permitan, se consultará previamente a las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho.
3. Esta eventualidad y la forma de proceder debe hallarse prevista en la documentación del ensayo aprobada por el CEIm, 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.

Artículo 8. Ensayos clínicos sin beneficio directo para la salud de los sujetos.

1. En los ensayos clínicos sin beneficio potencial directo para la salud de los sujetos participantes, el riesgo que estos sujetos asuman estará justificado en razón del beneficio esperado para la colectividad.

2. En menores y en sujetos incapacitados podrán realizarse ensayos sin beneficio potencial directo para el sujeto únicamente si, además de tenerse en cuenta lo dispuesto en los artículos 5 y 6, el CEIm considera que se cumplen los siguientes requisitos:
 - a) Que se adoptan las medidas necesarias para garantizar que el riesgo sea mínimo.
 - b) Que 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) Que del ensayo se pueden obtener conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación objeto de investigación, de vital importancia para entenderla, paliarla o curarla.
 - d) Que estos conocimientos no pueden ser obtenidos de otro modo.
 - e) Que existen garantías sobre la correcta obtención del consentimiento informado, de acuerdo con lo contemplado en los artículos 4 a 6.
3. En mujeres gestantes o en período de lactancia, sólo se podrán realizar ensayos clínicos sin beneficio potencial directo para ellas cuando el CEIm 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.
4. Los sujetos participantes en ensayos clínicos sin beneficio potencial directo para el sujeto en investigación 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.

La contraprestación que se hubiera pactado por la participación voluntaria en el ensayo se percibirá en todo caso, si bien se reducirá proporcionalmente según la participación del sujeto en la experimentación, en el supuesto de que decida revocar su consentimiento y abandonar el ensayo.

En los casos extraordinarios de investigaciones sin beneficio potencial directo para el sujeto en investigación en menores e incapaces, para evitar la posible explotación de estos sujetos, no se producirá ninguna compensación económica por parte del promotor, a excepción del reintegro de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que se deriven de la participación del sujeto en el ensayo.

Artículo 9. *Indemnización por daños y perjuicios.*

1. En los ensayos clínicos distintos de los ensayos clínicos de bajo riesgo el promotor velará por que el sujeto de ensayo sea indemnizado por los daños y perjuicios sufridos como consecuencia del ensayo. Esta indemnización

será independiente de la capacidad financiera del promotor y del investigador.

2. Sólo podrá realizarse un ensayo clínico con medicamentos en investigación distintos de los ensayos clínicos de bajo riesgo, si el promotor, previamente, documenta que se ha concertado un seguro u otra garantía financiera o se ha acogido a otro tipo de mecanismo nacional de compensación que pueda desarrollarse reglamentariamente y que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo puedan resultar para la persona en que hubiera de realizarse.
3. El promotor del ensayo es el responsable de que haya contratado un seguro o garantía financiera, o de acogerse a otro tipo de mecanismo nacional de compensación que pueda desarrollarse reglamentariamente, para cubrir las responsabilidades del promotor, del investigador principal y sus colaboradores, incluyendo a los investigadores clínicos contratados, y del hospital o centro donde se lleve a cabo el ensayo clínico.
4. Los daños y perjuicios sobre el sujeto de estudio que, como consecuencia de un ensayo clínico de bajo riesgo, pudieran resultar en el sujeto de estudio deberán estar cubiertos por el seguro colectivo o individual que cubra las actividades de la práctica asistencial de los investigadores en los centros participantes en España.
5. Cuando no se concierte seguro u otra garantía financiera o, por cualquier circunstancia, el seguro o la garantía financiera concertados no cubran enteramente los daños, el promotor del ensayo clínico, el investigador principal y el hospital o 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, incumbiéndoles la carga de la prueba de que no son consecuencia del ensayo clínico o de las medidas terapéuticas o diagnósticas que se adopten durante su realización. Ni la autorización administrativa, ni el dictamen favorable del CEIm, ni el contrato firmado entre el promotor y el centro, eximirán de responsabilidad al promotor del ensayo clínico, al investigador principal y sus colaboradores o al hospital o centro donde se realice el ensayo clínico en estas circunstancias.
6. Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud del sujeto del ensayo durante su realización y en el año siguiente a su terminación se han producido como consecuencia del ensayo. Sin embargo, una vez concluido el año y sin límite de tiempo, el sujeto del ensayo está obligado a probar el nexo entre el ensayo y el daño producido.
7. A los efectos del régimen de responsabilidad previsto en este artículo, serán 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 conocidas en el momento que el

sujeto otorga el consentimiento informado antes de iniciar su participación para los medicamentos que se utilizarán durante el ensayo, así como la evolución propia de su enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento. A estos efectos, cuando el medicamento esté autorizado, se considerarán reacciones adversas conocidas las indicadas en el prospecto. Cuando el medicamento no tenga una autorización de comercialización, se considerarán reacciones adversas conocidas las que se mencionen en la hoja de información al sujeto aprobada por el CEIm.

8. El importe mínimo que en concepto de responsabilidad estará garantizado 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 del seguro o de la garantía financiera será de al menos 25.000 euros anuales por cada sujeto sometido al ensayo clínico, pudiéndose establecer como capital asegurado máximo o como importe máximo de la garantía financiera un sublímite por ensayo clínico y año de 2.500.000 euros.

Se autoriza al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para revisar los límites anteriormente establecidos.

9. 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, ésta podrá adoptar las medidas que considere oportunas para facilitar la garantía de los riesgos específicos derivados del ensayo en los términos señalados en los apartados anteriores, con el objeto de fomentar la investigación.
10. Las actuaciones de los investigadores clínicos contratados respecto de la asistencia médica de los pacientes incluidos en el ensayo clínico, deberán estar amparadas por los mismos seguros que amparan al resto del personal de plantilla del centro para los aspectos no cubiertos por el seguro del ensayo clínico.
11. Las compañías de seguros colaborarán con la autoridad nacional de los Comités de Ética de la Investigación y con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a través de la Dirección General de Seguros, facilitando la información disponible acerca de las reclamaciones recibidas en relación con el seguro contratado para cada ensayo clínico con medicamentos, así como de los casos judiciales resueltos relativos a éstos, garantizando en todo caso el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre.

CAPÍTULO III

Comités de Ética de la Investigación con medicamentos

Artículo 10. Supervisión de los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos.

1. Los CEIm estarán supervisados en los aspectos éticos, de formación y materiales por la autoridad nacional de los CEI establecida en el desarrollo reglamentario de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.
2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios coordinará el procedimiento de evaluación y la emisión del dictamen en los estudios clínicos con medicamentos con el objeto de facilitar una evaluación única por estudio clínico, válida para todo el Estado.
3. Para la coordinación del dictamen en los estudios clínicos con medicamentos, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios desarrollará las siguientes actividades:
 - a) Facilitar el intercambio de información entre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y los CEIm.
 - b) Coordinar con las comunidades autónomas, la autoridad nacional de los CEI, y los propios CEIm el desarrollo y mantenimiento de un sistema informático único de comunicación para los estudios clínicos con medicamentos.
 - c) Gestionar la base de datos de estudios clínicos con medicamentos de la red nacional de CEIm.
 - d) Proporcionar asesoramiento a los CEIm en cuestiones de procedimiento relativas a los estudios clínicos con medicamentos.
 - e) Participar en la autoridad nacional de los CEI en la manera que determine el desarrollo de la Ley 14/2007, de 3 de julio.

Artículo 11. Funciones de los CEIm.

1. Los CEIm, además de las funciones que pudieran tener encomendadas en su calidad de CEI, desempeñarán las siguientes funciones en relación con la evaluación de estudios clínicos con medicamentos o productos sanitarios:
 - a) Evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales y emitir el dictamen correspondiente.
 - b) Evaluar las modificaciones relevantes de los estudios clínicos autorizados y emitir el dictamen correspondiente.
 - c) Realizar un seguimiento del estudio, desde su inicio hasta la recepción del informe final.

2. Para el desempeño de estas funciones en materia de ensayos clínicos, deberán tener en cuenta lo establecido en la sección 2ª del capítulo IV y en el artículo 27.

Artículo 12. Acreditación de los CEIm.

1. Los CEIm deberán cumplir los requisitos de acreditación generales para un CEI establecidos en el desarrollo de la Ley 14/2007, de 3 de julio y además, los específicos que se fijan en este real decreto y serán acreditados por la autoridad sanitaria competente en cada comunidad autónoma. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en colaboración con las comunidades autónomas, a través del Comité Técnico de Inspección, fijará los criterios específicos comunes para la acreditación, inspección y renovación de la acreditación de estos comités.
2. Esta acreditación deberá ser renovada periódicamente por la autoridad sanitaria competente según los procedimientos y plazos que se determinen en el Comité Técnico de Inspección. Tanto la acreditación inicial como sus renovaciones deberán ser notificadas a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y a la autoridad nacional de CEI. Esta última las hará públicas en su página web.

Artículo 13. *Secretaría técnica y requisitos mínimos respecto a los medios e infraestructura de los CEIm.*

Las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas asegurarán que cada CEIm acreditado cuente con los siguientes medios e infraestructura:

1. Una secretaría técnica profesional y estable en el organigrama de la institución a la que está adscrito el CEIm. La secretaría técnica no participará en la toma de decisiones del CEIm, encargándose de la preparación de las reuniones, asegurándose que la evaluación y los dictámenes se ajustan a lo establecido en este real decreto. Actuará como interlocutora del CEIm en lo referente al intercambio de información sobre un estudio clínico con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
2. La secretaría técnica dispondrá de instalaciones específicas que permitan la realización de su trabajo, en condiciones que garanticen la confidencialidad. Deberán disponer de un espacio apropiado para la realización de las reuniones y para el manejo y archivo de documentos confidenciales.
3. La secretaría técnica dispondrá de equipamiento informático con capacidad suficiente para manejar toda la información recibida y generada por el comité y conexión al sistema de información de la base de datos nacional de estudios clínicos con medicamentos.
4. La secretaría técnica dispondrá de un presupuesto económico anual destinado a las actividades de formación que organice así como, en su caso, presupuesto destinado a dietas por asistencia de sus miembros.
5. La secretaría técnica se asegurará de la celebración de las reuniones presenciales y no presenciales necesarias para cumplir con su cometido en los tiempos establecidos.

6. La secretaría técnica, en colaboración con los miembros del CEIm, rendirá los informes que se le soliciten desde la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, la autoridad nacional de los CEI o las autoridades competentes de las comunidades autónomas para mantener su acreditación como CEIm.

Artículo 14. *Composición de los CEIm.*

1. El CEIm estará constituido por al menos nueve miembros con voz y voto. Entre los miembros del citado comité figurarán médicos, uno de los cuales será farmacólogo clínico; un farmacéutico de hospital, y un diplomado o graduado en enfermería. Además, si en el centro existe una Comisión de Investigación o un Comité de Ética Asistencial, un miembro de cada uno de ellos deberá formar parte del CEIm. Al menos dos miembros deben ser ajenos a las profesiones sanitarias, uno de los cuales deberá ser licenciado o graduado en derecho.
2. Al menos la mitad de los miembros del CEIm deberá ser independiente de los centros en los que se lleven a cabo proyectos de investigación que requieran la evaluación ética por parte del comité.
3. Además de lo indicado en los puntos 1 y 2, los CEIm incorporarán un miembro que represente los intereses de los pacientes.
4. Un miembro de la secretaría técnica desempeñará la labor de secretario actuando con voz pero sin voto.
5. La composición del CEIm debe asegurar la independencia de sus decisiones, así como su competencia y experiencia en relación con los aspectos metodológicos, éticos y legales de la investigación, la farmacología y la práctica clínica asistencial en medicina hospitalaria y extrahospitalaria.
6. Los CEIm garantizarán un sistema de renovación de sus miembros que permita nuevas incorporaciones de forma regular, a la vez que se mantiene la experiencia del comité.
7. La pertenencia a un CEIm será incompatible con cualquier clase de intereses derivados de la fabricación y venta de medicamentos y productos sanitarios.
8. La autoridad nacional de los CEI en colaboración con las comunidades autónomas, establecerá los criterios por los que las actividades de los miembros de los CEIm puedan tener una repercusión positiva en su carrera profesional.

Artículo 15. *Normas generales de funcionamiento de los CEIm.*

1. Ni el CEIm en su conjunto ni ninguno de sus miembros podrán percibir directa ni indirectamente remuneración alguna por parte del promotor del estudio.

2. Los CEIm 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 presenciales y no presenciales que como mínimo deberá ser quincenal. Los CEIm harán públicos los calendarios de sus reuniones con información sobre su disponibilidad para la evaluación de nuevos estudios clínicos en cada una de ellas.
 - c) El procedimiento para convocar a sus miembros.
 - d) Los aspectos relativos al funcionamiento administrativo.
 - e) Los casos en que se pueda realizar una revisión rápida de la documentación correspondiente a un estudio clínico y el procedimiento que debe seguirse en estos casos, entre los que se encuentran los ensayos clínicos de bajo riesgo.
 - f) La evaluación inicial de los protocolos y sistema de seguimiento de los estudios.
 - g) Los mecanismos de toma de decisiones ordinarias y extraordinarias que deberá incluir un procedimiento escrito para la adopción de decisiones.
 - h) La preparación y aprobación de las actas de las reuniones.
 - i) El archivo y conservación de la documentación del comité y de la relacionada con los estudios clínicos evaluados.
3. Cuando el CEIm no reúna los conocimientos y experiencia necesarios para evaluar un determinado estudio clínico recabará el asesoramiento de alguna persona experta no perteneciente al comité, que respetará el principio de confidencialidad. Este asesoramiento será obligatorio cuando:
 - a) El comité evalúe protocolos de investigación clínica con procedimientos quirúrgicos, técnicas diagnósticas o productos sanitarios. En este caso contará con el asesoramiento de al menos una persona experta en el procedimiento o tecnología que se vaya a evaluar.
 - b) El comité evalúe ensayos clínicos que se refieran a menores o a sujetos incapacitados. En este caso contará con el asesoramiento de al menos una persona con experiencia en el tratamiento de la población que se incluya en el ensayo y, en su caso, en el tratamiento de la enfermedad.
4. El investigador principal o los colaboradores de un estudio clínico no podrán participar en la evaluación, ni en el dictamen de su propio protocolo, aun cuando sean miembros del comité. Cuando se den dichas circunstancias, en el acta donde se refleje la evaluación del ensayo por el comité quedará constancia de que este principio se ha respetado.

5. Cada reunión del comité quedará recogida en el acta correspondiente, en el que se detallarán como mínimo los miembros asistentes, que para cada estudio evaluado se han ponderado los aspectos contemplados en la normativa aplicable y la decisión adoptada sobre cada estudio.
6. Los comités conservarán todos los documentos esenciales, relacionados con cada estudio clínico evaluado, durante al menos tres años tras la finalización del mismo, o durante un período más largo si así lo establece la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o la autoridad competente de la comunidad autónoma correspondiente. El contenido del archivo relativo a ensayos clínicos se indicará en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España, que se publiquen por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

CAPÍTULO IV

Procedimiento de autorización de los ensayos clínicos con medicamentos

Sección 1ª. Disposiciones comunes

Artículo 16. *Requisitos para la realización de ensayos clínicos.*

1. Para poder iniciar un ensayo clínico con medicamentos en un centro se precisará:
 - a. El dictamen favorable previo de un CEIm del territorio nacional conforme a lo indicado en el artículo 22.
 - b. La autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
 - c. La conformidad de la dirección del centro participante que se expresará mediante la firma del contrato entre el promotor y el centro al que se refiere el artículo 32.
2. La firma del contrato referido en el apartado 1 podrá ser solicitada en cualquier momento y deberá resolverse en un plazo no superior a 60 días naturales desde la presentación de una solicitud válida, entendiéndose que la vigencia del contrato se encuentra sometida a condición suspensiva hasta que el ensayo clínico sea autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y disponga del dictamen favorable del CEIm para la realización del ensayo en dicho centro. Por tanto, surtirá efectos desde el momento en el que se disponga de la mencionada autorización y dictamen.

Artículo 17. *Presentación de las solicitudes y recepción de las notificaciones*

1. Las solicitudes de autorización y dictamen del ensayo clínico, así como todas las notificaciones posteriores se presentarán por vía o medio

electrónico y de forma simultánea a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y al CEIm que acepte la evaluación a propuesta del promotor, conforme a lo previsto en el artículo 27.6 de la Ley 11/2007, de 22 de junio, de acceso electrónico de los ciudadanos a los servicios públicos, salvo que se justifique que no se tiene garantizado el acceso y disponibilidad de los medios tecnológicos precisos.

2. La documentación que debe acompañar a la solicitud de autorización y dictamen del ensayo clínico está recogida en los anexos I y II y será conforme con las directrices de la Comisión Europea, y en su caso, con las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España, que se publiquen por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
3. Se habilitará la recepción de las notificaciones y comunicaciones por comparecencia en la sede electrónica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. A efectos prácticos, para recibir notificaciones electrónicas, los promotores deberán contar como mínimo con un equipo informático, conexión a Internet, certificado digital reconocido emitido por alguno de los prestadores se encuentran inscritos en el registro de la Secretaria de Estado de Telecomunicaciones y para la Sociedad de la Información conforme a lo establecido en el artículo 30 de la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica y cuenta de correo electrónico y haber manifestado su consentimiento al presentar la solicitud.

Artículo 18. *Colaboración e intercambio de información entre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y los CEIm*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo con las autoridades responsables de la supervisión de los CEIm, establecerá los mecanismos y procedimientos de colaboración e intercambio de información en materia de estudios clínicos con medicamentos e investigaciones clínicas con productos sanitarios con los CEIm.
2. Todo ello se plasmará en un «memorando de colaboración» que delimite aquellos aspectos que serán objeto de evaluación por cada uno de ellos con el fin de garantizar la mayor eficiencia y garantías en la evaluación y permitir, en los ensayos clínicos multinacionales llevados a cabo en la Unión Europea, disponer de una posición común para España.

Artículo 19. *Intercambio de información sobre ensayos clínicos con los órganos competentes de las comunidades autónomas.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios establecerá con los órganos competentes de las comunidades autónomas el marco de colaboración y un procedimiento de intercambio de información en materia de ensayos clínicos con medicamentos.
2. Cuando esté disponible dicho procedimiento de intercambio de información, no será necesario que el promotor comunique a las autoridades sanitarias

de las comunidades autónomas: la fecha de inicio del ensayo, las reacciones adversas graves e inesperadas ocurridas en España, así como los informes anuales de seguridad, la fecha de fin del ensayo en España y el informe de resultados.

3. En las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España publicadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios constarán los puntos de contacto de las comunidades autónomas a los que deberá remitirse la información mientras no esté disponible dicho proceso.

Artículo 20. Aspectos de un ensayo clínico que requieren evaluación

1. El CEIm y la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios evaluarán la documentación del ensayo clínico. La evaluación se diferenciará en dos partes, denominadas como parte I y parte II, de acuerdo con lo desarrollado en los apartados siguientes.

2. La parte I incluirá:

- a) La pertinencia del ensayo clínico, teniendo en cuenta el conocimiento disponible y, en su caso, la justificación de la investigación en personas incapaces de dar su consentimiento informado.

- b) La pertinencia de su diseño para obtener conclusiones fundamentadas con el número adecuado de sujetos en relación con el objetivo del estudio.

- c) Los criterios de selección y retirada de los sujetos del ensayo, así como la selección equitativa de la muestra.

- d) La justificación de la posología y pautas de tratamiento de los medicamentos utilizados en el ensayo.

- e) Si los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo o carga adicional para la seguridad de los sujetos que es mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual.

- f) 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.

- g) La justificación del grupo control, ya sea placebo o un tratamiento activo.

- h) Las previsiones para la realización y el seguimiento del ensayo de forma que se minimicen los riesgos para los participantes.

- i) La calidad de los medicamentos que van a utilizarse en el ensayo (en investigación y no investigados) y el cumplimiento de normas de correcta fabricación por las instalaciones que los fabrican.

3. La parte II incluirá:

- a) La idoneidad del investigador y de sus colaboradores.
 - b) La idoneidad de las instalaciones.
 - c) La idoneidad de la información escrita para los sujetos del ensayo y el procedimiento de obtención del consentimiento informado.
 - d) El cumplimiento de los requisitos a que hace referencia el artículo 9 sobre la indemnización por daños y perjuicios.
 - e) 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 cada uno de los centros, que han de constar en el contrato previsto en el artículo 32.
 - f) El plan previsto para el reclutamiento de los sujetos.
 - g) Las previsiones en relación con la recogida, almacenamiento y posible uso futuro de las muestras biológicas obtenidas de los sujetos del ensayo.
4. Corresponderá al CEIm la evaluación de los aspectos mencionados en las partes I, excepto lo indicado en el apartado i), y II.
 5. Corresponderá a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la evaluación completa de la parte I, tomando en consideración lo indicado en el artículo 22 y con las consideraciones que puedan hacerse en el memorando de colaboración indicado en el artículo 18.2.

Sección 2ª. Dictamen del CEIm

Artículo 21. Iniciación del procedimiento y validación de la solicitud

1. En el plazo de 10 días naturales desde la presentación de la solicitud a que hace referencia el artículo 17, el CEIm verificará que la solicitud es completa respecto a los documentos de la parte II del anexo I conforme a los requisitos previstos en este real decreto, y comunicará al promotor si la solicitud es o no válida a este respecto. A su vez, si la solicitud es válida, se le indicará el calendario de evaluación. El plazo de evaluación se contará a partir del día siguiente a la fecha de entrada de una solicitud válida.
2. Cuando el CEIm considere que la solicitud respecto a los documentos de la parte II del anexo I está incompleta, se lo comunicará al promotor y fijará un plazo máximo de 10 días para que el promotor presente sus observaciones o complete la solicitud a través de los mecanismos previstos en el artículo 17.
3. Si el promotor no presenta observaciones ni completa la solicitud en dicho plazo, se considerará a éste como desistido de su solicitud tanto para el CEIm como para la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, lo que se notificará al promotor, informando de ello a la Agencia.

4. Una vez recibida la información complementaria, el CEIm comunicará al promotor en el plazo de 7 días naturales si se acepta o no la solicitud. Asimismo, si se acepta, se le comunicará el calendario de evaluación que empezará a contar a partir del día siguiente a la fecha de recepción de la última documentación necesaria para que la solicitud sea válida.
5. En el caso de las solicitudes de ensayos clínicos que el promotor identifique como de bajo riesgo, en el plazo de 5 días naturales desde la fecha de entrada el CEIm comunicará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios si está o no de acuerdo con dicha clasificación, indicando en el último caso los motivos.

Artículo 22. Procedimiento para la emisión del dictamen del CEIm

1. El CEIm elaborará un dictamen motivado que refleje la evaluación sobre los aspectos que se detallan en el artículo 20, excepto el apartado i) de la parte I, con las particularidades que puedan indicarse al respecto en el «memorando de colaboración» al que se hace referencia en el artículo 18. El dictamen especificará la versión y fecha de los documentos revisados.
2. El CEIm dispondrá de un plazo máximo de 20 días naturales, o de 35 en el caso de ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada o con organismos modificados genéticamente, a contar desde el día siguiente a la fecha de recepción de una solicitud válida para comunicar su dictamen motivado a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
3. Asimismo, dispondrá de un plazo máximo de 30 días naturales a contar desde el día siguiente a la fecha de recepción de una solicitud válida para comunicar su dictamen favorable o las objeciones oportunas al promotor, respecto a los aspectos indicados en la parte II regulada en el artículo 20.
4. En el caso de que el promotor haya recibido una lista de objeciones respecto a la parte II se suspenderá el cómputo del plazo de evaluación por un periodo máximo de 30 días naturales desde el día siguiente a la notificación de dichas objeciones para que se remita la información solicitada. En caso de no haber respondido en dicho plazo, el CEIm emitirá un dictamen desfavorable, informando de ello tanto al promotor como a la Agencia.
5. Una vez recibida la información solicitada, el CEIm dispondrá de un plazo máximo de 15 días naturales a partir del día siguiente a la fecha de recepción de la información solicitada para enviar al promotor y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios el dictamen final sobre la parte II de la solicitud.
6. Los ensayos clínicos que se hayan considerado de bajo riesgo en la comunicación de solicitud válida emitida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios serán evaluados en su totalidad por el CEIm que enviará copia de su dictamen a dicha Agencia. En este caso, el plazo para comunicar al promotor su dictamen favorable o las objeciones oportunas será de 20 días naturales, y el plazo indicado en el apartado 4

será de 15 días naturales. Un ensayo clínico de bajo riesgo se podrá entender autorizado en la fecha que el CEIm haya emitido su dictamen favorable.

Sección 3ª. Autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Artículo 23. Iniciación del procedimiento y validación de la solicitud.

1. En el plazo de 10 días naturales desde el día siguiente a la presentación de la solicitud a que hace referencia el artículo 17, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios verificará que la solicitud es completa respecto a los documentos relacionados con la parte I del artículo 20, según lo indicado en el anexo II y reúne los requisitos previstos en este real decreto, y comunicará al promotor de forma motivada, informando simultáneamente al CEIm de lo siguiente:
 - a. la aceptación o no del carácter de ensayo clínico con medicamentos,
 - b. La aceptación o no del carácter de ensayo clínico de bajo riesgo para el estudio, y
 - c. si la solicitud es o no válida en lo referente a los documentos relacionados con la parte I del artículo 20, con indicación del calendario de evaluación. El plazo de evaluación se contará a partir del día siguiente a la fecha de entrada de una solicitud válida.
2. Cuando la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios considere que la solicitud está incompleta, se lo comunicará al promotor y fijará un plazo máximo de diez días naturales para que el promotor presente sus observaciones o complete la solicitud a través de los mecanismos previstos en el artículo 17.
3. Si el promotor no presenta observaciones ni completa la solicitud en dicho plazo, se considerará a éste como desistido de su solicitud tanto para la Agencia como para el CEIm, previa resolución que deberá ser dictada en los términos establecidos en el artículo 42 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico para las administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común que será comunicada al promotor, informando de ello al CEIm.
4. Una vez recibida la información complementaria, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios comunicará al promotor en el plazo de 7 días naturales si se acepta o no la solicitud según lo indicado en el apartado 1, informando de ello al CEIm. El calendario de evaluación empezará a contar a partir del día siguiente a la fecha de recepción de la última documentación necesaria para que la solicitud sea válida.

Artículo 24. Procedimiento ordinario

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios dispondrá de un plazo máximo de 45 días naturales, o de 60 en el caso de ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada o con organismos modificados genéticamente, a contar desde el día siguiente a la fecha de recepción de una solicitud válida para comunicar al promotor su resolución o las objeciones oportunas sobre los aspectos indicados en la parte I regulada en el artículo 20.2, integrando el informe del CEIm e informando de ello a dicho CEIm.
2. En el caso de que el promotor haya recibido una lista de objeciones se suspenderá el cómputo del plazo de evaluación por un periodo máximo de 30 días naturales, para remitir a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la información solicitada, enviando al CEIm copia de la misma con excepción de las respuestas que pudieran referirse al apartado i) de la parte I, regulada en el artículo 20.1. En caso de no haber respondido en dicho plazo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios procederá a dictar resolución denegando el ensayo en los términos establecidos en el artículo 42 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, que se notificará al promotor informando de ello al CEIm.
3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios dispondrá de un plazo máximo de 15 días naturales a partir del día siguiente al de recepción de la información solicitada para enviar al promotor y al CEIm la resolución final sobre la parte I de la solicitud.
4. En el caso de ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada o con medicamentos que contengan organismos modificados genéticamente, el plazo global de evaluación podrá prorrogarse por un máximo de 60 días naturales cuando se recabe el dictamen de un Comité de expertos, comunicándose en este caso al promotor y al CEIm.
5. Cuando existan razones justificadas, el promotor podrá, por iniciativa propia, modificar el contenido de la solicitud entre la fecha de validación y la de emisión de la autorización. En este caso, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá, en función de la magnitud de la modificación, suspender el plazo mencionado en el apartado 1 durante un máximo de 45 días informando de ello al promotor y al CEIm.
6. Será necesaria la inscripción en el diccionario español de medicamentos en investigación no autorizados y la correspondiente calificación como producto en fase de investigación clínica para aquellos medicamentos no autorizados en ningún país del Espacio Económico Europeo que se definan de acuerdo con las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España, que se publiquen por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. La solicitud de calificación del medicamento como producto en fase de investigación clínica, a los efectos previstos en el artículo 26, constará en la solicitud de autorización del ensayo clínico.

7. La autorización del ensayo podrá entenderse otorgada si en el plazo de 30 días naturales a contar desde el día siguiente a la presentación de una solicitud válida la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no ha comunicado objeciones motivadas al solicitante, excepto en los casos que se indican en el artículo 25.
8. La autorización del ensayo clínico se entenderá sin perjuicio de la aplicación, cuando proceda, de la legislación vigente sobre la utilización confinada de organismos modificados genéticamente, y la liberación intencional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente.
9. La resolución dictada pondrá fin a la vía administrativa, por lo que el interesado podrá interponer recurso potestativo de reposición de acuerdo con lo establecido en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o contencioso-administrativo, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de julio, de la Jurisdicción Contencioso-administrativa.
10. Cuando un promotor haya recibido una resolución de no autorización del ensayo clínico, o después de haber desistido de una solicitud de autorización antes de que ésta se haya concedido, podrá volver a presentar la misma solicitud ante el CEIm y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios una vez que se hayan realizado los cambios pertinentes. Esta nueva solicitud se identificará como una reiteración de la solicitud y deberá hacer referencia a los motivos que ocasionaron la denegación o el desistimiento previo.

Artículo 25. Procedimientos especiales.

1. Sin perjuicio de lo previsto en el artículo anterior, no podrá iniciarse un ensayo clínico sin la previa autorización por escrito de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en los siguientes casos:
 - a) Ensayos clínicos en los que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios haya comunicado objeciones al promotor dentro del plazo establecido en el artículo 24.1.
 - b) Ensayos clínicos con medicamentos que requieren la calificación de producto en fase de investigación clínica.
 - c) Ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada, así como aquellos con medicamentos que contengan organismos modificados genéticamente.
2. En los casos previstos en el apartado anterior, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitirá resolución expresa que autorice o deniegue el ensayo clínico, de conformidad con el procedimiento y los plazos previstos en el artículo 24 y con las particularidades que se establecen en los apartados 3 y 4 siguientes.
3. Una vez transcurrido el plazo correspondiente sin que se notifique al interesado la resolución, se podrá entender desestimada la solicitud.

4. En los ensayos clínicos con medicamentos de terapia celular xenogénica, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no tendrá límite temporal para la comunicación de objeciones ni para la autorización o denegación del ensayo.
5. La resolución dictada pondrá fin a la vía administrativa, por lo que el interesado podrá interponer recurso potestativo de reposición de acuerdo con lo establecido en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o contencioso-administrativo, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de julio, de la Jurisdicción Contencioso-administrativa.

Artículo 26. *Productos en fase de investigación clínica.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, cuando autorice un ensayo clínico con un medicamento en investigación, hará constar en la autorización del ensayo la calificación de dicho medicamento como producto en fase de investigación clínica, en los casos que proceda.
2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 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 17 conforme a las directrices de la Comisión Europea, y en su caso, con las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España que se publiquen por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
4. Las solicitudes que se acojan a lo dispuesto en el apartado anterior harán referencia a dichas circunstancias.

Artículo 27. *Modificación de las condiciones de autorización de ensayos clínicos*

1. Cualquier modificación en las condiciones autorizadas para un ensayo clínico que se considere relevante no podrá llevarse a efecto sin el previo dictamen favorable del CEIm y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cuando los cambios se refieran a los aspectos indicados en la parte I, excepto el epígrafe i) del artículo 20.2, la solicitud de autorización y de dictamen deberá presentarse simultáneamente a ambas entidades.
2. Sin perjuicio de lo anterior, si la modificación se refiere exclusivamente a documentos específicos que deben ser evaluados por el CEIm, aspectos de la parte II regulados en el artículo 20.3, únicamente se requerirá el dictamen favorable de dicho comité para su aplicación. Por el contrario, si la

modificación se refiere a la documentación que deba ser evaluada únicamente por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, aspectos del epígrafe i) de la parte I regulada en el artículo 20.2, solamente se requerirá la autorización de ésta.

3. Si se dieran circunstancias que pudieran poner en peligro la seguridad de los sujetos, el promotor y el investigador adoptarán las medidas urgentes oportunas para proteger a los sujetos de cualquier riesgo inmediato. El promotor informará lo antes posible tanto a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como al CEIm de dichas circunstancias y de las medidas adoptadas.
4. La solicitud deberá presentarse ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y ante el CEIm según lo indicado en el artículo 17. Para ello, se tendrán en cuenta las directrices de la Comisión Europea y, en su caso, las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España publicadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
5. El dictamen del CEIm, cuando proceda, se adoptará conforme al procedimiento establecido en los artículos 21 y 22. No obstante:
 - a. El CEIm dispondrá de un plazo máximo de 20 días naturales para notificar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios su informe con respecto a la parte I, y para comunicar al promotor su dictamen favorable o su dictamen desfavorable motivado sobre la modificación referente a la parte II.
 - b. En el caso de ensayos clínicos considerados de bajo riesgo, las modificaciones relevantes del protocolo durante el desarrollo del ensayo clínico serán consideradas en la misma categoría de riesgo que la solicitud inicial salvo que durante el periodo de validación, siguiendo el procedimiento indicado en los artículos 21.1 y 23.1 se haya considerado que la enmienda signifique un cambio en dicha clasificación. En el caso de permanecer en la misma categoría de riesgo, el CEIm dispondrá de un plazo máximo de 20 días naturales para comunicar al promotor y a la Agencia Española de Medicamentos su dictamen motivado. La modificación se podrá entender autorizada en la fecha que el CEIm haya emitido su dictamen favorable.
6. La autorización de modificación relevante de la parte I por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, se adoptará conforme al procedimiento establecido en los artículos 24 y 25. No obstante:
 - a. La autorización se entenderá otorgada si en el plazo de 35 días naturales, a contar desde el día siguiente a la fecha de recepción de una solicitud válida, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no ha remitido una resolución de no autorización motivada al solicitante.

- b. En caso de modificaciones en ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada, así como en ensayos con medicamentos que contengan organismos modificados genéticamente, los plazos para su autorización podrán ser ampliados en un máximo de 30 días naturales, notificando al promotor y al CEIm el nuevo plazo.
7. El promotor podrá reiterar la solicitud al mismo CEIm y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de aquellas modificaciones relevantes que hubieran recibido un dictamen desfavorable o de las que hubiera desistido, identificando la solicitud como una reiteración y haciendo referencia a los cambios introducidos con respecto a la solicitud previa.

Artículo 28. 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 de Medicamentos y Productos Sanitarios en los siguientes supuestos:
- a) Si se vulnera 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 29/2006, de 26 de julio.
 - d) Para proteger a los sujetos del ensayo.
 - 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 siete días naturales a contar desde la notificación del inicio del procedimiento.

Una vez adoptada la citada resolución, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios notificará la decisión adoptada, con expresa indicación de los motivos, al CEIm, a la Comisión Europea, a la Agencia Europea de Medicamentos, a las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas 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 CEIm, podrán resolver la suspensión cautelar del ensayo clínico en los casos previstos en el apartado 1, y lo notificarán de inmediato a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, la cual, 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.

4. La resolución dictada pondrá fin a la vía administrativa, por lo que el interesado podrá interponer recurso potestativo de reposición de acuerdo con lo establecido en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o contencioso-administrativo, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de julio, de la Jurisdicción Contencioso-administrativa.

Artículo 29. *Desviaciones al protocolo.*

1. Las desviaciones al protocolo de un ensayo clínico críticas o muy graves y mayores o graves que hayan ocurrido en España deben notificarse lo antes posible y en todo caso en el plazo de siete días naturales desde que el promotor haya tenido conocimiento de las mismas a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. A estos efectos se entenderá lo siguiente:
 - a. Críticas o muy graves: Desviaciones que afecten adversamente los derechos, seguridad o bienestar de los sujetos o la calidad e integridad de los datos.
 - b. Mayores o graves: Desviaciones que puedan afectar adversamente los derechos, seguridad o bienestar de los sujetos o la calidad e integridad de los datos.
2. Las desviaciones se notificarán del modo que se indique en las Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España publicadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Artículo 30. *Informe final del ensayo clínico.*

1. Una vez finalizada la realización del ensayo clínico en España, en el plazo de noventa días naturales, el promotor notificará según lo indicado en el artículo 17 el final del ensayo en España, y del mismo modo notificará la fecha de finalización global de todo el ensayo.
2. En caso de terminación anticipada, dicha notificación deberá realizarse en el plazo de quince días naturales y en ella se explicarán claramente las razones para ello, el número de sujetos en tratamiento en el momento de la finalización y, en su caso, las medidas adoptadas en relación con los sujetos participantes en el ensayo, sin perjuicio de que posteriormente sea remitido un informe con los datos completos de la finalización del ensayo. Esta información será transmitida a las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas de acuerdo con lo especificado en el artículo 19. La fecha de la terminación anticipada y los motivos deberán ser publicados.
3. En el plazo de un año desde el final del ensayo, y de 6 meses cuando el ensayo incluya población pediátrica, el promotor remitirá el informe final sobre los resultados del ensayo conforme a lo establecido en los artículos 17 y 19. En el caso de ensayos clínicos que contemplen un análisis de los datos a corto y largo plazo, deberá presentarse además el informe de los resultados a corto plazo cuando estén disponibles. En los ensayos que tengan vinculado algún sub-estudio, deberá presentarse el resultado del sub-estudio cuando esté disponible.

4. Cuando la duración del ensayo sea superior a un año, será necesario además que el promotor remita un informe anual sobre la marcha del ensayo en los plazos fijados para el informe anual de seguridad. Dicho informe podrá ser una parte del informe anual de seguridad o bien ser preparado de forma independiente.
5. En todos los casos, para hacer públicos los resultados generales de las investigaciones una vez concluidas, se seguirán las directrices de la Comisión Europea y, en su caso, las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España publicadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

CAPÍTULO V

Del uso compasivo

Artículo 31. *Continuación del tratamiento con un medicamento sin autorización de comercialización en España después de terminado el ensayo.*

Toda continuación en la administración de un medicamento en investigación sin autorización de comercialización en España a los sujetos que han finalizado su participación en un ensayo clínico, en tanto no se comercialice de forma efectiva el medicamento en España para esas condiciones de uso, se registrará por las normas establecidas para el uso compasivo en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio.

CAPÍTULO VI

Aspectos económicos

Artículo 32. *Aspectos económicos del ensayo clínico.*

1. Todos los aspectos económicos relacionados con el ensayo clínico quedarán reflejados en un contrato entre el promotor y cada uno de los centros donde se vaya a realizar el ensayo. Se remitirá al CEIm una memoria económica del proyecto que incluya todos los aspectos reflejados en el contrato de todos los centros participantes.
2. Las administraciones sanitarias competentes para cada servicio de salud establecerán los requisitos comunes y condiciones de financiación, y acordarán un modelo de contrato único válido para todo el Sistema Nacional de Salud 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, que especificará 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.

4. En ningún caso podrá requerirse el pago de tasas que no estén amparadas en el marco legal correspondiente por parte de los centros respecto a la realización del ensayo ni en relación con el cumplimiento de cualquiera de las funciones de un CEIm.

CAPÍTULO VII

Medicamentos utilizados en un ensayo clínico

Artículo 33. *Fabricación e importación.*

1. La fabricación e importación de medicamentos en investigación para su utilización en el ámbito de un ensayo clínico únicamente podrá realizarse por aquellos fabricantes e importadores de medicamentos que dispongan de la correspondiente autorización de acuerdo con lo establecido en el Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación.
2. No se exigirá la citada autorización para el acondicionamiento final o para la reconstitución del medicamento, en caso de que se realice en un servicio de farmacia autorizado, siempre que los medicamentos en investigación estén destinados a ser utilizados únicamente en un centro sanitario dependiente de dicho servicio.
3. Cuando en el contexto de un ensayo clínico específico cuyo promotor sea un investigador o un grupo de investigadores, un servicio de farmacia autorizado desee realizar una operación de fabricación distinta de las contempladas anteriormente, deberá solicitar una autorización previa a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y únicamente se podrá utilizar el medicamento en el ensayo clínico concreto.
4. Asimismo, no precisan disponer de la autorización como fabricante e importador de medicamentos contemplada en el apartado 1, los centros vinculados al Sistema Nacional de Salud donde se elaboren sin ánimo de lucro, medicamentos de terapia avanzada en fase de investigación para su utilización en ensayos clínicos autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, sin perjuicio de la exigencia de normas de calidad específicas.
5. En la fabricación de medicamentos en investigación se han de seguir las normas de correcta fabricación de medicamentos de la Unión Europea,

publicadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y en particular su anexo 13.

6. El fabricante deberá disponer de manera permanente y continua de una persona cualificada o de un director técnico, conforme a lo establecido en el Real Decreto 824/2010, de 25 de junio. Las responsabilidades de esta persona cualificada o director técnico se encuentran establecidas en el citado real decreto.

En el caso de un medicamento en investigación, procedente de un tercer país y que cuente con una autorización de comercialización en ese país, cuando no pueda obtenerse la documentación por la que se certifica que cada lote de fabricación se fabricó según prácticas correctas de fabricación al menos equivalentes a las anteriormente citadas, la persona cualificada o director técnico deberá velar por que cada lote de fabricación haya sido objeto de todos los análisis, pruebas o comprobaciones pertinentes y necesarios para confirmar su calidad de acuerdo con la información notificada en cumplimiento del apartado i) del artículo 20.2.

7. La autorización para la importación de los medicamentos en investigación, para su utilización en el ámbito de un ensayo clínico, se entenderá otorgada si a los 60 días naturales a contar desde la presentación a trámite de la solicitud, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no comunica objeciones motivadas al promotor, siempre y cuando el ensayo haya sido autorizado.
8. La solicitud de autorización de importación de medicamentos en investigación podrá solicitarse en unidad de acto con la solicitud de realización del ensayo clínico al que estén destinados.

La autorización de fabricación o importación de medicamentos hemoderivados, estupefacientes o psicótopos se regirán por su normativa específica en la materia.

Artículo 34. *Adquisición de medicamentos para ensayos clínicos.*

1. Los almacenes mayoristas y los laboratorios farmacéuticos, podrán suministrar al promotor de un ensayo clínico autorizado medicamentos incluidos en dicho ensayo, previa presentación por el mismo de la autorización emitida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para el ensayo.
2. Cuando los medicamentos que se vayan a utilizar en un ensayo clínico procedan de un tercer país, se tendrá en cuenta lo establecido en el artículo anterior en lo relativo a la importación de medicamentos en investigación.

Artículo 35. *Medicación sobrante de un ensayo clínico.*

1. En caso de medicamentos en investigación comercializados en España, una vez finalizado el ensayo clínico, se podrán usar en la práctica clínica habitual aquellos envases sobrantes que estén inalterados, es decir que no hayan sido modificados ni en su envase primario ni secundario, ni re-

etiquetados específicamente para ese ensayo clínico, y siempre bajo la autorización por parte del promotor.

2. En caso de medicamentos en investigación no comercializados en España, una vez finalizado el ensayo clínico, el promotor podrá solicitar la utilización de los envases sobrantes inalterados para la continuación del tratamiento fuera del ensayo de acuerdo con lo indicado en el artículo 31.

CAPÍTULO VIII

Normas de buena práctica clínica

Artículo 36. 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, Servicios Sociales e Igualdad, siempre que no se opongan a lo dispuesto en este real decreto. En el caso de ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada se seguirán adicionalmente las normas de buena práctica clínica específicas para medicamentos de terapia avanzada.

Artículo 37. Promotor.

1. El promotor o su representante legal habrá de estar establecido en uno de los Estados miembros de la Unión Europea.
2. Corresponde al promotor firmar las solicitudes de dictamen y autorización dirigidas al CEIm y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
3. Son responsabilidades del promotor:
 - a) Establecer y mantener un sistema de garantías 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 este real decreto. Deberá disponer de procedimientos normalizados de trabajo que garanticen estándares de calidad en todas las fases de la documentación de un acontecimiento adverso, recogida de datos, validación, evaluación, archivo, notificación y seguimiento.
 - b) Firmar, junto con el investigador que corresponda, el protocolo y cualquiera de sus modificaciones.
 - 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 la información básica y clínica disponible del producto en investigación y actualizarla a lo largo del ensayo.
- e) Solicitar el dictamen del CEIm y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, así como notificarles el inicio del ensayo, las desviaciones críticas o muy graves al protocolo, y demás información necesaria, recabando las autorizaciones que procedan, sin perjuicio de las comunicaciones que deban realizar a las comunidades autónomas, de acuerdo con el artículo 19.
- f) Suministrar de forma gratuita los medicamentos en investigación, 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) Cuando el tratamiento de los pacientes en el ensayo, o parte de él, fuera el que recibirían en caso de haber decidido no participar en el ensayo, en los ensayos clínicos cuyo promotor sea un investigador del centro, y en aquellos en los que exista común acuerdo con la dirección del centro donde vaya a desarrollarse el ensayo clínico, se podrán acordar con el centro otras vías de suministro.
- h) Asegurar que la participación de un sujeto en el ensayo clínico no supondrá un coste para él adicional al que hubiera debido afrontar en el contexto de la práctica clínica habitual.
- i) Designar el monitor que vigilará la marcha del ensayo.
- j) Comunicar a las autoridades sanitarias, a los investigadores y al CEIm involucrado en el ensayo las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas de conformidad con lo establecido en los artículos 47 a 50.
- k) Proporcionar al investigador, a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y al CEIm, de forma inmediata, cualquier información de importancia a la que tenga acceso durante el ensayo.
- l) 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.
- m) 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 y parciales del ensayo y comunicarlos a quien corresponda.

- n) El promotor dispondrá de un punto de contacto, donde los sujetos del ensayo puedan obtener mayor información sobre éste, que podrá delegar en el investigador.
 - o) Cumplir con las obligaciones que impone el Registro Español de estudios clínicos para la publicación de los ensayos de los que es promotor.
 - p) Acordar con el investigador y la dirección del centro modos de distribución alternativa en los casos en los que el centro no disponga de un Servicio de Farmacia. En este caso, será posible el envío de los medicamentos en investigación por el promotor al centro de investigación asumiendo el investigador de dicho centro las responsabilidades relativas a dichos medicamentos, de acuerdo con lo especificado en el protocolo del estudio.
4. El promotor de un ensayo clínico podrá delegar la totalidad o una parte de sus funciones en un particular, empresa, institución u organismo, que deberá poner en marcha un sistema de garantía y control de calidad.
5. Las obligaciones del promotor establecidas en las normas de buena práctica clínica que se hayan delegado serán de aplicación al particular, empresa, institución u organismo contratado. No obstante, en estos casos, el promotor seguirá siendo el responsable de garantizar que la realización del ensayo clínico y los datos finales generados en dicho estudio se ajustan a lo dispuesto en este real decreto. Cualquier transferencia de funciones del promotor en relación con un ensayo clínico debe quedar específicamente documentada.
6. El promotor y el investigador pueden ser la misma persona.

Artículo 38. Monitor.

1. Son responsabilidades del monitor:
- 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 el centro donde se realizará la investigación son adecuados para este propósito durante el periodo de realización del 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 sus modificaciones 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.
2. El monitor no podrá formar parte en ningún caso del equipo investigador.

Artículo 39. Investigador.

1. El investigador dirige y se responsabiliza de la realización práctica del ensayo clínico en un centro.
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.
3. Son responsabilidades 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) Garantizar que el consentimiento informado se recoge de conformidad a lo establecido en este real decreto.
 - d) Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta y garantizar su veracidad.
 - e) Notificar inmediatamente los acontecimientos adversos graves al promotor y seguir las instrucciones respecto a la notificación de acontecimientos adversos establecidas en el protocolo.
 - f) Garantizar que todas las personas implicadas respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del ensayo, así como la protección de sus datos de carácter personal.
 - g) Informar regularmente al CEIm de la marcha del ensayo.
 - h) Corresponsabilizarse con el promotor de la elaboración del informe final del ensayo, dando su acuerdo con su firma.
4. Cada persona que participe en la realización de un ensayo estará capacitada por su titulación, formación y experiencia para ejecutar sus tareas.
5. La delegación de tareas no exime al investigador de ser responsable de la realización del ensayo conforme a la legislación vigente. En la hoja de delegación de responsabilidades del investigador, de cada ensayo clínico,

deben constar las personas contratadas y sus funciones y responsabilidades. Si hay cambios, deben quedar reflejados.

6. El personal contratado debe ser autorizado por la dirección del centro sanitario especificando si tiene o no acceso a la historia clínica y datos de carácter personal de los sujetos incluidos en el ensayo. Esta autorización puede materializarse de dos formas, mediante:
 - a. La firma de un contrato, si es personal contratado por el centro.
 - b. Documento independiente de acceso si es personal contratado por una empresa externa.

Artículo 40. *Publicaciones.*

1. El promotor está obligado a publicar los resultados, tanto positivos como negativos, de los ensayos clínicos autorizados, preferentemente, en revistas científicas y con mención al CEIm, con independencia de las obligaciones de publicación del informe de los resultados en el Registro Español de estudios clínicos y en el Registro UE de ensayos clínicos con medicamentos.
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 preferentemente en publicaciones científicas antes de ser divulgados al público no sanitario. No se darán a conocer de modo prematuro o sensacionalista tratamientos de eficacia todavía no determinada, ni se exagerará ésta. Se evitará dar publicidad a resultados intermedios que puedan comprometer la fiabilidad de los resultados finales del ensayo.
5. La publicidad de medicamentos en investigación queda terminantemente prohibida, tal como se establece en la Ley 29/2006, de de 26 de julio, el Real Decreto 1416/1994, de 25 de junio, por el que se regula la publicidad de los medicamentos, el Real Decreto 1907/1996, de 2 de agosto, sobre publicidad y promoción comercial de productos, actividades o servicios con pretendida finalidad sanitaria, y la Ley 34/1988, de 11 de noviembre, General de Publicidad.
6. En todos los casos, para hacer públicos los resultados generales de las investigaciones una vez concluidas, se seguirán las directrices de la Comisión Europea, y en su caso, las instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
7. Cuando un sub-estudio asociado a un ensayo clínico, finalice en fecha posterior al primero, será necesario que sus resultados se publiquen en el

año siguiente a su finalización, por los mismos medios que el ensayo clínico al que se hubieran asociado.

Artículo 41. Archivo de la documentación del ensayo clínico.

1. La documentación relativa al ensayo clínico constituye el archivo maestro del mismo y constará de los documentos esenciales que permitan la evaluación de la realización de un ensayo clínico y de la calidad de los datos obtenidos. Estos documentos deberán demostrar el cumplimiento por parte del investigador y el promotor de los principios y directrices de buena práctica clínica y de todos los requisitos aplicables.
2. El contenido de los documentos esenciales deberá ajustarse a las orientaciones suplementarias sobre el contenido de dichos documentos publicados por la Comisión Europea.
3. El promotor y el investigador conservarán los documentos esenciales de cada ensayo clínico durante al menos cinco años tras la finalización del ensayo, o durante un período más largo si así lo disponen otros requisitos aplicables, como en el caso de que el estudio se presente como base para el registro de un medicamento en que se deberá cumplir el anexo 1 del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, o un acuerdo entre el promotor, el investigador y el centro.
4. Los documentos esenciales deberán archivararse de forma que se puedan poner fácilmente a disposición de las autoridades competentes, en caso de que los soliciten.
5. La historia clínica del sujeto del ensayo deberá ser custodiada con arreglo a lo dispuesto en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de Información y documentación clínica, y conforme al período máximo permitido por el hospital, la institución o la consulta privada.
6. Todos los cambios en la titularidad de los datos y documentos deberán documentarse.
7. El nuevo titular asumirá las responsabilidades de las tareas de archivo y conservación de los datos.
8. El promotor nombrará a la persona de su organización responsable de los archivos y el acceso a los mismos deberá limitarse a las personas designadas.
9. Los soportes utilizados para conservar los documentos esenciales deberán garantizar que los documentos permanecen completos y legibles durante el período previsto de conservación y que estén a disposición de las autoridades competentes en caso de que los soliciten. Cualquier modificación de los registros habrá de ser trazable, permitiendo conocer el dato inicial y el corregido, así como la fecha y la firma del autor.

CAPÍTULO IX

Verificación del cumplimiento de las normas de buena práctica clínica

Artículo 42. Inspecciones.

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las autoridades sanitarias competentes de las comunidades autónomas, en el ámbito de sus respectivas competencias, verificarán la aplicación de este 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. Las autoridades de la Administración General del Estado y de las comunidades autónomas competentes se auxiliarán mutuamente a efectos de estas inspecciones.
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, entre otros, en el centro o centros en los que se lleve a cabo el ensayo, el lugar de fabricación del medicamento en investigación, cualquier laboratorio de análisis utilizado en el ensayo clínico, el CEIm y/o en las instalaciones del promotor.
4. La actividad de inspección de buena práctica clínica tendrá carácter confidencial y se deberán cumplir los requisitos en cuanto a la protección de los datos personales, establecidos en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre.
5. Las inspecciones se realizarán de conformidad con las directrices elaboradas a nivel europeo para apoyar el reconocimiento mutuo de las conclusiones de las inspecciones dentro de la Unión Europea.
6. Al término de cada inspección, los inspectores levantarán un acta de inspección reglamentaria, que será firmada por el inspector o inspectores actuantes. En ella se harán constar los hechos y hallazgos más relevantes que hayan resultado de las actuaciones inspectoras.
7. Posteriormente los inspectores redactarán un informe sobre el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas que se ajustará al formato europeo acordado a nivel comunitario. Antes de adoptar el informe, la autoridad competente dará a la entidad inspeccionada correspondiente la oportunidad de presentar comentarios al mismo.
8. Este informe deberá ponerse a disposición del promotor salvaguardando, los aspectos confidenciales. Previa solicitud motivada, podrá ponerse a disposición del CEIm correspondiente, las autoridades competentes en España, las autoridades sanitarias de la Unión Europea, la Agencia Europea de Medicamentos y las autoridades sanitarias con las que existan acuerdos.

9. En el caso de que en la inspección, se hallan encontrado desviaciones muy graves o haya dado lugar a la adopción de las medidas cautelares contempladas en el artículo 99 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, la autoridad sanitaria que adoptó la medida cautelar, deberá informar de modo inmediato de la misma al CEIm y a las otras autoridades sanitarias en función de sus competencias.
10. La relación con las autoridades competentes de los Estados miembros de la Unión Europea en materia de inspección de buena práctica clínica, se llevará a cabo a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
11. Cuando una autoridad sanitaria de un Estado miembro de la Unión Europea solicite información relativa a una inspección mediante escrito motivado, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios remitirá el informe correspondiente. Para ello solicitará, en su caso, el informe correspondiente a las autoridades competentes de la comunidad autónoma en que esté radicado el centro.
12. Del mismo modo, cuando sea necesario pedir información a otro Estado miembro sobre una inspección realizada en el mismo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se dirigirá al organismo competente de dicho estado, mediante escrito motivado, y requerirá la información correspondiente.
13. Las autoridades competentes de terceros países que vayan a realizar inspecciones de buena práctica clínica en España, deberán notificarlo a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios con tiempo suficiente. La Agencia informará de la inspección a la comunidad autónoma donde se encuentre el centro a inspeccionar. El promotor será responsable de informar a la autoridad competente del tercer país de esta obligación de notificación.
14. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informará a la Agencia Europea de Medicamentos de las inspecciones efectuadas en España y de sus resultados. Para ello las comunidades autónomas enviarán a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la información de las inspecciones que realicen en el formato acordado en el Comité Técnico de Inspección.

CAPÍTULO X

Comunicaciones

Artículo 43. *Sistemas de información.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios debe incluir en la base de datos europea de ensayos clínicos los datos relativos a los ensayos clínicos que se lleven a cabo en el territorio nacional, de acuerdo con lo establecido en las directrices de la Comisión Europea o, en su caso,

las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España publicadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios debe mantener el sistema de información de ensayos clínicos que se lleven a cabo en el territorio nacional. Este sistema de información servirá como único punto de contacto para el promotor en todo lo relacionado con sus ensayos clínicos, redirigiendo la información, según proceda, a la propia Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y a los CEIm, así como a las autoridades competentes de las comunidades autónomas y al Registro Español de estudios clínicos.
3. Este sistema de información servirá igualmente para todo tipo de comunicación y transmisión de resoluciones entre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y los CEIm con el promotor, así como las comunicaciones y transmisión de dictámenes u otros documentos entre el CEIm y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Artículo 44. Registro Español de estudios clínicos (REec) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hará público un registro de estudios clínicos con medicamentos de acuerdo con el contenido y procedimiento para su publicación que marca este real decreto, desarrollando con ello lo dispuesto en el artículo 62 de la Ley 29/2006, de 26 de julio.
2. El REec incluirá la siguiente información:
 - a) De modo obligatorio, los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano que sean autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo con este real decreto.
 - b) De modo obligatorio, los estudios posautorización de tipo observacional clasificados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios que se realicen.
 - c) El REec estará abierto de forma voluntaria, al igual que otras bases de datos similares, a la inclusión de otro tipo de estudios clínicos promovidos por entidades públicas o privadas, nacionales o internacionales, siempre y cuando tengan al menos un centro participante radicado en España que incluya casos o, aun no incluyendo casos, tenga una contribución española que se considere como significativa.
3. El registro de un ensayo o estudio clínico en el REec será compatible con su inclusión en otros registros nacionales o internacionales. El REec incluirá información prospectiva en su ámbito de aplicación desde su puesta en funcionamiento.

4. El REec incluirá para cada estudio la información relacionada en el anexo III, que incluye el conjunto de datos requeridos en la plataforma internacional de registros de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicará la correspondencia entre estos campos y los del formulario de solicitud de autorización del ensayo clínico remitido a la misma para el caso de los ensayos clínicos con medicamentos, así como los del formulario de solicitud de clasificación de estudios observacionales.
5. En todos los casos, los promotores deberán hacer públicos en este registro los resultados de las investigaciones registradas una vez concluidas. Para ello, se seguirá el estándar y los plazos indicados en las directrices de la Comisión Europea, y en su caso, en las instrucciones publicadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Artículo 45. Procedimiento para la publicación de un estudio en el REec.

1. El promotor será el responsable de la calidad, exactitud y actualización periódica de toda la información del estudio que se incluya en el REec. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios verificará de forma automática antes de su inclusión que los datos son completos y adecuados para sus objetivos.
2. El registro del estudio deberá efectuarse, en todo caso, después de haber obtenido todas las autorizaciones que procedan según la normativa vigente y antes de la inclusión del primer sujeto en el mismo, con independencia de que el estudio haya sido registrado con anterioridad en otro registro público, incluido o no en la Plataforma de Registros de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud.
3. El REec está dirigido a proporcionar información fiable y comprensible a los ciudadanos, por lo que la información contenida en algunos campos podrá estar limitada en cuanto a extensión y deberá estar redactada en un lenguaje sencillo y accesible al ciudadano sin especiales conocimientos científicos.

Con el objetivo de que el REec sea incluido en la Plataforma de Registros de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud, toda la información estará disponible en español y en inglés.

4. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicará las normas para la inscripción de los estudios en el REec, que con carácter general seguirán los siguientes procedimientos:
 - a) La información de los ensayos clínicos con medicamentos común con el registro de la Unión Europea de ensayos clínicos será publicada en el momento de la autorización del ensayo. El promotor de un ensayo clínico con medicamentos dispondrá de un plazo máximo de 14 días naturales a partir de la notificación de esta autorización, para completar la información adicional necesaria en el REec, breve resumen sobre el ensayo y centros participantes.

b) Para la publicación en el REec de estudios posautorización de tipo observacional, el promotor incluirá los datos del estudio en el REec antes de su inicio, o en un plazo máximo de 14 días naturales tras la obtención de las autorizaciones correspondientes según la normativa vigente para aquellos estudios que precisan autorización previa.

c) El promotor del tipo de estudios contemplados en el artículo 43.2.c) podrá de forma voluntaria optar por el registro de sus datos en el REec una vez que el estudio cuente con un dictamen favorable de un CEIm y, en su caso, la autorización administrativa correspondiente. El dictamen del CEIm será remitido a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios al solicitar la inclusión en el registro.

No obstante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se reserva la potestad última de verificar la información recibida y admitir su publicación en el REec o, en el supuesto de que la información no pueda ser validada, a no incluirla.

5. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá decidir hacer pública una información parcial sobre un ensayo clínico o un estudio posautorización de tipo observacional en el que el promotor haya incumplido los plazos de remisión de la información, haciendo constar expresamente los datos del promotor así como los motivos por los que la información del registro es parcial. Y ello con independencia del ejercicio de aquellas acciones sancionadoras a que pudiera haber lugar, en aplicación de la legislación vigente.
6. Es responsabilidad del promotor actualizar periódicamente la información incluida en el REec. Esta actualización será obligatoria respecto a la fecha de inicio del estudio en España, los centros participantes, la fecha de finalización del reclutamiento en España, las modificaciones relevantes que conlleven un cambio en los datos incluidos en el registro, la fecha de finalización en España y de forma global y, en todo caso, con una periodicidad anual hasta la conclusión del estudio y la publicación de sus resultados.

CAPÍTULO XI

Vigilancia de la seguridad de los medicamentos en investigación

Artículo 46. *Obligaciones de los investigadores en el registro y comunicación de acontecimientos adversos.*

1. El investigador comunicará en el plazo de 24 horas 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 inicial irá seguida de comunicaciones escritas pormenorizadas. En las comunicaciones iniciales y en las de seguimiento se identificará a los sujetos del ensayo

únicamente 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 CEIm de referencia toda la información complementaria que le solicite.
4. En cualquier caso, deberá tenerse en cuenta lo especificado en las directrices de la Comisión Europea o, en su caso, en los procedimientos establecidos en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España publicadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Artículo 47. Obligaciones del promotor en el registro, evaluación y comunicación de acontecimientos adversos.

1. El promotor mantendrá un registro detallado de todos los acontecimientos adversos que le sean comunicados por los investigadores. Estos acontecimientos adversos se presentarán a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios cuando ésta así lo solicite.
2. El promotor tiene la obligación de evaluar de forma continua el balance entre los beneficios y los riesgos del ensayo, lo que incluye una evaluación continua de la seguridad de los medicamentos en investigación utilizando toda la información a su alcance. Asimismo, debe comunicar sin tardanza, a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y al CEIm, de acuerdo con el artículo 17 cualquier información importante que afecte a la seguridad del medicamento en investigación. Dicha comunicación se realizará de acuerdo con las directrices de la Comisión Europea o, en su caso, con los procedimientos establecidos en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España publicadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
3. El promotor deberá notificar rápidamente a los investigadores cualquier información importante que pudiera afectar negativamente a la seguridad de los sujetos o a la realización del ensayo. La comunicación de dicha información será concisa y práctica.

Artículo 48. Notificación expeditiva de casos individuales de sospecha de reacción adversa a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

1. El promotor notificará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios todas las sospechas de reacciones adversas graves y a la vez inesperadas asociadas a los medicamentos en investigación, de las que haya tenido conocimiento, que hayan ocurrido en el ensayo clínico, tanto si

ocurren en España como en otros países. Se notificarán adicionalmente las sospechas de reacciones adversas graves y a la vez inesperadas ocurridas fuera del ensayo asociadas a los medicamentos en investigación conforme a los criterios establecidos en las directrices de la Comisión Europea. La notificación tendrá lugar como sigue:

- a) Todas las reacciones adversas graves e inesperadas se notificarán a través de la base de datos europea Eudragilance_CTM.
 - b) Adicionalmente se notificarán a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios las reacciones adversas que hayan ocurrido en España.
2. La notificación por parte del promotor de reacciones adversas graves e inesperadas a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, se ajustarán a los criterios y al procedimiento especificado en las directrices de la Comisión Europea, teniendo en cuenta lo indicado en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España publicadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Artículo 49. Intercambio de información sobre ensayos clínicos con los órganos competentes de las comunidades autónomas.

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios proveerá un sistema por el que las sospechas de reacciones adversas que sean a la vez graves e inesperadas asociadas al medicamento en investigación y que hayan ocurrido en pacientes incluidos en el ensayo clínico en España estén disponibles para los órganos competentes de las comunidades autónomas en tiempo real a través del sistema de información de ensayos clínicos.
2. Mientras no se disponga de un sistema de intercambio de información electrónico válido para todas las comunidades autónomas tal como se indica en el artículo 19, la notificación a las comunidades autónomas por parte del promotor se realizará según los criterios que se fijen en las instrucciones correspondientes de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Artículo 50. Notificación expeditiva de casos individuales de sospecha de reacción adversa a los CEIm.

El promotor notificará al CEIm según lo indicado en el artículo 17, 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 participantes en el ensayo en España. La notificación se ajustará a los criterios y procedimiento especificado en las directrices de la Comisión Europea, teniendo en cuenta lo indicado en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España, publicadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Artículo 51. Informe anual de seguridad (DSUR) y otros informes de seguridad

1. Adicionalmente a la notificación expeditiva de reacciones adversas graves e inesperadas, los promotores de ensayos clínicos prepararán un informe anual de seguridad en el que se evalúe la seguridad del medicamento en investigación teniendo en cuenta toda la información disponible.
2. Dicho informe se preparará y notificará de acuerdo con lo indicado en los artículos 17 y 19 a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, al CEIm y a los órganos competentes de las comunidades autónomas correspondientes hasta la fecha de la última visita del último participante en el ensayo en España conforme a lo especificado en las directrices de la Comisión Europea, teniendo en cuenta lo indicado en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España, publicadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
3. Los informes anuales de seguridad no sustituirán a la solicitud de modificaciones ni a los documentos del ensayo, que seguirán su procedimiento específico.
4. Independientemente del informe anual de seguridad, el promotor preparará un informe de evaluación ad hoc siempre que exista un problema de seguridad relevante. Este informe se presentará inmediatamente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, al CEIm y a los órganos competentes de las comunidades autónomas correspondientes.

CAPÍTULO XII

Infracciones

Artículo 52. Infracciones administrativas en materia de ensayos clínicos.

Constituirán infracciones administrativas las previstas en el título VIII capítulo II de la Ley 29/2006, de 26 de julio, y serán sancionadas de acuerdo con lo establecido en el título VIII capítulo II de la misma ley.

Disposición adicional única. Ensayos clínicos con productos sanitarios.

1. Las investigaciones clínicas con productos sanitarios se registrarán por los principios recogidos en este real decreto en lo que les resulte de aplicación, teniendo en cuenta lo establecido en la reglamentación de productos sanitarios.
2. El CEIm emitirá dictamen sobre las investigaciones clínicas con productos sanitarios, para ello, se tendrá en cuenta, en particular, lo establecido en el artículo 15.3.a).
3. Las investigaciones clínicas con productos sanitarios que ostenten el marcado CE y se utilicen en las mismas indicaciones contempladas en el procedimiento de evaluación de la conformidad, notificarán su inicio a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios siempre y cuando en estas investigaciones se practique alguna intervención que modifique la práctica clínica habitual.

Disposición transitoria primera. Centro Coordinador de CEI.

El Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica dejará de existir cuando se haya constituido la autoridad nacional de los CEI en la Administración General del Estado. Hasta que dicha autoridad nacional se constituya, el Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica constituido en aplicación del artículo 9 del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, podrá asumir las competencias de aquella.

Disposición transitoria segunda. Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm)

Dado que los Comités Éticos de Investigación Clínica dejarán de existir a partir del momento en que se constituyan los CEI, de acuerdo con lo previsto en la disposición transitoria tercera de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica, las referencias a los CEIm realizadas en este real decreto se entenderán realizadas a los Comités de Ética de la Investigación Clínica hasta que los CEIm hayan sido constituidos,

Disposición transitoria tercera. Aplicación de este real decreto a los servicios sanitarios de las Fuerzas Armadas.

En tanto no se desarrollen las previsiones contenidas en la disposición adicional segunda de la Ley 29/2006, de 26 de julio, en la aplicación de este real decreto a los servicios sanitarios de las Fuerzas Armadas se observarán las siguientes normas:

- a) Corresponderá al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad la acreditación como CEIm de los servicios sanitarios de las fuerzas armadas.
- b) El Ministerio de Defensa, a través de la Inspección General de Sanidad de la Defensa, ejercerá las competencias en materia de inspección, recepción de comunicaciones y notificaciones y las demás que este real decreto atribuye a las comunidades autónomas, en su ámbito de competencias.

Disposición transitoria cuarta. Presentación de solicitudes por vía o medio no electrónico.

Durante el plazo de un año, podrá coexistir la presentación de las solicitudes contempladas en este real decreto en cualquiera de los lugares previstos en el artículo 38.4 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común con la presentación por vía o medios electrónicos, prevista en el artículo 17.

Disposición transitoria quinta. Sistema de información de ensayos clínicos.

En el plazo máximo de dos años tras la entrada en vigor de este real decreto deberá estar disponible el Sistema de Información sobre ensayos clínicos que se define en el artículo 43. Hasta ese momento, las solicitudes continuarán

siendo remitidas por los medios disponibles, aunque preferentemente a través del Portal de Ensayos Clínicos con Medicamentos.

Disposición transitoria sexta. Solicitudes en trámite en el momento de entrada en vigor.

En el caso de solicitudes en trámite en el momento de entrada en vigor de este real decreto se finalizará su tramitación de acuerdo con el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero.

Disposición derogatoria única. Derogación normativa.

Quedan derogadas cuantas disposiciones de igual o inferior rango se opongan a lo establecido en este real decreto, y en particular, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; así como, la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano.

Disposición final primera. Modificación del Estatuto de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios aprobado por Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal «Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios» y se aprueba su Estatuto.

Se añade un nuevo artículo al Estatuto de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios aprobado por Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal «Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios» y se aprueba su Estatuto, en el tenor siguiente:

«Artículo 28 bis. *El Comité de Productos Sanitarios.*

1. El Comité de Productos Sanitarios es el órgano colegiado para el asesoramiento técnico, científico y clínico en materia de seguridad, eficacia y calidad de productos sanitarios en todos los procedimientos desarrollados por la Agencia, tanto en calidad de autoridad competente, como en calidad de organismo notificado.

2. Son funciones del Comité de Productos Sanitarios:

- a) Acordar la constitución de los grupos de trabajo especializados en función de las necesidades de asesoramiento e información.
- b) Proponer a la Agencia la realización de los estudios e investigaciones que estime necesarios en relación con los productos sanitarios.
- c) Asesorar a la Agencia en los aspectos relacionados con la seguridad, la eficacia clínica, el funcionamiento, la calidad, la información y el correcto uso de los productos sanitarios.

- d) Asesorar a la Agencia en el ejercicio de la función de evaluación de los incidentes adversos que a ésta le compete en el marco del Sistema de Vigilancia de productos sanitarios, así como en la evaluación de los riesgos que puedan presentar los productos sanitarios comercializados.
- e) Prestar asesoramiento técnico a los representantes españoles en los grupos de trabajo y reuniones en materia de productos sanitarios que se celebren en la Unión Europea y otros organismos internacionales.
- f) Informar sobre métodos de ensayo y normas técnicas.
- g) Asesorar acerca de las medidas a adoptar encaminadas a la salvaguardia de la salud pública y la protección de los pacientes y usuarios en materia de productos sanitarios, así como en las recomendaciones a emitir para la protección de la salud de la población, la utilización segura de los productos y el seguimiento y tratamiento de los pacientes.
- h) Con carácter facultativo, a solicitud del Director de la Agencia, emitir informe en los procedimientos de certificación CE de los productos sanitarios.
- i) Informar sobre cualquier otra cuestión en materia de productos sanitarios.

3. El Comité de Productos Sanitarios estará constituido por los siguientes miembros:

a) Cinco vocales por razón de su cargo:

- 1º El titular de la Dirección de la Agencia o persona en quien delegue,
- 2º El Jefe de Departamento de Productos Sanitarios de la Agencia,
- 3º El Responsable del Área de vigilancia y control del mercado del Departamento de Productos Sanitarios de la Agencia,
- 4º El Responsable del Área de certificación de la Agencia.
- 5º El Presidente del Comité Técnico de Inspección.

b) Cuatro miembros, designados por la Dirección de la Agencia en representación de:

- 1º El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad,
- 2º El Instituto de Salud Carlos III,
- 3º El Instituto Nacional de Toxicología,
- 4º El Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

c) También podrán estar presentes los técnicos responsables de las áreas específicas de los productos de que se trate, a criterio del Responsable del Área de vigilancia y control del mercado o del Responsable del Área de certificación, según proceda.

4. El Comité funcionará a través de los grupos especializados constituidos, que estarán formados por profesionales y expertos con conocimientos ampliamente reconocidos, pertenecientes a las sociedades médicas y científicas y a los colegios profesionales relacionados con las especialidades propias de cada grupo.

5. Actuará como Presidente el titular de la Dirección de la Agencia, o persona en quien delegue, y como secretario uno de los miembros de la Agencia.

6. El Comité de Productos Sanitarios, en su funcionamiento a través de grupos especializados, llevará a cabo las reuniones que sus funciones de asesoramiento requieran, en respuesta a las necesidades de la Agencia, no siendo necesario, en consecuencia, el mantenimiento de actividad anual de todos sus grupos.

Igualmente, podrá celebrar sus reuniones a distancia y emitir los informes y adoptar decisiones por procedimiento escrito, sin necesidad de recurrir a la reunión presencial de sus miembros. »

Disposición final segunda. *Título competencial.*

Este real decreto se dicta al amparo de lo dispuesto en el artículo 149.1.16ª de la Constitución Española, que atribuye al Estado competencia exclusiva en materia de legislación sobre productos farmacéuticos.

Disposición final tercera. *Facultad de desarrollo.*

Se faculta a la persona titular del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para dictar las disposiciones necesarias para el desarrollo de este real decreto, así como para actualizar sus anexos, conforme al avance de los conocimientos científicos y técnicos y de acuerdo con las orientaciones de la Unión Europea.

Asimismo, se faculta a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la adopción de las normas de buena práctica clínica y las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España que mantendrá actualizadas en su página web.

Disposición final cuarta. *Entrada en vigor.*

El presente real decreto entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

ANEXO I

Documentación del ensayo clínico para una solicitud de dictamen del CEIm

Los documentos que deben formar parte de una solicitud de dictamen sobre un ensayo clínico constan en las directrices sobre ensayos clínicos de la Unión Europea. Los principales se citan a continuación diferenciándose los relacionados con la parte I y II del ensayo, según lo indicado en los apartados 2 y 3 del artículo 20. En las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España publicadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se explican dichos documentos y se precisan las circunstancias en que esta lista puede simplificarse.

Parte I

1. Carta de presentación
2. Formulario de solicitud inicial (pdf y archivo xml)
3. Autorización del promotor al solicitante para que presente la documentación del ensayo en su nombre, cuando haya delegado la solicitud en un tercero.
4. Justificación de la clasificación del ensayo clínico como de bajo riesgo, cuando proceda
5. Protocolo y resumen del protocolo
6. Manual del investigador o ficha técnica para cada medicamento en investigación
7. Decisión de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y el dictamen del comité pediátrico sobre el plan de investigación pediátrico, si el ensayo clínico formara parte de dicho plan y éste estuviera ya aprobado.
8. Asesoramiento científico emitido por una autoridad competente (cuando exista).

Parte II

1. Hoja de información al paciente, consentimiento informado y procedimiento de obtención del consentimiento informado.
2. Una copia de la póliza de seguro o de haber constituido garantía financiera suficiente para el ensayo clínico. Cualquier certificado correspondiente a una póliza de seguro, para que sea admisible como documento sustitutivo de ésta, deberá contener una cláusula en la que se especifique que la póliza a la que se refiere cumple los requisitos fijados en este real decreto, así como una mención explícita de los riesgos que se excluyen de la cobertura.

3. Procedimiento y material utilizado para el reclutamiento de los sujetos participantes del ensayo.
4. Documentación de la idoneidad del investigador y sus colaboradores. Debe indicarse, cuando sea el caso, la existencia de personal contratado específicamente para ensayos clínicos, mencionando su identificación y si se trata de personal investigador o colaborador y en tareas asistenciales o no asistenciales.
5. Documentación de la idoneidad de las instalaciones.
6. Memoria económica.
7. Compromiso del investigador.

Los documentos 4 a 7 de la parte II se presentarán para cada centro participante.

ANEXO II

Documentación del ensayo clínico para una solicitud de autorización por la AEMPS

Los documentos que deben formar parte de una solicitud de autorización de un ensayo clínico constan en las directrices sobre ensayos clínicos de la Unión Europea y son los necesarios para la evaluación de la parte I indicada en el artículo 20.2. Los principales se citan a continuación. En las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España se explican dichos documentos y se precisan las circunstancias en que esta lista puede simplificarse.

1. Carta de presentación (incluirá la solicitud de calificación de PEI, cuando proceda)
2. Formulario de solicitud inicial (pdf y archivo xml)
3. Autorización del promotor al solicitante para que pueda presentar la documentación del ensayo en su nombre, cuando el promotor haya delegado la solicitud en un tercero.
4. Justificación de la clasificación del ensayo clínico como de bajo riesgo, cuando proceda
5. Protocolo y resumen del protocolo
6. Manual del investigador o ficha técnica para cada medicamento en investigación
7. Etiquetado para los medicamentos en investigación
8. Asesoramiento científico emitido por una autoridad competente (cuando exista)
9. Justificante del pago de tasas
10. Expediente del medicamento en investigación (IMPD) y/o expediente de medicamento no investigado (NIMPD) Este documento contiene información que avala la calidad, seguridad, expectativas de eficacia y cumplimiento de normas de correcta fabricación europeas para todos los medicamentos necesarios para el ensayo (incluyendo el placebo) en las condiciones de uso previstas en el EC.
11. Decisión de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y el dictamen del comité pediátrico sobre el plan de investigación pediátrico, si el ensayo clínico formara parte de dicho plan y éste estuviera ya aprobado.

ANEXO III

Datos que incluirá el REec

1. Número de identificación del estudio en el registro primario.
2. Fecha de registro en el REec.
3. Números de identificación secundarios.
4. Resumen breve con justificación de la realización del estudio.
5. Fuente de financiación o de soporte material.
6. Promotor.
7. Contacto para consultas del público en general.
8. Contacto para consultas científicas.
9. Título público del estudio.
10. Título científico del estudio y acrónimo, si el estudio lo tuviera.
11. Países donde se prevé reclutar sujetos participantes.
12. Enfermedad o problema de salud objeto del estudio.
13. Intervenciones que se investigan.
14. Criterios principales de inclusión y de exclusión.
15. Tipo y ámbito del estudio.
16. Fecha de reclutamiento del primer participante en España.
17. Tamaño de la muestra (número de sujetos a incluir).
18. Estado del estudio (no iniciado; reclutamiento iniciado, reclutamiento concluido, interrumpido o suspendido temporalmente, finalizado en España, finalizado en todos los países participantes).
19. Objetivo y variables principales y momentos en los que se va a realizar la evaluación.
20. Objetivos y variables secundarios del estudio, y momentos en los que se va a realizar la evaluación.
21. Fecha del dictamen del Comité de Ética de la Investigación y de la autorización por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o por la Comunidad Autónoma correspondiente (cuando proceda).

22. Portal del estudio (si procede).

23. Resultados del estudio (el registro contendrá un vínculo a las publicaciones científicas del estudio. La presentación de los resultados se ajustará, en su caso, al estándar Unión Europea).

24. Fecha de la última modificación del registro en el REec.



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

am agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

**PROYECTO DE REAL DECRETO POR EL QUE
SE REGULAN LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON
MEDICAMENTOS, LOS COMITÉS DE ÉTICA DE
LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS Y EL
REGISTRO DE ESTUDIOS CLÍNICOS.**

MEMORIA DEL ANÁLISIS DE IMPACTO NORMATIVO

ÍNDICE

I. OPORTUNIDAD DEL PROYECTO

1. Motivación
2. Objetivos
3. Alternativas

II. CONTENIDO, ANÁLISIS JURÍDICO Y DESCRIPCIÓN DE LA TRAMITACIÓN

1. Contenido del proyecto
2. Análisis jurídico
3. Descripción de la tramitación

III. ANÁLISIS DE IMPACTOS

1. Consideraciones generales
2. Impacto económico y presupuestario
 - a) Impacto económico general
 - b) Efectos en la competencia en el mercado
 - c) Análisis de las cargas administrativas
 - d) Impacto presupuestario
3. Impacto de género
4. Otros impactos

En esta memoria del análisis del impacto normativo se agrupan la memoria económica y el informe de impacto de género, previstos en la Ley del Gobierno. Para la elaboración de la memoria se ha tenido en cuenta la estructura prevista en el Real Decreto 1083/2009, de 3 de julio, por el que se regula la memoria del análisis del impacto normativo.

I. OPORTUNIDAD DEL PROYECTO

1. Motivación

Los resultados de los ensayos clínicos realizados en seres humanos son el estándar de generación de conocimiento que permite mejorar los patrones del cuidado médico. La legislación relativa a ensayos clínicos busca, en primer lugar, garantizar la protección de los sujetos que participan en estos estudios por razones altruistas. Y en segundo lugar, asegurar que los estándares de calidad en su realización permitan asegurar la calidad de sus resultados y que éstos sirvan para mejorar los estándares de la práctica médica habitual.

En un segundo plano, los ensayos clínicos constituyen una oportunidad de acceso precoz a determinados tratamientos para pacientes que carecen de otras oportunidades, constituyen un motor de la actividad científico-técnica en el campo de la medicina y, por último, son un motor de la actividad económica.

Dado que los ensayos clínicos pueden desarrollarse en otras partes del mundo o de la Unión Europea y sus resultados ser aplicados igualmente en nuestro país, el hecho de que estos ensayos clínicos se lleven a cabo en nuestro país tiene, por tanto, tres vertientes añadidas de interés como son el acceso precoz a determinados tratamientos, el fortalecimiento del tejido científico y el fortalecimiento del tejido industrial. En este sentido, tener unos procedimientos ágiles para la autorización de ensayos clínicos en nuestro país incrementa la competitividad de la nación frente a terceros dentro y fuera de la Unión Europea, favorece la investigación clínica y científica llevada a cabo por nuestros investigadores y el acceso a los tratamientos de nuestros pacientes, y promueve el crecimiento industrial.

En la Unión Europea y el Espacio Económico Europeo se presentan cada año alrededor de 4.400 solicitudes de autorización de ensayos clínicos con medicamentos que se distribuyen en aproximadamente en un 79% de ensayos promovidos por la industria farmacéutica y un 21% por otro tipo de promotores como, por ejemplo, instituciones académicas u otros promotores sin interés comercial. Un 24% de las solicitudes de autorización corresponden a ensayos clínicos que involucran a dos o más Estados miembros de la Unión Europea. Los datos disponibles indican que el número de solicitudes de autorización de ensayos clínicos en la Unión Europea ha caído aproximadamente un 18% entre 2007 y 2011, los costes medios se han

incrementado y los plazos para iniciar los ensayos clínicos se han alargado en promedio.

La situación en España es ligeramente distinta a la del conjunto de la Unión Europea, ya que entre un 60 y un 70% de los ensayos clínicos autorizados en España tienen carácter multicéntrico y multinacional. Además, en el periodo 2007-2011, el número de autorizaciones de ensayos clínicos creció en España en un promedio de un 3,8% anual. Mientras que se ha mantenido el número de ensayos clínicos promovidos por las compañías farmacéuticas, el número de ensayos clínicos promovidos por investigadores, grupos científicos, universidades y sociedades científicas creció en el mismo periodo de tiempo desde un 23 % hasta el 27% del total de las solicitudes recibidas. La incentivación de este tipo de investigación mediante convocatorias públicas ha tenido, con toda seguridad, un alto impacto en esta evolución.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (en adelante, AEMPS) sometió a audiencia de los sectores interesados un borrador de modificación del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Las observaciones recibidas durante este trámite de audiencia evidenciaron que era necesaria una reforma del citado real decreto con mayor calado que la propuesta. En este proyecto se han tenido en cuenta los comentarios formulados por las partes interesadas al proyecto tramitado inicialmente.

También, en lo posible, y dentro del marco legal europeo actual, se han tenido en cuenta algunos aspectos que se han considerado de interés del proyecto de reglamento sobre ensayos clínicos con medicamentos que actualmente se tramita en el Parlamento y en el Consejo Europeo y persigue objetivos similares de facilitar la investigación clínica y fomentar la competitividad en el entorno de la Unión Europea.

En este sentido, se propone una reforma profunda de la coordinación de los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (en adelante CEIm), eliminando discrepancias con respecto de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. En este real decreto se establecen los requisitos adicionales que deberán cumplir los Comités de Ética de la Investigación para poder ser acreditados como CEIm, teniendo en cuenta las especificidades aplicables a la investigación clínica con medicamentos y productos sanitarios.

Se establece una separación nítida entre los requisitos para la autorización de los ensayos clínicos y la realización de los mismos, eliminando trabas burocráticas y dando sentido al dictamen único por parte de los CEIm. Se sientan las bases para la colaboración entre la AEMPS y los CEIm evitando duplicidades en la evaluación e integrando ambas en tiempos competitivos. Introduce el concepto de “ensayo clínico de bajo riesgo” en un intento de adaptar la evaluación de los ensayos clínicos “a medida” en función de su riesgo.

En relación con la regulación de la indemnización por daños y perjuicios con origen en un ensayo clínico, este proyecto pretende la actualización de la misma teniendo en cuenta la experiencia recabada durante estos 10 años, así como las recomendaciones aportadas al respecto por la Subdirección General de Seguros y Planes de Pensiones, en el marco ministerial del Ministerio de Hacienda y Administraciones Públicas.

Por último, se hace necesario profundizar en la transparencia con la que se realizan estos ensayos clínicos en nuestro país. Por un lado, se establecen las bases de lo que será un único sistema de información para la gestión de los ensayos clínicos en España. Por otro, se sientan las bases legales del Registro Español de estudios clínicos.

El registro, la publicación y el acceso del público a los contenidos relevantes de los ensayos y estudios clínicos es –según la Organización Mundial de la Salud (OMS) – una responsabilidad científica, ética y moral. La propia OMS establece cuál es el conjunto mínimo de datos de un ensayo clínico con medicamentos que deben hacerse públicos y éste estándar es el mismo que adoptan otras autoridades competentes.

La transparencia respecto a la realización de estos estudios es esencial para mantener la confianza de la sociedad en este tipo de investigación y se considera una garantía para todos los participantes en ella. Por el contrario, la falta de transparencia en la publicación de los resultados de los ensayos clínicos ocasionó un movimiento por parte de los principales editores de revistas médicas que ha motivado que, desde 2005, todo ensayo clínico cuyos resultados quisieran ser publicados debe estar registrado -antes de incluir el primer caso- en un registro público y gratuito.

En nuestro contexto, la transparencia en el marco de la realización de estudios científicos con medicamentos en seres humanos es una garantía. La publicidad de los datos relevantes de los ensayos y estudios clínicos autorizados en España debe permitir:

- Que los ciudadanos puedan tomar decisiones relevantes para su salud con el máximo de información fidedigna.
- Que médicos y otros profesionales sanitarios puedan tener acceso a información relevante que pueda ser utilizada en el cuidado de sus pacientes y, por lo tanto, para beneficiarlos.
- Que se favorezca la realización de investigación clínica en España, mejorando los tiempos en los que se alcanzan resultados relevantes que puedan ser comunicados a la comunidad científica y la sociedad en su conjunto.
- Que los investigadores y promotores puedan identificar ensayos y estudios clínicos similares y compartir sus respectivas informaciones, estableciendo formas más eficientes de llevarlas a cabo.
- Que los financiadores identifiquen áreas de investigación innecesariamente duplicadas.

- Que la transparencia se convierta en una garantía de la protección de los sujetos, en la calidad de los resultados y en el progreso de la investigación clínica con medicamentos

2. Objetivos

Este Real Decreto pretende los siguientes objetivos:

- Primero, adaptar la legislación española a aquellos cambios e interpretaciones que se han introducido a nivel europeo en el proceso de armonización de la autorización de ensayos clínicos y disponer de un texto consolidado.
- Segundo, mejorar el procedimiento de autorización de ensayos clínicos con una orientación adaptada al riesgo y de forma que pueda obtenerse una posición común sobre cada ensayo clínico a partir de las evaluaciones llevadas a cabo por el CEIm y la AEMPS facilitando así la coordinación con otras autoridades competentes europeas en el caso de los ensayos multiestado.
- Tercero, establecer un marco que simplifique el intercambio de información entre todas las autoridades y agentes implicados en el ensayo clínico, haciendo de éste el centro del sistema de información.
- Cuarto, fijar los requisitos comunes adicionales a los requeridos para un Comité de Ética de la Investigación que deben cumplir los CEIm.
- Quinto, promover la transparencia de los estudios clínicos con medicamentos y la disponibilidad de información completa y exacta sobre los mismos en beneficio de los pacientes, los profesionales sanitarios, las administraciones sanitarias y los ciudadanos en general, afianzando la confianza de la sociedad en la investigación, y así favorecer su progreso.

3. Alternativas

Partiendo de la premisa de la necesidad de actualizar el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, las dos alternativas barajadas han versado sobre la conveniencia de realizar un proyecto modificativo del actualmente vigente, o bien realizar un proyecto normativo completo que derogue el real decreto actual.

Finalmente la opción adoptada ha sido la de tramitar un texto completo que venga a derogar el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, e integre en el mismo las disposiciones de la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso

humano. Dado el elevado número de artículos que han sido modificados, y teniendo en cuenta las peticiones del sector a quien va dirigida la norma de contar con un texto consolidado de la misma.

II. CONTENIDO, ANÁLISIS JURÍDICO Y DESCRIPCIÓN DE LA TRAMITACIÓN

1. Contenido del proyecto

El proyecto de real decreto consta de cincuenta y dos artículos distribuidos en doce capítulos, una disposición adicional única, seis disposiciones transitorias, una disposición derogatoria, cuatro disposiciones finales y tres anexos.

El **capítulo I** relativo a las disposiciones generales incluye dos artículos:

En el artículo uno, se regula el objeto de la norma y su ámbito de aplicación.

En el artículo dos, se establecen las definiciones relevantes para este real decreto. Se han añadido las definiciones recogidas en los apartados: uno, cuatro, siete a diez, quince, veintiuno, veintitrés a veintiséis y treinta a treinta y seis. Además, se han revisado algunas de las definiciones teniendo en cuenta la experiencia acumulada y las directrices europeas actuales.

El **capítulo II** fija las condiciones que debe cumplir un ensayo para proteger a los sujetos del ensayo y contiene los artículos tres a nueve. Su contenido es equivalente al del capítulo II del real decreto actual, aunque el texto ha sido revisado.

En el artículo tres constan los requisitos que deben cumplirse en todos los ensayos.

En el artículo cuatro constan los principios generales del consentimiento informado.

En los artículos cinco y seis constan los requisitos adicionales que deben cumplirse en el caso de ensayos clínicos con menores y con sujetos sin capacidad para otorgar su consentimiento informado respectivamente.

Se han especificado en los artículos siete y ocho los requisitos adicionales para los ensayos clínicos en situaciones de emergencia, y para los ensayos clínicos sin beneficio directo para la salud de los sujetos respectivamente.

Por otra parte el artículo nueve, donde se regula la indemnización por daños y perjuicios, contiene una versión actualizada del artículo ocho del real decreto actual.

El **capítulo III** se refiere a los Comités de Ética de la Investigación (en adelante CEI), utilizándose este término en vez del de Comités Éticos de Investigación Clínica por ser

éste el nombre que se establece para ellos en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

Teniendo en cuenta las características específicas de la investigación clínica con medicamentos y con productos sanitarios, se ha considerado necesario que para que un CEI pueda obtener la acreditación para evaluar proyectos de investigación con medicamentos o productos sanitarios, los denominados CEIm, deberá cumplir con requisitos adicionales a los que fije el desarrollo reglamentario de la Ley 14/2007, de 3 de julio, para los CEI. De este modo en los artículos diez a quince se indican: la supervisión de los CEIm, las funciones, los criterios de acreditación, los requisitos referentes a medios e infraestructura y a composición de estos comités y sus normas generales de funcionamiento respectivamente.

El **capítulo IV** contiene los artículos dieciséis a treinta. Establece el procedimiento de autorización de los ensayos clínicos con medicamentos y las notificaciones necesarias durante su realización e introduce las siguientes novedades:

- La firma del contrato se tramitará independientemente del dictamen del CEIm y de la autorización de la AEMPS (artículo dieciséis).
- Se establece un plazo máximo de 60 días naturales para la firma del contrato entre el promotor y la dirección de cada centro participante, desde el momento en que se solicita por parte del promotor, siendo dicho contrato un requisito previo indispensable para que pueda comenzar el ensayo en dicho centro.
- Se establece la necesidad de realizar las solicitudes y notificaciones a la AEMPS y al CEIm por medios electrónicos, así como la de recibir las notificaciones sobre el ensayo por medios electrónicos, salvo que se pueda justificar la ausencia de los medios necesarios (artículo diecisiete).
- Se establece la necesidad de plasmar en un memorando de colaboración los mecanismos y formas de colaboración e intercambio de información entre la AEMPS y los CEIm (artículo dieciocho).
- Se establece la obligación para la AEMPS de establecer un procedimiento de intercambio de información con las Comunidades Autónomas (artículo diecinueve).
- Se diferencian dos partes en la evaluación del ensayo: la parte I y la parte II diferenciándose lo que requiere evaluación por la AEMPS, parte I, y por el CEIm (artículo veinte).
- Se obliga a la presentación simultánea de las solicitudes a la AEMPS y al CEIm, habilitando un procedimiento que permita la emisión de comunicados únicos al

promotor respecto a la validación y resultado de la evaluación de la parte I del ensayo clínico (artículos veintiuno a veintisiete).

- Se fija la necesidad de notificar las desviaciones muy graves o graves a la AEMPS. Dicha notificación ya se está realizando actualmente en base a los requisitos determinados por el Departamento de Inspección y Control de Medicamentos en la web AEMPS (artículo veintinueve).

Por su parte, el artículo 30 se refiere al informe final del ensayo.

El **capítulo V** incluye el artículo 31 que se refiere a la continuación del tratamiento con un medicamento en investigación no autorizado una vez finalizado el ensayo.

En el **capítulo VI** se incluye el artículo 32 donde se indican los aspectos económicos del ensayo. En este artículo es destacable la necesidad de fijar un modelo de contrato único válido para todo el Sistema Nacional de Salud, y la necesidad de que la fijación de tasas administrativas por parte de los centros, en relación con la participación en el ensayo, se realice oficialmente por las comunidades autónomas, sin que estas tasas puedan estar vinculadas directamente a las funciones que deba desempeñar el CEIm.

El **capítulo VII** (artículos del 33 al 35) se refiere a los aspectos de la fabricación e importación y adquisición de los medicamentos que se utilicen en un ensayo clínico.

En el artículo treinta y tres se han integrado los preceptos sobre fabricación e importación actualmente incluidos en la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación, de acuerdo con lo establecido en el Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación.

En el artículo treinta y cuatro se indica cómo pueden adquirirse los medicamentos para un ensayo clínico.

Mientras que el artículo treinta y cinco se refiere a la medicación sobrante en un ensayo clínico.

El **capítulo VIII** incluye los artículos treinta y seis a cuarenta y uno y se refiere a las normas de buena práctica clínica. Los aspectos más importantes que se actualizan son:

- Se han incorporado los preceptos al respecto actualmente incluidos en la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero,

- Se establece la necesidad de que el personal contratado para el ensayo sea autorizado por la dirección del centro.
- Se aclara que en casos excepcionales podrán existir vías de suministro de los medicamentos en investigación alternativas al pago por el promotor, de común acuerdo con los centros y que el sujeto del ensayo no debe afrontar por su participación en el ensayo costes adicionales a los que afrontaría en el contexto de la práctica médica habitual.
- Se establece que el monitor en ningún caso podrá formar parte del equipo investigador.

En el **capítulo IX**, artículo cuarenta y dos, se actualizan las disposiciones relativas a las inspecciones para la verificación de las normas de buena práctica clínica, en el contexto de la cooperación entre las autoridades sanitarias de la Administración General del Estado y de las comunidades autónomas correspondientes, así como con las autoridades competentes de otros Estados miembros.

El **capítulo X** se compone de los artículos cuarenta y tres a cuarenta y cinco y se refiere a los sistemas de información y comunicaciones.

El artículo cuarenta y tres determina que la AEMPS deberá desarrollar y mantener un sistema de información que servirá como único punto de contacto para el promotor en todo lo relacionado con sus ensayos clínicos, redirigiendo la información, según proceda, a la propia Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y los CEIm, así como las autoridades competentes de las comunidades autónomas.

El artículo cuarenta y cuatro crea y establece el contenido del Registro Español de estudios clínicos con medicamentos (REec) desarrollando con ello lo dispuesto en el artículo 62 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios y en el artículo cuarenta y cinco se indica el procedimiento para publicar los estudios en este registro.

En el **capítulo XI**, integrado por los artículos cuarenta y seis a cincuenta y uno se indican los requisitos sobre vigilancia de la seguridad de los medicamentos en investigación. En estos artículos se han incorporado los preceptos de la Comunicación de la Comisión 2011/C172/01 – Directrices detalladas acerca de la elaboración, verificación y presentación de informes sobre reacciones adversas o acontecimientos adversos en ensayos de medicamentos (CT-3).

En el **capítulo XII**, artículo cincuenta y dos se hace referencia a las infracciones administrativas establecidas en la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios.

La **disposición adicional única** se refiere a los aspectos de este real decreto aplicables a las investigaciones clínicas con productos sanitarios.

La **disposición transitoria primera** se refiere al papel que jugará el Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica hasta que se haya constituido la autoridad nacional competente de los CEI en la Administración General del Estado.

En la **disposición transitoria segunda**, se aclara que las referencias a los CEI deben entenderse como referencias a los Comités Éticos de Investigación clínica hasta que éstos se hayan constituido.

La **disposición transitoria tercera** se refiere a la aplicación de este real decreto a los servicios sanitarios de las Fuerzas Armadas.

La **disposición transitoria cuarta** determina un periodo transitorio en el que podrán coexistir la presentación de las solicitudes contempladas en este real decreto en cualquiera de los lugares previstos en el artículo 38.4 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre con la presentación de solicitudes por vía o medio electrónico.

La **disposición transitoria quinta**, indica que el Sistema de información de ensayos clínicos previsto en el artículo 42 deberá estar disponible en el plazo de dos años.

La **disposición transitoria sexta**, regula el régimen de las solicitudes en trámite en el momento de entrada en vigor del real decreto.

La **disposición derogatoria única** se refiere a las normas que se derogan y, en particular, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; así como, la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano.

La **disposición final primera** añade un nuevo artículo al Estatuto de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios aprobado por Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal «Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios» y se aprueba su Estatuto, relativo al Comité de Productos Sanitarios.

Las **disposiciones finales segunda, tercera y cuarta** se refieren, respectivamente, al título competencial, a la facultad atribuida a la persona titular del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para dictar las disposiciones necesarias para el desarrollo de este real decreto, y a su entrada en vigor.

El anexo I fija la documentación del ensayo clínico que es necesario presentar en una solicitud de dictamen del CEIm.

El anexo II determina la documentación del ensayo clínico para una solicitud de autorización por la AEMPS.

El anexo III incluye los datos que incluirá el Registro Español de estudios clínicos (REec).

2. Análisis jurídico

El presente Real Decreto se dicta al amparo de la competencias exclusivas que en materia de legislación sobre productos farmacéuticos atribuye al Estado el artículo 149.1.16ª de la Constitución, y en desarrollo del apartado 1 del artículo 62 de la Ley 29/2006, de 26 de julio.

A su vez, estos títulos competenciales se recogen en la disposición final primera de la Ley 29/2006, de 26 de julio.

Además, el proyecto normativo que se tramita deroga el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regula los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano, así como, la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano.

En virtud de lo expuesto, se entiende que el rango normativo que se debe dar al proyecto es el de real decreto, de acuerdo con lo establecido en los fundamentos jurídicos anteriores.

3. Descripción de la tramitación

Respecto a la tramitación del proyecto, se han seguido las previsiones establecidas en el artículo 24 de la Ley 50/1997, de 27 de noviembre, del Gobierno.

En este sentido, el borrador del proyecto ha sido elaborado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo con lo previsto en el artículo 14.2.g) del Estatuto de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios aprobado por el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, que establece como funciones del Director “g) Coordinar la elaboración de proyectos de disposiciones generales, directrices técnicas, circulares e instrucciones”.

Por otro lado, y al tratarse de una disposición que puede afectar a los derechos e intereses legítimos de los ciudadanos, sin perjuicio de que sean recabados los

informes, dictámenes y aprobaciones previas preceptivos, destacando especialmente a:

- Instituto de Salud Carlos III
- Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia
- Subdirección General de Seguros y Política Legislativa, Dirección General de Seguros y Fondos de Pensiones del Ministerio de Economía y Competitividad
- Ministerio de Defensa
- Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio ambiente
- Ministerio Fiscal, a través del Ministerio de Justicia

Se considera que debería darse audiencia en la tramitación del presente proyecto a las siguientes entidades:

- Asociación Nacional Empresarial de la Industria Farmacéutica (Farmaindustria)
- GLAXO
- GRIFOLS
- Asociación para el Autocuidado de la Salud (ANEFP)
- Asociación Española de Fabricantes de Especialidades y Sustancias Farmacéuticas Genéricas (AESEG)
- Asociación Española de Compañías de Investigación Clínica (AECIC)
- Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria (AEFI)
- Asociación de Medicina de la Industria Farmacéutica Española (AMIFE)
- Consejo de Consumidores y Usuarios
- Comunidades Autónomas
- Consejo de Colegios Oficiales de Médicos
- Consejo de Colegios Oficiales de Farmacéuticos
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
- Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC)
- Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas
- Federación Española de enfermedades raras
- Asociación de Bioética Fundamental y Clínica
- Federación Española de Empresas de Tecnología Sanitaria (FENIN)
- UNESPA Asociación Empresarial del seguro
- Asociación nacional de miembros de Comités de Ética de la Investigación (ANCEI)

En relación con este trámite de audiencia, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha elaborado un formulario estandarizado de utilización preferente para la presentación de observaciones, con el objeto de facilitar de esta forma tanto la homogeneidad en su presentación, como una mayor agilidad en la elaboración de los informes que se puedan derivar de éstas. Este formulario, en formato Word, puede

solicitarse a la secretaría del Departamento de Medicamentos de Uso Humano en la siguiente dirección: smhaem@aemps.es.

III. ANÁLISIS DE IMPACTOS

1. Consideraciones generales

La aplicación de este real decreto conlleva en primer lugar una mera adaptación de la legislación española en materia de ensayos clínicos a aquellos cambios e interpretaciones que se han introducido a nivel europeo en el proceso de armonización de la autorización; al mismo tiempo que busca la mejora del procedimiento de autorización de éstos con una orientación adaptada al riesgo, y facilita la coordinación con otras autoridades competentes europeas en el caso de los ensayos multiestado, así como la simplificación del intercambio de información entre todas las autoridades y agentes implicados en el ensayo clínico.

Además, las disposiciones de este real decreto pretenden promover la transparencia de los estudios clínicos con medicamentos y la disponibilidad de información completa y exacta sobre los mismos en beneficio de los pacientes, los profesionales sanitarios y los ciudadanos en general, afianzando la confianza de la sociedad en la investigación, y así favorecer su progreso.

Para ello, prevé el establecimiento de la aplicación informática Registro Español de ensayos clínicos (REec). Esta aplicación telemática «REec» permitirá el acceso del público a la información pública de los ensayos clínicos y estudios con medicamentos incluidos en ella.

La aplicación trabaja con los datos introducidos por el promotor para la solicitud de autorización o clasificación de ensayos clínicos o estudios posautorización con medicamentos que gestiona la AEMPS (así como aquella introducida de manera voluntaria para los estudios que no requieren autorización o clasificación por la AEMPS). El promotor es el responsable de la calidad de la información –de hecho, es la que se utiliza para la autorización del estudio- pero requerirá una validación y control de calidad por parte de la AEMPS.

Ello supone que, con una escasa inversión en términos de dedicación, ésta quedará compensada por el elevado impacto que tiene la publicación de todos estos datos en términos de beneficio para el sujeto que participa en los estudios, para médicos y profesionales sanitarios, promotores y financiadores.

2. Impacto económico y presupuestario

a) Impacto económico general

Por su propia naturaleza, el proyecto no va a tener impacto directo sobre el empleo, la productividad, la innovación, en relación con la economía europea o las PYMES. Sin embargo, del mantenimiento (o en su caso incremento) de la actividad investigadora en este campo que pudiera derivarse de la facilitación de la misma por la publicación del real decreto sí puede derivarse un efecto indirecto sobre el empleo y la actividad económica. Como se ha explicado en la introducción, la Unión Europea está revisando su legislación de ensayos clínicos ante una pérdida de competitividad con terceros países. Aunque la situación en España ha sido durante el mismo periodo de tiempo un mantenimiento del número de ensayos clínicos, existe todavía un camino de mejora que puede hacer que el volumen de ensayos clínicos en España aumente tanto en volumen total como en calidad (por ejemplo, incremento de los ensayos clínicos con nuevos medicamentos en fases más tempranas).

No se prevé un efecto económico directo sobre los precios de los servicios, puesto que las obligaciones económicas de los promotores a través del pago de tasas en materia de ensayos clínicos no se verán afectadas.

Por último, cabe mencionar el impacto positivo que tendrá la aplicación del real decreto en los consumidores puesto que aunque no aumente o disminuya la oferta de bienes o servicios a su disposición, si se contempla una mejora sustantiva en la calidad de los mismos al tener como objeto fundamental el reforzar la seguridad de los medicamentos y la posibilidad de acceder a tratamientos nuevos antes de estar disponibles en el mercado en el marco de un entorno controlado como es el del ensayo clínico.

b) Efectos en la competencia en el mercado

El proyecto no tiene impacto sobre la competencia en el mercado, ya que no se incluye ningún aspecto que implique que la realización de un determinado ensayo clínico concreto pueda suponer una distorsión de la competencia en el mercado, que suponga posibles restricciones al acceso de nuevas empresas, o que limite la libertad de los ya existentes para competir o sus incentivos para hacerlo.

c) Análisis de las cargas administrativas

Al respecto, la presente evaluación se va a realizar partiendo del dato inicial de que el número de solicitudes de autorización de ensayos clínicos recibidas en la AEMPS durante el año 2012 ha sido aproximadamente de 817. Asimismo, cabe señalar que, durante el año 2012 se recibieron aproximadamente 16.462 notificaciones en la AEMPS referentes a ensayos clínicos de las que, restadas las 817 correspondientes a

una solicitud inicial, y 4.009 correspondientes a modificaciones relevantes, nos arrojarían una cifra de unas 11.636 notificaciones anuales en relación con los ensayos clínicos.

Asimismo, para el examen de estas cargas administrativas debemos partir del hecho de que este real decreto deroga el Real Decreto 223/2004, de 6 de abril, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, del cual trae causa, por ello, la mayoría de las cargas administrativas reguladas ahora en éste no constituyen nuevas cargas para los interesados sino una mera transferencia de un texto a otro.

En consecuencia, se pasa a relacionar las cargas detectadas en este nuevo texto y que traen causa del texto anterior, así como a la identificación de los artículos concretos donde figuran éstas:

1. Obtención y documentación del consentimiento informado: artículo 3 de ambos textos.
2. Acreditación y renovación de dicha acreditación de los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (en adelante CEIm): anterior artículo 9 y nuevo artículo 11.
3. Requisitos sobre rendimiento de informes de los CEIm: artículo 13 en ambos textos.
4. Requisitos de los CEIm sobre conservación de documentos: anterior artículo 14 y nuevo artículo 15.
5. Presentación de la conformidad de la dirección del centro mediante la firma de contrato entre el promotor y el centro, así como los requisitos de éste: anterior, artículos 15 y 30, y nuevo, artículos 16.3. y 32. A su vez, la memoria económica a la que hace referencia el artículo 32.1 es el documento que actualmente se remite al CEIC en cumplimiento del artículo 30.1 del real decreto vigente.
6. Presentación de solicitud dictamen CEIm y autorización de la AEMPS, y notificaciones posteriores: anterior, artículos 16 para el CEIm y 20 para la AEMPS, nuevo artículo 17.1 para ambos.
7. Documentación que debe acompañar la solicitud: anterior artículo 16 y nuevo artículo 17.2.
8. Solicitud de calificación del producto como medicamento en fase de investigación clínica: anterior artículo 20.3 y nuevo artículo 24.6.
9. Solicitud de modificación en las condiciones autorizadas para un ensayo clínico: anterior artículo 25 y nuevo artículo 27.1.

10. Petición de suspensión o revocación a instancia de parte: anterior artículo 26 y nuevo artículo 28.
11. Notificación de desviaciones del protocolo: anterior, artículos 35.3 y 43, y nuevo artículo 29.
12. Presentación del informe final del ensayo clínico: anterior, artículo 27, y nuevo artículo 30.
13. Obligación de publicar por el promotor: anterior artículo 38 y nuevo artículo 40.
14. Archivo de la documentación del ensayo clínico por el promotor y el investigador: anterior artículo 39, así como las instrucciones dictadas por el entonces Ministerio de Sanidad y Consumo al respecto, y nuevo artículo 41.
15. Mantenimiento por el promotor de registros detallados de acontecimientos adversos: anterior artículo 43 y nuevo artículo 47.
16. Notificación de sospechas de reacciones adversas a la AEMPS, a las CC.AA. y a los CEIm: anterior, artículos 44,45 y 46, y nuevo, artículos 48, 49 y 50.
17. Informes periódicos de seguridad: anterior artículo 47 y nuevo artículo 51.

A su vez, cabe identificar otra carga que aunque figura en el nuevo texto de real decreto, ya aparecía igualmente regulada en otro texto normativo, por lo cual no puede ser considerada como una nueva carga. Se trata de la autorización para la fabricación e importación de medicamentos en investigación, cuya referencia se recoge en este texto y concretamente en el artículo 33.1, y que se encuentra regulada, como de hecho señala el mismo, en el Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación.

En consecuencia, en principio, únicamente cabría distinguir las siguientes cargas administrativas como nuevas cargas:

1. Habilitación de medios electrónicos por parte de los interesados para la recepción de este tipo de notificaciones, según se regula en el artículo 17.3.
2. Actualización de toda la información del estudio que se incluya en el Registro Español de estudios clínicos, según se regula en el artículo 45.

Y cuantificarlas, de acuerdo con la “Guía metodológica para la elaboración de la Memoria del Análisis de Impacto Normativo” de la siguiente forma:

1. *“Habilitación de medios electrónicos por parte de los interesados para la recepción de este tipo de notificaciones”*, considerada por esta parte como

“*Implantación de tramitación proactiva*” de acuerdo con la “*Tabla para la medición del coste agregado de la reducción*” de la citada Guía, y que supondría en todo caso una reducción de la carga administrativa con una cuantía de 100€ por solicitante, lo que multiplicado por las 817 solicitudes previstas daría un resultado de reducción de cargas administrativas de **81.700€**

3. “*Actualización de toda la información del estudio que se incluya en el Registro Español de estudios clínicos, según se regula en el artículo 45*” considerada por esta parte como “*Obligación de comunicar o publicar*” de acuerdo con la “*Tabla para la medición del coste directo de las cargas administrativas*” de la citada Guía, y que supondría en este caso un incremento de la carga administrativa con una cuantía de 100€ por actualización, aunque en este caso no podemos cuantificar globalmente por desconocer el número de actualizaciones que se podrán producir sobre los estudios clínicos inscritos.

Sin embargo, en el caso concreto de este proyecto de real decreto cabe señalar que uno de los aspectos más destacados del mismo, en relación con la reducción de las cargas administrativas, es la incorporación de las nuevas tecnologías, para reducir al mínimo las cargas administrativas, principalmente patente en la exigencia de las comunicaciones electrónicas con la AEMPS a la hora de presentar la solicitud inicial, y las notificaciones posteriores que incluyen las solicitudes relativas a modificaciones relevantes correspondientes a ensayos clínicos ya iniciados. En relación con estas reducciones podríamos cuantificarlas de la forma siguiente:

1. Presentación de solicitud, que pasaría de ser presencial a ser electrónica, de forma que la reducción sería:

$817 \text{ solicitudes} \times (80€ \text{ “presentar una solicitud presencial”} - 5€ \text{ “presentar una solicitud electrónica”}) = 61.275€$

2. Presentación de las notificaciones posteriores, que pasaría de 30€ por “*presentación de una comunicación presencialmente*” a 2€ por “*presentación de una comunicación electrónicamente*”, y que podríamos calcular multiplicando esta diferencia de 28€ por el número indicativo de notificaciones recibidas durante el año 2012, de 11.636, lo que resultaría una reducción de:

$11.636 \text{ notificaciones} \times (30€ \text{ “presentar una comunicación presencial”} - 2€ \text{ “presentar una comunicación electrónica”}) = 325.808€$

3. Presentación de modificaciones relevantes correspondientes a estudios clínicos ya iniciados, que pasaría de ser presencial a ser electrónica, de forma que la reducción sería:

$4.009 \text{ solicitudes de modificación} \times (80€ \text{ “presentar una solicitud presencial”} - 5€ \text{ “presentar una solicitud electrónica”}) = 300.675€$

Por ello, a la vista de las nuevas cargas administrativas cuantificadas, así como la reducción de cargas administrativas por la incorporación de medios electrónicos en la tramitación de estos procedimientos, el resultado final en materia de cargas administrativas tras la entrada en vigor de este proyecto, sería en todo caso positivo suponiendo una considerable reducción de cargas de la forma siguiente:

Reducción de cargas (81.700€ + 61.275€ + 325.808€ + 300.675€) = 769.458€

d) Repercusión económica del proyecto para los sectores afectados

Respecto a la repercusión que para el sector privado pueda producir la aprobación de este real decreto, se considera que la implementación de las nuevas tecnologías y la publicidad de los ensayos y estudios clínicos con medicamentos, conllevarán un notable beneficio y optimización de los recursos de las empresas cuya actividad se vea afectada por la presente disposición.

Hay que tener en cuenta que la «Plataforma Estratégica para el Desarrollo de la Industria Farmacéutica en España» que se enmarca en el eje de refuerzo de sectores estratégicos del Plan Integral de Política Industrial 2020, cuenta entre uno de sus objetivos impulsar la I+D+i biofarmacéutica que se concreta en iniciativas o actuaciones para aumentar la inversión en investigación farmacéutica, creando un clima positivo, eliminando barreras que dificultan su desarrollo y favoreciendo la colaboración público-privada. Los temas que se abordan en esta serie de iniciativas son aquellas orientadas a incrementar la realización de ensayos clínicos en España abordando en particular el acortamiento de tiempos y la organización y gestión de los mismos, así como fomentar la colaboración público-privada.

e) Impacto presupuestario

La entrada en vigor del proyecto, a priori, se prevé que conlleve el siguiente impacto inicial, según el tipo de actuaciones, y así:

1º. Desarrollo del Registro Español de Estudios clínicos

La aplicación de este real decreto conlleva el establecimiento de la aplicación informática Registro Español de ensayos clínicos (REec). Esta aplicación telemática «REec» permitirá el acceso del público a la información pública de los ensayos clínicos y estudios con medicamentos incluidos en ella.

La aplicación trabaja con los datos introducidos por el promotor para la solicitud de autorización o clasificación de ensayos clínicos o estudios posautorización con

medicamentos que gestiona la AEMPS (así como aquella introducida de manera voluntaria para los estudios que no requieren autorización o clasificación por la AEMPS). El promotor es el responsable de la calidad de la información –de hecho, es la que se utiliza para la autorización del estudio- pero requerirá una validación y control de calidad por parte de la AEMPS.

Ello supone que, con una escasa inversión en términos de dedicación, ésta quedará compensada por el elevado impacto que tiene la publicación de todos estos datos en términos de beneficio para el sujeto que participa en los estudios, para médicos y profesionales sanitarios, promotores y financiadores.

El número de autorizaciones anuales de ensayos clínicos por parte de la AEMPS es de aproximadamente 700 ensayos; el número de estudios posautorización clasificados por la AEMPS en 2010 ha sido de 521; y estimamos que unos 50 estudios adicionales serán introducidos de manera voluntaria en el registro cada año.

Para la implementación del procedimiento electrónico ha sido necesario un desarrollo propio del software necesario para ello. La herramienta informática que permite la publicación de los campos públicos del registro de ensayos clínicos, de los estudios posautorización y de los estudios que se incluyan voluntariamente se ha desarrollado en dos fases: (a) Fase I (Análisis y toma de requisitos, y Diseño) y (b) Fase II (Implementación y desarrollo, Pruebas y Puesta en producción). De acuerdo con los estándares de desarrollo de la AEMPS y del MSSSI, esta aplicaciones se realizará usando tecnologías multiplataforma Java, sobre una base de datos Oracle.

El desarrollo se llevará a cabo en la plataforma de desarrollo y pre-producción de la AEMPS y del MSSSI por lo que no se harán nuevas inversiones ni en hardware ni en software de base para el desarrollo del sistema. La puesta en producción del nuevo sistema se llevará a cabo también en las plataformas de producción de alta disponibilidad de que dispone el MSPSI, por lo que tampoco serán necesarias nuevas inversiones ni en hardware ni en software base para poner el REes en producción. El coste total del desarrollo del nuevo sistema será por tanto de 67.530 € + IVA, es decir, de 79.685 € IVA incluido.

Los recursos estimados para el mantenimiento anual del sistema, una vez puesto en producción son aproximadamente de 50 horas/año de Analista y 250 horas/año de Analista programador, lo que supone un coste total anual estimado del mantenimiento de alrededor de 10.500 € + IVA, es decir, de unos 12.400 € IVA incluido. Este coste se realizará con los recursos disponibles que realizan el actual mantenimiento de las aplicaciones con lo cual no existirá un aumento de coste por el mantenimiento del nuevo sistema integrado.

Los beneficios que ello reportará a los promotores de los ensayos y estudios clínicos y a los operadores económicos son una mayor agilidad a la hora de completar el reclutamiento de los pacientes que participan en los ensayos clínicos, un mejor tiempo de respuesta hasta la incorporación de los resultados relevantes a la práctica clínica habitual, mayor facilidad para compartir recursos entre investigaciones similares y, en definitiva, un mayor atractivo de España para la realización de este tipo de estudio con lo que ello comporta como motor competitivo en relación al resto de la UE y países del resto del mundo

Para la labor de validación, la AEMPS ha reforzado su área de ensayos clínicos con una persona contratada laboral en base a lo autorizado por el Ministerio de Hacienda y Administraciones Públicas dentro del programa de contrataciones laborales anuales autorizadas en base a la suficiencia económica y el soporte de actividades que conllevan el ingreso de tasas. Es importante recalcar que la realización de ensayos clínicos es una actividad que comporta el ingreso de una tasa y que la capacidad de la AEMPS como autoridad competente de competir en Europa (y el resto del mundo) por dicha tasa es críticamente dependiente de su capacidad para ofrecer una capacidad de gestión competitiva en el contexto internacional.

2º Desarrollo de un sistema de información único para ensayos clínicos

Actualmente existen dos aplicaciones informáticas que deberán converger en un único sistema de información, de una parte está la aplicación informática de gestión de ensayos clínicos de la AEMPS y de otra parte la aplicación informática de gestión de ensayos clínicos de los CEIm. Ambas aplicaciones están desarrolladas sobre una misma plataforma tecnológica, gestor documental Documentum, base de datos Oracle y servidor de aplicaciones J2EE. Esto facilitará la interoperabilidad entre las mismas y minimizará el coste de la interconexión.

Los requisitos de interoperabilidad identificados y que habrá que materializar son los siguientes:

- Las comunicaciones que se realicen entre el promotor, la AEMPS y los CEIm serán visibles por todas las partes.
- La información al promotor se ofrecerá de manera integrada y presentada por ensayo a través del portal único de ensayos clínicos de forma que para el promotor sea transparente que en la tramitación se utilizan dos aplicaciones informáticas.
- Los informes a la dirección e informes de explotación de ambos sistemas se realizará de forma integrada de forma que para los sea transparente para los gestores que subyacen dos aplicaciones informáticas.

Además se deberá desarrollar un nuevo módulo que permita el Intercambio de información sobre ensayos clínicos con los órganos competentes de las comunidades autónomas.

El coste estimado para implementar las funcionalidades expuestas asciende a 120.000€+ IVA.

El coste anual de mantenimiento del sistema integrado se realizará con los recursos disponibles que realizan el actual mantenimiento de las aplicaciones con lo cual no existirá un aumento de coste por el mantenimiento del nuevo sistema integrado.

3. Impacto por razón de género

Aunque el proyecto tiene una incidencia nula dado que no existen desigualdades de género 'per se', se considera que la publicidad de los estudios que se realizan con medicamentos, con indicación del género de los pacientes a los que están dirigidos, supondrá un efecto positivo sobre la disponibilidad, reclutamiento y ejecución de dichos estudios en poblaciones en las que, de forma habitual, se realizan menos ensayos clínicos como niños, ancianos y mujeres.

4. Otros impactos

La norma tiene un claro impacto sanitario.

En Madrid, a 17 de mayo de 2013

ANEXO I FICHA RESUMEN EJECUTIVO

Ministerio/Órgano Proponente	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad/Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	Fecha 17 de mayo de 2013
Título de la Norma	PROYECTO DE REAL DECRETO POR EL QUE SE REGULAN LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS, LOS COMITÉS DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS Y EL REGISTRO DE ESTUDIOS CLÍNICOS.	
Tipo de Memoria	Normal <input checked="" type="checkbox"/> Abreviada <input type="checkbox"/>	
OPORTUNIDAD DE LA PROPUESTA		
Situación que se regula	<p>Con el proyecto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se adaptan y simplifican los procedimientos de autorización de ensayos clínicos conforme a lo dispuesto por la Comisión europea en sus directrices de armonización para la Unión Europea en aquellos aspectos que chocaban en lo dispuesto en la legislación nacional, y se evitan detalles de procedimiento que dificulten la aplicación de futuras actualizaciones en la normativa europea, introduciendo una orientación adaptada al riesgo. • Se modifica el procedimiento de autorización de ensayos clínicos de forma que pueda obtenerse una posición común sobre cada ensayo clínico a partir de las evaluaciones llevadas a cabo por el Comité de Ética de la Investigación y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios facilitando así la coordinación con otras autoridades competentes europeas en el caso de los ensayos multiestado. Este cambio tiene en cuenta el debate de los últimos tres años sobre la modificación de la legislación europea plasmado en el Proyecto de Reglamento que actualmente se tramita en el Parlamento Europeo y en el Consejo. • Se establece un Sistema de información sobre ensayos clínicos que permite la entrada única. • Se establece el modelo de registro público de estudios clínicos con medicamentos en consonancia con el desarrollo de la Ley 29/2006, de 26 	

	<p>de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios teniendo en cuenta los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para este tipo de registros.</p> <ul style="list-style-type: none">• Se describe la información contenida en el Registro Español de estudios clínicos, los procedimientos para la publicación y los procedimientos de actualización de la información referida a los ya publicados.
Objetivos que se persiguen	<p>Simplificar la autorización de ensayos clínicos en España y adaptarlo de forma permanente a los cambios que se producen de manera continua en la Unión Europea, manteniendo los niveles de protección de los participantes en estas investigaciones y de garantía de los resultados obtenidos.</p> <p>Desarrollar la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, en lo que se refiere a la publicidad de los ensayos clínicos con medicamentos autorizados en España, extendiéndolos a los estudios con medicamentos que clasifica la AEMPS y a aquellos estudios que los promotores quisieran incluir voluntariamente.</p> <p>El objetivo final perseguido es la transparencia en el marco de la realización de estudios científicos con medicamentos en seres humanos como garantía para todos los involucrados en ellos. En este contexto, debe permitir, en primer lugar, que los ciudadanos puedan tomar decisiones relevantes para su salud con el máximo de información fidedigna. En segundo lugar, debe permitir que médicos y otros profesionales sanitarios puedan tener acceso a información relevante que pueda ser utilizada en el cuidado de sus pacientes y, por lo tanto, beneficiarlos. Garantizar una información pública de calidad puede mejorar los tiempos en los que se alcanzan resultados relevantes que puedan ser comunicados a la comunidad científica y la sociedad en su conjunto. En tercer lugar, debe servir para que los investigadores y promotores puedan identificar ensayos y estudios clínicos similares y compartir sus respectivas informaciones. En cuarto lugar, debe permitir a los financiadores identificar áreas de investigación innecesariamente duplicadas. Y por último, la transparencia debe convertirse en una garantía en la protección de los sujetos, en la calidad de los resultados y en el progreso de la investigación clínica con medicamentos.</p>
Principales alternativas consideradas	<p>Modificación del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero.</p>

CONTENIDO Y ANÁLISIS JURÍDICO	
Tipo de norma	Real Decreto
Estructura de la Norma	El Proyecto de Real Decreto consta de cincuenta y dos artículos distribuidos en doce capítulos, una disposición adicional única, seis disposiciones transitorias, una disposición derogatoria, cuatro disposiciones finales y tres anexos..
Informes recabados	Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia del MSSSI, Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, Agencia Española de Protección de Datos y Consejo de Consumidores y Usuarios, Subdirección General de Seguros y Política Legislativa del Ministerio de Economía y Competitividad, Ministerio de Defensa, Ministerio fiscal, Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio ambiente e Instituto de Salud Carlos III.
Trámite de audiencia	<p>Comunidades Autónomas y Ciudades de Ceuta y Melilla y los sectores afectados, a través de las siguientes entidades:</p> <ul style="list-style-type: none">• Asociación Nacional Empresarial de la Industria Farmacéutica (Farmaindustria)• GLAXO• GRIFOLS• Asociación para el Autocuidado de la Salud (ANEFP)• Asociación Española de Fabricantes de Especialidades y Sustancias Farmacéuticas Genéricas (AESEG)• Asociación Española de Compañías de Investigación Clínica (AECIC)• Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria (AEFI)• Asociación de Medicina de la Industria Farmacéutica Española (AMIFE)• Consejo de Consumidores y Usuarios• Consejo de Colegios Oficiales de Médicos• Consejo de Colegios Oficiales de Farmacéuticos• Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria• Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC)• Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas• Federación Española de enfermedades raras• FENIN• UNESPA Asociación Empresarial del seguro• Asociación nacional de miembros de Comités de Ética de la Investigación (ANCEI)

ANÁLISIS DE IMPACTOS		
ADECUACIÓN ORDEN DE COMPETENCIAS	AL	¿Cuál es el título competencial prevalente? Artículo 149.1.16ª de la Constitución Española
IMPACTO ECONÓMICO PRESUPUESTARIO	Y	Efectos sobre la economía en general La norma puede facilitar y hacer más atractiva la realización de ensayos clínicos en España, lo cual supone un motor económico para el sector farmacéutico (como se recoge en la «Plataforma Estratégica para el Desarrollo de la Industria Farmacéutica en España» establecida por Farmaindustria y los Ministerios de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y de Economía y Competitividad)
		En relación con la competencia <input checked="" type="checkbox"/> La norma no tiene efectos significativos sobre la competencia. <input type="checkbox"/> La norma tiene efectos positivos sobre la competencia. <input type="checkbox"/> La norma tiene efectos negativos sobre la competencia.

	Desde el punto de vista de las cargas administrativas	<input checked="" type="checkbox"/> Supone una reducción de cargas administrativas Cuantificación estimada 769.458€ <input type="checkbox"/> Incorpora nuevas cargas administrativas <input type="checkbox"/> No afecta a las cargas administrativas
	Desde el punto de vista de los presupuestos, la norma <input type="checkbox"/> Afecta a los presupuestos de la Administración del Estado <input type="checkbox"/> Afecta a los presupuestos de otras Administraciones Territoriales	<input type="checkbox"/> Implica un gasto <input type="checkbox"/> Implica un ingreso <input checked="" type="checkbox"/> No implica ingreso o gasto
IMPACTO DE GÉNERO	La norma tiene un impacto de género	Negativo <input type="checkbox"/> Nulo <input type="checkbox"/> Positivo <input checked="" type="checkbox"/>
OTROS IMPACTOS CONSIDERADOS		
OTRAS CONSIDERACIONES		