



LEGISLACIÓN CONSOLIDADA

Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Ministerio de Sanidad y Consumo
«BOE» núm. 33, de 7 de febrero de 2004
Referencia: BOE-A-2004-2316

ÍNDICE

<i>Preámbulo</i>	4
CAPÍTULO I. Disposiciones generales.	5
Artículo 1. Ámbito de aplicación..	5
Artículo 2. Definiciones.	5
CAPÍTULO II. Protección de los sujetos del ensayo	7
Artículo 3. Postulados éticos..	7
Artículo 4. De los ensayos clínicos con menores.	8
Artículo 5. De los ensayos clínicos con adultos incapacitados..	9
Artículo 6. De los ensayos clínicos sin beneficio directo para la salud de los sujetos.	9
Artículo 7. Del consentimiento informado..	9
Artículo 8. Del seguro u otra garantía financiera de los sujetos del ensayo..	11
CAPÍTULO III. De los Comités Éticos de Investigación Clínica.	12
Artículo 9. Del Centro Coordinador de los Comités Éticos de Investigación Clínica.	12
Artículo 10. Funciones de los Comités Éticos de Investigación Clínica.	12
Artículo 11. Acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica.	12
Artículo 12. Composición de los Comités Éticos de Investigación Clínica..	13
Artículo 13. Requisitos mínimos respecto a los medios e infraestructura de los Comités Éticos de Investigación Clínica.	13
Artículo 14. Normas generales de funcionamiento de los Comités Éticos de Investigación Clínica.	13

CAPÍTULO IV. De la intervención sobre los ensayos clínicos con medicamentos.	14
Sección 1.ª Disposiciones comunes.	14
Artículo 15. Requisitos para la realización de ensayos clínicos.	14
Sección 2.ª Del dictamen de los Comités Éticos de Investigación Clínica	14
Artículo 16. Iniciación del procedimiento.	14
Artículo 17. Criterios de evaluación para la emisión del dictamen.	15
Artículo 18. Procedimiento para la emisión del dictamen en ensayos unicéntricos.	15
Artículo 19. Dictamen único en ensayos clínicos multicéntricos.	15
Sección 3.ª De la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.	16
Artículo 20. Iniciación del procedimiento.	16
Artículo 21. Validación de la solicitud.	17
Artículo 22. Procedimiento ordinario.	17
Artículo 23. Procedimientos especiales.	17
Artículo 24. Productos en fase de investigación clínica.	18
Artículo 25. Modificación de las condiciones de autorización de ensayos clínicos.	18
Artículo 26. Suspensión y revocación de la autorización del ensayo clínico.	19
Artículo 27. Informe final del ensayo clínico.	20
CAPÍTULO V. Del uso compasivo.	20
Artículo 28.	20
Artículo 29.	20
CAPÍTULO VI. Aspectos económicos	20
Artículo 30. Aspectos económicos del ensayo clínico.	20
CAPÍTULO VII. Medicamentos en investigación.	21
Artículo 31. Fabricación.	21
Artículo 32. Importación.	21
Artículo 33. Etiquetado.	21
CAPÍTULO VIII. Normas de buena práctica clínica	21
Artículo 34. Normas de buena práctica clínica.	21
Artículo 35. Promotor.	22
Artículo 36. Monitor.	22
Artículo 37. Investigador.	23

BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO
LEGISLACIÓN CONSOLIDADA

Artículo 38. Publicaciones.	23
Artículo 39. Archivo de la documentación del ensayo clínico.	24
CAPÍTULO IX. Verificación del cumplimiento de las normas de buena práctica clínica.	24
Artículo 40. Inspecciones.	24
CAPÍTULO X. Comunicaciones	24
Artículo 41. Bases de datos.	24
CAPÍTULO XI. De la vigilancia de la seguridad de los medicamentos en investigación	25
Artículo 42. Obligaciones de los investigadores en el registro y comunicación de acontecimientos adversos.	25
Artículo 43. Obligaciones del promotor en el registro, evaluación y comunicación de acontecimientos adversos.	25
Artículo 44. Notificación expeditiva de casos individuales de sospecha de reacción adversa a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.	25
Artículo 45. Notificación expeditiva de casos individuales de sospecha de reacción adversa a los órganos competentes de las comunidades autónomas.	26
Artículo 46. Notificación expeditiva de casos individuales de sospecha de reacción adversa a los Comités Éticos de Investigación Clínica.	26
Artículo 47. Informes periódicos de seguridad.	27
CAPÍTULO XII. Infracciones	27
Artículo 48. Infracciones administrativas en materia de ensayos clínicos.	27
<i>Disposiciones adicionales.</i>	27
Disposición adicional única. Ensayos clínicos con productos sanitarios.	27
<i>Disposiciones transitorias.</i>	27
Disposición transitoria primera. Régimen transitorio.	27
Disposición transitoria segunda. Aplicación de este real decreto al ámbito de los servicios sanitarios de las Fuerzas Armadas.	27
<i>Disposiciones derogatorias.</i>	28
Disposición derogatoria única. Derogación normativa.	28
<i>Disposiciones finales.</i>	28
Disposición final primera. Título habilitante.	28
Disposición final segunda. Facultad de desarrollo.	28
Disposición final tercera. Entrada en vigor.	28

TEXTO CONSOLIDADO
Última modificación: 24 de diciembre de 2015

Norma derogada, con efectos de 13 de enero de 2016, por la disposición derogatoria única del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre. [Ref. BOE-A-2015-14082](#).

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

La Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, ha venido a armonizar las legislaciones de los Estados miembros de la Unión Europea sobre ensayos clínicos con medicamentos en seres humanos, lo que ha hecho necesario la modificación de la legislación española vigente en esta materia. En este sentido, el artículo 125 de la Ley 53/2002, de 30 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y del orden social, ha introducido diversas modificaciones en el título III de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, con la finalidad de eliminar las discrepancias de la citada norma con la Directiva 2001/20/CE, dotando así de la necesaria cobertura legal a este reglamento. Asimismo, se ha tenido en cuenta en la elaboración 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.

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

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

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

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

Especial mención merece la obligación de aplicar las normas de buena práctica clínica a la planificación, realización, registro y comunicación de todos los ensayos clínicos que se realicen en España, como conjunto de requisitos éticos y científicos de calidad reconocidos a

escala internacional y como garantía de la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo, así como la fiabilidad de sus resultados.

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

Por último, complementan este real decreto las normas de buena práctica clínica y las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España, o en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que se publicarán por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Este real decreto mediante el que se incorpora al ordenamiento jurídico interno la Directiva 2001/20/CE desarrolla el título III de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y se dicta al amparo de lo dispuesto en el artículo 149.1.16.^a de la Constitución Española, en concordancia con el artículo 2.1 de la citada ley.

En la elaboración de este real decreto han sido oídas las comunidades autónomas y los sectores afectados.

En su virtud, a propuesta de la Ministra de Sanidad y Consumo, con la aprobación previa de la Ministra de Administraciones Públicas, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 6 de febrero de 2004,

DISPONGO :

CAPÍTULO I

Disposiciones generales

Artículo 1. *Ámbito de aplicación.*

1. Este real decreto se aplicará a los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano que se realicen en España.

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 sobre uso compasivo en el artículo 28.

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.

2. Se excluyen del ámbito de aplicación de este real decreto los estudios observacionales, definidos en el artículo 2.c), que se registrarán por su normativa específica.

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

Artículo 2. *Definiciones.*

A los efectos de lo dispuesto en este real decreto, se aplicarán las siguientes definiciones:

a) Ensayo clínico: toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.

A estos efectos, se aplicará la definición de medicamento en investigación prevista en el párrafo d).

b) 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.

c) Estudio observacional: estudio en el que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones normales de la práctica clínica (aquellas establecidas en la autorización de comercialización). 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.

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

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

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

g) Organización de investigación por contrato (CRO): persona física o jurídica contratada por el promotor para realizar funciones o deberes del promotor en relación con el ensayo clínico.

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

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

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

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

l) Sujeto del ensayo: individuo que participa en un ensayo clínico, bien recibiendo el medicamento en investigación, bien como control.

m) Consentimiento informado: decisión, que debe figurar por escrito y estar fechada y firmada, de participar en un ensayo clínico adoptada voluntariamente por una persona capaz de dar su consentimiento tras haber sido debidamente informada y documentada acerca de su naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos.

En el supuesto de que el sujeto tenga un impedimento para escribir, el consentimiento podrá otorgarse de forma oral en presencia de al menos un testigo.

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.

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

n) Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC): organismo independiente, constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, encargado de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un ensayo y de ofrecer garantía pública al respecto, mediante un dictamen sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad de los investigadores y la adecuación de las instalaciones, así como los métodos y los documentos que vayan a utilizarse para informar a los sujetos del ensayo con el fin de

obtener su consentimiento informado. En el caso de ensayos clínicos multicéntricos, el Comité Ético de Investigación Clínica encargado de emitir el dictamen se denomina Comité Ético de Investigación Clínica de Referencia.

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

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

p) Reacción adversa: toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada.

q) Acontecimiento adverso grave o reacción adversa grave: cualquier acontecimiento adverso o reacción adversa que, a cualquier dosis, produzca la muerte, amenace la vida del sujeto, haga necesaria la hospitalización o la prolongación de ésta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o dé lugar a una anomalía o malformación congénita. 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.

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

CAPÍTULO II

Protección de los sujetos del ensayo

Artículo 3. Postulados éticos.

1. Sólo se podrá iniciar un ensayo clínico cuando el Comité Ético de Investigación Clínica que corresponda 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 ; asimismo, sólo podrá proseguir si se supervisa permanentemente el cumplimiento de este criterio.

2. Los ensayos clínicos se realizarán en condiciones de respeto a los derechos del sujeto y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos. En particular, 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 el artículo 7 de este real decreto.

3. 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 en 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.

4. 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.

5. El ensayo clínico debe estar diseñado para reducir al mínimo posible el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible en relación con la enfermedad y edad 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.

6. 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, de Protección de Datos de Carácter Personal, y constará expresamente en el consentimiento informado.

7. 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 cualificados.

8. 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.

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 en la forma prevista en la letra m) del artículo anterior.

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

Sin perjuicio de la aplicación de las disposiciones generales establecidas en el artículo anterior, solo se podrán realizar ensayos clínicos en menores de edad cuando se cumplan, además, las siguientes condiciones especiales:

a) Que los ensayos sean de interés específico para la población que se investiga, y solo cuando dicha investigación sea esencial para validar datos procedentes de ensayos clínicos efectuados en personas capaces de otorgar su consentimiento informado u obtenidos por otros medios de investigación. Además, la investigación deberá guardar relación directa con alguna enfermedad que padezca el menor o bien ser de naturaleza tal que solo pueda ser realizada en menores.

b) Que el bienestar del sujeto prevalezca siempre sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad, y existan datos que permitan prever que los beneficios esperados superan los riesgos o que el riesgo que conlleva el ensayo es mínimo.

c) Que la obtención del consentimiento informado se ajuste a lo especificado en el artículo. 7.3.

d) Que el protocolo sea aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica 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) Que se sigan las directrices científicas correspondientes de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos.

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

Sin perjuicio de la aplicación de las disposiciones generales establecidas en el artículo 3, solo 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) Que los ensayos sean de interés específico para la población que se investiga, y dicha investigación sea esencial para validar datos procedentes de ensayos clínicos efectuados en personas capaces de otorgar su consentimiento informado u obtenidos por otros medios de investigación. Además, la investigación deberá guardar relación directa con alguna enfermedad que padezca el adulto incapaz, y que ésta le debilite o ponga en peligro su vida.

b) Que el bienestar del sujeto prevalezca sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad, y existan datos que permitan prever que reporta algún beneficio al paciente que prevalezca sobre los riesgos o no produzca ningún riesgo.

c) Que el consentimiento informado se ajuste a lo especificado en el artículo 7.3. En todo caso, los sujetos no deben haberse negado a dar su consentimiento informado con anterioridad al comienzo de su incapacidad.

d) Que el protocolo sea aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica 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.

Artículo 6. *De los 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 4 y 5, el Comité Ético de Investigación Clínica 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 el artículo 7.

3. En mujeres gestantes o en período de lactancia, sólo se podrán realizar ensayos clínicos sin beneficio potencial directo para ellas cuando el Comité Ético de Investigación Clínica concluya que no suponen ningún riesgo previsible para su salud ni para la del feto o niño, y que se obtendrán conocimientos útiles y relevantes sobre el embarazo o la lactancia.

Artículo 7. *Del consentimiento informado.*

1. La obtención del consentimiento informado debe tener en cuenta los aspectos indicados en las recomendaciones europeas al respecto y que se recogen en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, en las directrices de la Unión Europea.

2. El sujeto del ensayo deberá otorgar su consentimiento después de haber entendido, mediante una entrevista previa con el investigador o un miembro del equipo de investigación, los objetivos del ensayo, sus riesgos e inconvenientes, así como las condiciones en las que se llevará a cabo, y después de haber sido informado de su derecho a retirarse del ensayo en cualquier momento sin que ello le ocasione perjuicio alguno.

El consentimiento se documentará mediante una hoja de información para el sujeto y el documento de consentimiento. La hoja de información contendrá únicamente información relevante, expresada en términos claros y comprensibles para los sujetos, y estará redactada en la lengua propia del sujeto.

3. Cuando el sujeto del ensayo no sea una persona capaz para dar su consentimiento o no esté en condiciones de hacerlo, la decisión deberá adoptarse, teniendo en cuenta lo indicado en este artículo.

a) Si el sujeto del ensayo es menor de edad:

1.º Se obtendrá el consentimiento informado previo de los padres o del representante legal del menor ; el consentimiento deberá reflejar la presunta voluntad del menor y podrá retirarse en cualquier momento sin perjuicio alguno para él. Cuando el menor tenga 12 o más años, deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo.

2.º El menor recibirá, de personal que cuente con experiencia en el trato con menores, una información sobre el ensayo, los riesgos y los beneficios adecuada a su capacidad de entendimiento.

3.º 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.

4.º El promotor pondrá en conocimiento del Ministerio Fiscal las autorizaciones de los ensayos clínicos cuya población incluya a menores.

b) Si el sujeto es un adulto sin capacidad para otorgar su consentimiento informado:

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

2.º 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 deberá tener en cuenta la voluntad de la persona incapaz de retirarse del ensayo.

4. 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 previo en los siguientes casos:

a) Si existe un riesgo inmediato grave para la integridad física o psíquica del sujeto, se carece de una alternativa terapéutica apropiada en la práctica clínica y no es posible obtener su consentimiento o el de su representante legal. En este caso, siempre que las circunstancias lo permitan, se consultará previamente a las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho.

b) Si el sujeto no es capaz para tomar decisiones debido a su estado físico o psíquico y carece de representante legal. En este caso, el consentimiento lo prestarán las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho.

En ambos casos, esta eventualidad y la forma en que se procederá debe hallarse prevista en la documentación del ensayo aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica, y el sujeto o su representante legal será informado en cuanto sea posible y deberá otorgar su consentimiento para continuar en el ensayo si procediera.

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

Artículo 8. *Del seguro u otra garantía financiera de los sujetos del ensayo.*

1. Sólo podrá realizarse un ensayo clínico con medicamentos en investigación si, previamente, se ha concertado un seguro u otra garantía financiera que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo puedan resultar para la persona en que hubiera de realizarse, salvo que el ensayo se refiera únicamente a medicamentos autorizados en España, su utilización en el ensayo se ajuste a las condiciones de uso autorizadas y el Comité Ético de Investigación Clínica considere que las intervenciones a las que serán sometidos los sujetos por su participación en el ensayo suponen un riesgo equivalente o inferior al que correspondería a su atención en la práctica clínica habitual.

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

3. En el supuesto previsto al final del apartado 1 de este artículo, 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 Comité Ético de Investigación Clínica 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.

4. 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 la terminación del tratamiento se han producido como consecuencia del ensayo. Sin embargo, una vez concluido el año, el sujeto del ensayo está obligado a probar el nexo entre el ensayo y el daño producido.

5. 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 propias de la medicación prescrita para dicha patología, así como la evolución propia de su enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento.

6. 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 y Consumo para revisar los límites anteriormente establecidos.

7. 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.

CAPÍTULO III

De los Comités Éticos de Investigación Clínica

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

1. Con el objeto de facilitar el dictamen único se creará el Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica. Dicha organización se constituye como la unidad técnica operativa que tiene como objetivo facilitar que los Comités Éticos de Investigación Clínica acreditados por las comunidades autónomas puedan compartir estándares de calidad y criterios de evaluación adecuados y homogéneos y favorecer la agilidad en el proceso de obtención del dictamen único.

2. El Centro coordinador de comités éticos de investigación clínica se adscribe al Ministerio de Sanidad y Consumo, a través de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

3. El Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica colaborará con las autoridades competentes de las comunidades autónomas y rendirá cuentas de su actividad en el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

4. El Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica desarrollará las siguientes actividades:

- a) Facilitar el dictamen único en los ensayos multicéntricos.
- b) Coordinar con las comunidades autónomas el desarrollo de un sistema informático de comunicación entre Comités Éticos de Investigación Clínica.
- c) Gestionar la base de datos de ensayos clínicos de la red nacional de Comités Éticos de Investigación Clínica.
- d) Promover criterios de evaluación comunes en los Comités Éticos de Investigación Clínica.
- e) Promover la formación de los miembros de los Comités Éticos de Investigación Clínica.
- f) Promover foros de debate entre Comités Éticos de Investigación Clínica.
- g) Actuar como punto de contacto para proporcionar información sobre el funcionamiento de la red nacional de Comités Éticos de Investigación Clínica.
- h) Proporcionar asesoramiento a los Comités Éticos de Investigación Clínica en cuestiones de procedimiento.
- i) Elaborar la memoria anual de actividades.

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

Los Comités Éticos de Investigación Clínica desempeñarán las siguientes funciones:

- a) Evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales de los ensayos clínicos que les sean remitidos, de conformidad con lo establecido en la sección 2.^a del capítulo IV.
- b) Evaluar las modificaciones relevantes de los ensayos clínicos autorizados.
- c) Realizar un seguimiento del ensayo, desde su inicio hasta la recepción del informe final.

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

Los Comités Éticos de Investigación Clínica serán acreditados por la autoridad sanitaria competente en cada comunidad autónoma, quien determinará el ámbito geográfico e institucional de cada comité. Dicha acreditación deberá ser renovada periódicamente por dicha autoridad sanitaria según los procedimientos y plazos que ésta determine. Tanto la acreditación inicial como sus renovaciones deberán ser notificadas a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y al Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica.

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

1. El Comité Ético de Investigación Clínica deberá estar constituido por al menos nueve miembros, de manera que se asegure 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.

2. Entre los miembros del citado comité figurarán médicos, uno de los cuales será farmacólogo clínico ; un farmacéutico de hospital, y un Diplomado universitario en Enfermería.

Al menos un miembro 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.

Al menos dos miembros deben ser ajenos a las profesiones sanitarias, uno de los cuales deberá ser Licenciado en Derecho.

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

4. Tal como establece el artículo 4 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, la pertenencia a un Comité Ético de Investigación Clínica será incompatible con cualquier clase de intereses derivados de la fabricación y venta de medicamentos y productos sanitarios.

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

Las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas correspondientes asegurarán que cada Comité

Ético de Investigación Clínica acreditado cuente al menos con los siguientes medios:

a) Instalaciones específicas que permitan la realización de su trabajo, en condiciones que garanticen la confidencialidad. Deberán disponer de un espacio apropiado para la secretaría del comité, para la realización de las reuniones y para el manejo y archivo de documentos confidenciales.

b) Equipamiento informático con capacidad suficiente para manejar toda la información generada por el comité y disponibilidad de un sistema rápido de transmisión de información.

c) Personal administrativo y técnico que permita al comité poder ejercer de manera apropiada sus funciones.

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

1. Ni el Comité Ético de Investigación Clínica ni ninguno de sus miembros podrán percibir directa ni indirectamente remuneración alguna por parte del promotor del ensayo.

2. Los Comités Éticos de Investigación Clínica deberán elaborar y seguir para su funcionamiento unos procedimientos normalizados de trabajo que como mínimo se referirán a:

- a) La composición y requisitos que deben cumplir sus miembros.
- b) La periodicidad de las reuniones, que al menos deberá ser mensual.
- c) El procedimiento para convocar a sus miembros.
- d) Los aspectos administrativos, incluyendo la documentación que debe presentarse.
- e) Los casos en que se pueda realizar una revisión rápida de la documentación correspondiente a un ensayo clínico y el procedimiento que debe seguirse en estos casos.
- f) La evaluación inicial de los protocolos y sistema de seguimiento de los ensayos.
- g) Los mecanismos de toma 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 ensayos clínicos evaluados.

3. En los casos que exista Comisión de Investigación o Comité de Ética Asistencial, deberá formar parte del comité un miembro de cada una de ellas.

4. Cuando el Comité Ético de Investigación Clínica no reúna los conocimientos y experiencia necesarios para evaluar un determinado ensayo clínico recabará el asesoramiento de alguna persona experta no perteneciente al comité, que respetará el principio de confidencialidad. De esta manera:

a) Cuando el comité evalúe protocolos de investigación clínica con procedimientos quirúrgicos, técnicas diagnósticas o productos sanitarios, contará con el asesoramiento de al menos una persona experta en el procedimiento o tecnología que se vaya a evaluar.

b) Cuando el comité evalúe ensayos clínicos que se refieran a menores o a sujetos incapacitados, contará con el asesoramiento de al menos una persona con experiencia en el tratamiento de la población que se incluya en el ensayo.

5. El investigador principal o los colaboradores de un ensayo clínico no podrán participar en la evaluación, ni en el dictamen de su propio protocolo, aun cuando sean miembros del comité.

6. Cada reunión del comité quedará recogida en el acta correspondiente, en la que se detallarán como mínimo los miembros asistentes, que para cada estudio evaluado se han ponderado los aspectos contemplados en este real decreto y la decisión adoptada sobre cada ensayo.

CAPÍTULO IV

De la intervención sobre los ensayos clínicos con medicamentos

Sección 1.ª Disposiciones comunes

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

Para la realización de ensayos clínicos con medicamentos se precisará del previo dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente, de la conformidad de la dirección de cada uno de los centros donde el ensayo vaya a realizarse y de la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

Sección 2.ª Del dictamen de los Comités Éticos de Investigación Clínica

Artículo 16. *Iniciación del procedimiento.*

1. El promotor deberá solicitar por escrito el dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica, de acuerdo con las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

2. La solicitud deberá acompañarse de la siguiente documentación:

- a) El protocolo.
- b) El manual del investigador.
- c) Los documentos referentes al consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para el sujeto de ensayo.
- d) Los documentos sobre la idoneidad del investigador y sus colaboradores.
- e) Los documentos sobre la idoneidad de las instalaciones.
- f) Las cantidades y el modo en que los investigadores y sujetos puedan ser, en su caso, remunerados o indemnizados por su participación en el ensayo clínico, así como los elementos pertinentes de todo contrato previsto entre el promotor y el centro.
- g) Una copia de la póliza del seguro o del justificante de la garantía financiera del ensayo clínico o un certificado de ésta, cuando proceda.
- h) En los casos previstos en el artículo 8.3 de ausencia de seguro o de seguro con cobertura parcial, deberá acompañarse documento firmado de asunción de responsabilidad en caso de daños producidos como consecuencia del ensayo.
- i) Los procedimientos y material utilizado para el reclutamiento de los sujetos del ensayo.

j) El compromiso de los investigadores que está previsto que participen en el ensayo.

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

1. El Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente evaluará el protocolo, el manual del investigador y el resto de la documentación que acompañe a la solicitud y emitirá su dictamen tomando en consideración, en particular, las siguientes cuestiones:

- a) La pertinencia del ensayo clínico, teniendo en cuenta el conocimiento disponible.
- b) La pertinencia de su diseño para obtener conclusiones fundamentadas con el 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 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.
- e) La justificación del grupo control (ya sea placebo o un tratamiento activo).
- f) Las previsiones para el seguimiento del ensayo.
- g) La idoneidad del investigador y de sus colaboradores.
- h) La idoneidad de las instalaciones.
- i) La idoneidad de la información escrita para los sujetos del ensayo y el procedimiento de obtención del consentimiento informado, y la justificación de la investigación en personas incapaces de dar su consentimiento informado.
- j) El seguro o la garantía financiera previstos para el ensayo.
- k) Las cantidades y, en su caso, previsiones de remuneración o compensación para los investigadores y sujetos del ensayo y los aspectos relevantes de cualquier acuerdo entre el promotor y el centro, que han de constar en el contrato previsto en el artículo 30.
- l) El plan previsto para el reclutamiento de los sujetos.

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

Artículo 18. *Procedimiento para la emisión del dictamen en ensayos unicéntricos.*

1. En el caso de los ensayos clínicos unicéntricos, la solicitud se presentará ante el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente. Éste, en el plazo de 10 días naturales, verificará que la solicitud reúne los requisitos previstos en el artículo 16 y, sin perjuicio de su subsanación cuando proceda, comunicará al promotor la admisión a trámite de la solicitud con indicación del calendario de evaluación o, en su caso, su inadmisión a trámite.

2. El Comité Ético de Investigación Clínica dispondrá de un plazo máximo de 60 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite de la solicitud, para comunicar su dictamen motivado al promotor y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

3. Durante el periodo establecido en el apartado anterior, el comité podrá solicitar una sola vez información complementaria al promotor; en tal caso se suspenderá el cómputo del plazo de evaluación hasta que se reciba la información solicitada.

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

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

Artículo 19. *Dictamen único en ensayos clínicos multicéntricos.*

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

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

2. El promotor presentará la solicitud de evaluación del ensayo ante el Comité Ético de Investigación Clínica que actuará como comité de referencia y que se responsabilizará de la emisión del dictamen único y al resto de los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados.

3. El Comité Ético de Investigación Clínica de referencia, en el plazo máximo de 10 días naturales, verificará que la solicitud reúne los requisitos previstos en el artículo 16 y, sin perjuicio de su subsanación cuando proceda, comunicará al promotor y a los Comité Ético de Investigación Clínica implicados en el ensayo la admisión a trámite de la solicitud con indicación del calendario de evaluación o, en su caso, su inadmisión a trámite.

4. El Comité Ético de Investigación Clínica de referencia dispondrá de un plazo máximo de 60 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite al promotor para comunicar su dictamen motivado al promotor, a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y a los demás comités implicados en el ensayo.

Cada comité implicado remitirá con tiempo suficiente al comité de referencia un informe sobre los aspectos locales del ensayo, así como sobre cualquier otro aspecto del ensayo que considere relevante.

5. Durante el periodo establecido en el apartado anterior, el Comité Ético de Investigación Clínica de referencia podrá solicitar una sola vez información complementaria al promotor ; en tal caso se suspenderá el cómputo del plazo de evaluación hasta que se reciba la información solicitada. Dicha información se presentará también a los demás comités implicados.

6. Los informes de los demás comités implicados deberán ser tenidos en cuenta por el Comité Ético de Investigación Clínica de referencia para la emisión del dictamen único, que habrá de ser motivado, especialmente, en caso de discrepar de la opinión de otro comité sobre cualquier aspecto del ensayo, pero sólo vincularán al comité de referencia respecto a los aspectos locales.

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

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

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

Artículo 20. Iniciación del procedimiento.

1. La autorización del ensayo clínico deberá solicitarse mediante escrito del promotor dirigido al Director de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo con las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

2. La solicitud deberá acompañarse de la siguiente documentación:

- a) Protocolo del ensayo.
- b) Manual del investigador.
- c) Hoja de información para los sujetos del ensayo.
- d) Expediente del medicamento en investigación, cuando proceda.
- e) Acreditación del pago de la tasa prevista en el artículo 117.1, grupo V, epígrafe 5.2, de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

3. Además, será necesaria la calificación como producto en fase de investigación clínica para aquellos medicamentos en investigación que se definan en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Para la calificación del medicamento como producto en fase de investigación clínica, a los efectos previstos en el artículo 24, se deberá aportar la siguiente documentación:

- a) Formulario de solicitud.
- b) Expediente del medicamento en investigación.
- c) Acreditación del pago de la tasa prevista en el artículo 117.1, grupo V, epígrafe 5.1, de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

Artículo 21. *Validación de la solicitud.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en el plazo de 10 días naturales, verificará que la solicitud reúne los requisitos previstos en el artículo anterior, y notificará al solicitante la admisión a trámite de la solicitud con indicación del procedimiento aplicable, así como del plazo para la notificación de la resolución.

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

3. En el plazo de 10 días naturales, a contar desde la presentación de la documentación requerida, se notificará al solicitante la admisión a trámite de su solicitud en los términos previstos en el apartado 1 de este artículo o, en su caso, su inadmisión a trámite.

Artículo 22. *Procedimiento ordinario.*

1. La autorización se entenderá otorgada si en el plazo de 60 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite de la solicitud, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no comunica objeciones motivadas al solicitante siempre y cuando se haya notificado de forma previa a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica y la conformidad de la dirección de los centros participantes en el ensayo.

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

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

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

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

Artículo 23. *Procedimientos especiales.*

1. Sin perjuicio de lo previsto en el artículo anterior, no podrá iniciarse 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 apartado 1 del artículo anterior.
- b) Ensayos clínicos con medicamentos que requieren la calificación de producto en fase de investigación clínica.

c) Ensayos clínicos con medicamentos de terapia génica, terapia celular somática (incluidos los de terapia celular xenogénica), así como todos los medicamentos que contengan organismos 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 22, con las particularidades que se establecen en los apartados 3 y 4 siguientes.

Una vez transcurrido el plazo correspondiente sin que se notifique al interesado la resolución, se podrá entender desestimada la solicitud.

3. En los ensayos clínicos con medicamentos de terapia génica, terapia celular somática (excluidos los de terapia celular xenogénica), así como todos los medicamentos que contengan organismos modificados genéticamente, el plazo máximo para autorizar expresamente el ensayo clínico será de 90 días naturales. Dicho plazo se ampliará en 90 días naturales cuando resulte preceptivo recabar algún informe de acuerdo con la normativa vigente.

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.

Artículo 24. *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 20.3 conforme a las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

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

Artículo 25. *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 Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Sin perjuicio de lo anterior, si la modificación se refiere exclusivamente a documentos específicos que deben ser evaluados por el Comité Ético de Investigación Clínica, únicamente se requerirá el dictamen favorable de dicho comité 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, solamente se requerirá la autorización de ésta.

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 a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados en el ensayo de dichas circunstancias y de las medidas adoptadas.

2. Se consideran modificaciones relevantes aquellas que se detallen en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

3. La solicitud deberá presentarse por escrito, fechada y firmada por el promotor e investigador, ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y ante los Comités Éticos de Investigación Clínica correspondientes. La solicitud se adecuará a lo establecido en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

4. El dictamen previo se adoptará conforme al procedimiento establecido en los artículos 18 y 19. No obstante:

a) El Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente dispondrá de un plazo máximo de 35 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite de la solicitud, para comunicar su dictamen motivado al promotor, al Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica, a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y, en el caso de ensayos multicéntricos, a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados.

b) En los ensayos multicéntricos, el informe de los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados distintos del comité de referencia sólo resultará preceptivo cuando la modificación suponga la incorporación de nuevos centros o investigadores principales al ensayo, y sólo será vinculante en los aspectos locales del ensayo. Sólo será necesario el informe del comité ético correspondiente al centro o investigador que se incorpore.

5. La autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se adoptará conforme al procedimiento establecido en los artículos 21, 22 y 23. No obstante, la autorización se entenderá otorgada si en el plazo de 35 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite de la solicitud, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no comunica objeciones motivadas al solicitante.

6. En caso de modificaciones en ensayos clínicos con medicamentos de terapia génica, de terapia celular somática (incluidos los de terapia celular xenogénica), así como todos los medicamentos que contengan organismos modificados genéticamente, los plazos para su autorización podrán ser ampliados, notificando al promotor el nuevo plazo.

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

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

- a) Si se viola la ley.
- b) Si se alteran las condiciones de su autorización.
- c) Si no se cumplen los principios éticos recogidos en el artículo 60 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.
- d) Para proteger a los sujetos del ensayo.
- 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 a contar desde la notificación del inicio del procedimiento.

Una vez adoptada la resolución citada en el párrafo anterior, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios notificará la decisión adoptada, con expresa indicación de los motivos, a los Comités Éticos de Investigación Clínica participantes, a la Comisión Europea, a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, 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 Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente, 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.

Artículo 27. *Informe final del ensayo clínico.*

1. Una vez finalizada la realización del ensayo clínico, en el plazo de 90 días, el promotor notificará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y a los comités éticos implicados el final del ensayo.

2. En caso de terminación anticipada, en el plazo de 15 días el promotor remitirá a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados un informe que incluya los datos obtenidos hasta el momento de su conclusión anticipada, así como los motivos de ésta, y en su caso las medidas adoptadas en relación con los sujetos participantes en el ensayo.

3. En el plazo de un año desde el final del ensayo, el promotor remitirá a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados un resumen del informe final sobre los resultados del ensayo.

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.

5. En todos los casos se seguirán las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

CAPÍTULO V

Del uso compasivo

Artículo 28.

(Derogado)

Artículo 29.

(Derogado)

CAPÍTULO VI

Aspectos económicos

Artículo 30. *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. Esta documentación se pondrá a disposición del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.

2. Las Administraciones sanitarias competentes para cada servicio de salud establecerán los requisitos comunes y condiciones de financiación, así como el modelo de contrato de conformidad con los principios generales de coordinación que acuerde el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

3. En el contrato constará el presupuesto inicial del ensayo, 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.

CAPÍTULO VII

Medicamentos en investigación

Artículo 31. Fabricación.

1. La fabricación de medicamentos no autorizados en España para su utilización en el ámbito de un ensayo clínico únicamente podrá realizarse previa autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Esta autorización estará vigente durante el tiempo de realización del ensayo clínico en el que se utilicen.

2. El fabricante de un medicamento en investigación ha de estar autorizado para el ejercicio de su actividad de acuerdo con lo establecido en el Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad de su fabricación industrial.

3. En el caso de que alguna de las fases de la fabricación, como el acondicionamiento final, se realicen en un servicio de farmacia hospitalario, dicho servicio quedará excluido de la autorización contemplada en el apartado 2.

4. En todas las fases de la fabricación de un medicamento en investigación se han de seguir las normas de correcta fabricación de medicamentos en la Unión Europea, incluido su anexo 13, publicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Artículo 32. Importación.

1. La importación de medicamentos en investigación, para su utilización en el ámbito de un ensayo clínico, únicamente podrá realizarse previa autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2. El laboratorio farmacéutico importador garantizará que el medicamento ha sido elaborado por un fabricante debidamente autorizado en el país de origen y que cumple normas de correcta fabricación, al menos equivalentes a las establecidas por la Unión Europea, sin perjuicio de la responsabilidad del promotor establecida en el artículo 35.

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

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

Artículo 33. Etiquetado.

1. El etiquetado de los medicamentos en investigación deberá figurar, al menos, en castellano y adecuarse a lo establecido en el anexo 13 de las normas de correcta fabricación de medicamentos en la Unión Europea.

2. El etiquetado de los medicamentos en investigación deberá garantizar la protección del sujeto y la trazabilidad, permitir la identificación del producto y el ensayo, y facilitar el uso correcto del medicamento en investigación.

CAPÍTULO VIII

Normas de buena práctica clínica

Artículo 34. Normas de buena práctica clínica.

Todos los ensayos clínicos con medicamentos que se realicen en España deberán llevarse a cabo de acuerdo con las normas de buena práctica clínica publicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo, siempre que no se opongan a lo dispuesto en este real decreto.

Artículo 35. 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 Comité Ético de Investigación Clínica 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.

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 Comité Ético de Investigación Clínica y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, así como suministrarles la información y recabar las autorizaciones que procedan, sin perjuicio de la comunicación a las comunidades autónomas, en caso de modificación o violación del protocolo o interrupción del ensayo, y las razones para ello.

f) Suministrar 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.

Excepcionalmente, se podrán acordar con el centro otras vías de suministro.

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

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

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

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

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

l) 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.

Artículo 36. Monitor.

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.

Artículo 37. Investigador.

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

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 o inesperados al promotor.

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 Comité Ético de Investigación Clínica de la marcha del ensayo.

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

Artículo 38. Publicaciones.

1. El promotor está obligado a publicar los resultados, tanto positivos como negativos, de los ensayos clínicos autorizados en revistas científicas y con mención al Comité Ético de Investigación Clínica que aprobó el estudio.

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.

5. La publicidad de medicamentos en investigación queda terminantemente prohibida, tal como se establece en la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, el Real Decreto 1416/1994, de 25 de junio, por el que se regula la publicidad de los medicamentos, 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.

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

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

CAPÍTULO IX

Verificación del cumplimiento de las normas de buena práctica clínica

Artículo 40. *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. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informará a la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos de las inspecciones efectuadas y de sus resultados.

Asimismo, será responsable de la introducción de los datos relativos a inspecciones en la base de datos europea de ensayos clínicos EUDRACT, de acuerdo con lo especificado en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

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 y/o en las instalaciones del promotor.

4. Tras la inspección se elaborará un informe que se pondrá a disposición de los inspeccionados. También se podrá poner a disposición del Comité Ético de Investigación Clínica implicado, de las autoridades competentes en España y demás Estados miembros de la Unión Europea y de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos, 5. Corresponde a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recabar la colaboración de las autoridades competentes de otros Estados miembros de la Unión Europea y terceros Estados para la inspección del centro del ensayo, instalaciones del promotor o instalaciones del fabricante del medicamento en investigación establecido fuera del territorio nacional.

CAPÍTULO X

Comunicaciones

Artículo 41. *Bases de datos.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se responsabilizará de la inclusión en la base de datos europea de ensayos clínicos EUDRACT de los datos relativos a los ensayos clínicos que se lleven a cabo en el territorio nacional, de acuerdo con lo establecido en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se responsabilizará de mantener actualizada su base de datos de los ensayos clínicos autorizados que se lleven a cabo en el territorio nacional.

Las autoridades competentes de las comunidades autónomas tendrán acceso a los datos relativos a los ensayos que se realicen en su ámbito territorial.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios pondrá a disposición de los ciudadanos a través de su página web información referente al título del ensayo,

promotor, centros implicados, patología y población en estudio de los ensayos clínicos autorizados.

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

CAPÍTULO XI

De la vigilancia de la seguridad de los medicamentos en investigación

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

1. El investigador comunicará inmediatamente al promotor todos los acontecimientos adversos graves, salvo cuando se trate de los señalados en el protocolo o en el manual del investigador como acontecimientos que no requieran comunicación inmediata. La comunicación inicial irá seguida de comunicaciones escritas pormenorizadas. En las comunicaciones iniciales y en las de seguimiento se identificará a los sujetos del ensayo mediante un número de código específico para cada uno de ellos.

2. Los acontecimientos adversos y/o los resultados de laboratorio anómalos calificados en el protocolo como determinantes para las evaluaciones de seguridad se comunicarán al promotor con arreglo a los requisitos de comunicación y dentro de los periodos especificados en el protocolo.

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

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

1. El promotor mantendrá unos registros detallados de todos los acontecimientos adversos que le sean comunicados por los investigadores. Estos registros se presentarán a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios cuando ésta así lo solicite.

2. El promotor tiene la obligación de evaluar de forma continua la seguridad de los medicamentos en investigación utilizando toda la información a su alcance.

Asimismo, debe comunicar sin tardanza a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a los órganos competentes de las comunidades autónomas donde se realice el ensayo clínico y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados cualquier información importante que afecte a la seguridad del medicamento en investigación. Dicha comunicación se realizará según los criterios que se especifican en los artículos siguientes y de acuerdo con los procedimientos establecidos en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

3. La comunicación de información de seguridad del promotor a los investigadores seguirá lo especificado en las normas de buena práctica clínica.

Artículo 44. *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, tanto si ocurren en España como en otros Estados, y tanto si han ocurrido en el ensayo clínico autorizado como en otros ensayos clínicos o en un contexto de uso diferente, siempre que dichos medicamentos no se encuentren comercializados en España. Para los productos comercializados, incluyendo el medicamento utilizado como control o los medicamentos utilizados como concomitantes, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitirá unas directrices específicas que tendrán en cuenta los requerimientos de farmacovigilancia al objeto de evitar posibles duplicaciones en la notificación.

2. El plazo máximo de notificación será de 15 días naturales a partir del momento en que el promotor haya tenido conocimiento de la sospecha de reacción adversa.

Cuando la sospecha de reacción adversa grave e inesperada haya ocasionado la muerte del sujeto, o puesto en peligro su vida, el promotor informará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo máximo de siete días naturales a partir del momento en que el promotor tenga conocimiento del caso. Dicha información deberá ser completada, en lo posible, en los ocho días siguientes.

3. Cuando las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas ocurran en un ensayo clínico doble ciego, se deberá desvelar el código de tratamiento de ese paciente concreto a efectos de notificación. Siempre que sea posible, se mantendrá el carácter ciego para el investigador, y para las personas encargadas del análisis e interpretación de los resultados, así como de la elaboración de las conclusiones del estudio. En aquellos casos en que se considere que este sistema de notificación pueda interferir con la validez del estudio, podrá acordarse con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios un sistema de notificación específico.

4. Las sospechas de reacciones adversas atribuibles a placebo no estarán sujetas a este sistema de notificación individualizada.

5. Las notificaciones se realizarán preferiblemente utilizando el formato electrónico estándar europeo.

Cuando esto no sea posible, debido a un motivo justificado, se utilizará el formulario de notificación en papel para las notificaciones de sospechas de reacción adversa que ocurran en España. Para las notificaciones de sospechas de reacción adversa que ocurran fuera de España, podrá utilizarse un formulario estándar internacional. Las notificaciones que ocurran en España, con independencia del formato utilizado, tendrán que ser comunicadas en la lengua española oficial del Estado.

6. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá una red de proceso de datos para registrar todas las sospechas de reacciones adversas graves inesperadas de un medicamento en investigación de las cuales tenga conocimiento. Dicha red permitirá, además de la recepción de comunicaciones electrónicas, el acceso en tiempo real de las comunidades autónomas y la comunicación electrónica a la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos de las sospechas de reacciones adversas graves inesperadas que hayan ocurrido en España.

Artículo 45. *Notificación expeditiva de casos individuales de sospecha de reacción adversa a los órganos competentes de las comunidades autónomas.*

1. El promotor notificará a los órganos competentes de las comunidades autónomas en cuyo territorio se esté realizando el ensayo, de forma individual y en el plazo máximo de 15 días, todas las sospechas de reacciones adversas que sean a la vez graves e inesperadas asociadas al medicamento en investigación y que hayan ocurrido en pacientes seleccionados en sus respectivos ámbitos territoriales. Este plazo máximo será de siete días cuando se trate de sospechas de reacciones adversas que produzcan la muerte o amenacen la vida. Para los medicamentos comercializados, incluyendo el utilizado como control o los utilizados como concomitantes, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitirá unas directrices específicas que tendrán en cuenta los requerimientos de farmacovigilancia al objeto de evitar posibles duplicaciones en la notificación.

2. El promotor notificará cualquier otra información sobre reacciones adversas graves e inesperadas asociadas al medicamento en investigación cuando así lo dispongan las normativas específicas de las comunidades autónomas y, en cualquier caso, si la información supone un cambio importante en el perfil de seguridad del producto investigado.

3. Cuando el promotor realice la comunicación en formato electrónico no será precisa la notificación a las comunidades autónomas, dado que dicha información les será accesible en tiempo real a través de la red de proceso de datos.

Artículo 46. *Notificación expeditiva de casos individuales de sospecha de reacción adversa a los Comités Éticos de Investigación Clínica.*

1. El promotor notificará a los comités éticos implicados, de forma individual y en el plazo máximo de 15 días, todas las sospechas de reacciones adversas que sean a la vez graves e

inesperadas asociadas al medicamento en investigación y que hayan ocurrido en pacientes seleccionados en sus respectivos ámbitos. El plazo máximo será de siete días cuando se trate de sospechas de reacciones adversas que produzcan la muerte o amenacen la vida.

2. El promotor notificará cualquier otra información sobre reacciones adversas graves e inesperadas asociadas al medicamento de investigación cuando así lo dispongan los comités éticos implicados en el momento del dictamen favorable del estudio y, en cualquier caso, si la información supone un cambio importante en el perfil de seguridad del producto investigado. Los comités éticos implicados podrán establecer que esta información adicional le sea suministrada periódicamente de forma resumida. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en consonancia con las disposiciones europeas, publicará las correspondientes directrices para orientar a los promotores.

Artículo 47. Informes periódicos de seguridad.

1. Adicionalmente a la notificación expeditiva, los promotores de ensayos clínicos prepararán un informe periódico en el que se evalúe la seguridad del medicamento en investigación teniendo en cuenta toda la información disponible.

2. El informe periódico de seguridad se presentará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a los órganos competentes de las comunidades autónomas correspondientes y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados, anualmente hasta el final del ensayo y siempre que lo soliciten las autoridades sanitarias o los comités éticos implicados.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios determinará el formato del informe periódico de seguridad teniendo en cuenta la normativa europea al respecto. El informe periódico de seguridad no sustituirá a la solicitud de modificaciones a los documentos del ensayo, que seguirá su procedimiento específico.

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

5. El informe periódico de seguridad podrá ser una parte del informe anual y final correspondientes o bien ser preparado de forma independiente.

CAPÍTULO XII

Infracciones

Artículo 48. Infracciones administrativas en materia de ensayos clínicos.

Constituirán infracciones administrativas las previstas en el artículo 108 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y serán sancionadas de acuerdo con el artículo 109 de la misma ley.

Disposición adicional única. Ensayos clínicos con productos sanitarios.

Los ensayos clínicos con productos sanitarios se regirán por los principios recogidos en este real decreto en lo que les resulte de aplicación.

Disposición transitoria primera. Régimen transitorio.

Los procedimientos iniciados con anterioridad a la entrada en vigor de este real decreto se regirán por lo establecido en el Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.

Disposición transitoria segunda. Aplicación de este real decreto al ámbito de los servicios sanitarios de las Fuerzas Armadas.

En tanto no se desarrollen las previsiones contenidas en la disposición adicional segunda de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, en la aplicación de este

real decreto al ámbito de los servicios sanitarios de las Fuerzas Armadas se observarán las siguientes normas:

a) Corresponderá al Ministerio de Sanidad y Consumo la acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica.

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.

Disposición derogatoria única. *Derogación normativa.*

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

Disposición final primera. *Título habilitante.*

Este real decreto tiene carácter de legislación sobre productos farmacéuticos a los efectos previstos en el artículo 149.1.16.^ª de la Constitución Española, y se adopta en desarrollo del título III de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

Disposición final segunda. *Facultad de desarrollo.*

Se faculta al Ministro de Sanidad y Consumo para dictar las disposiciones necesarias para el desarrollo de este real decreto, conforme al avance de los conocimientos científicos y técnicos y de acuerdo con las orientaciones de la Unión Europea.

Asimismo, se faculta al Ministro de Sanidad y Consumo para la adopción de las normas de buena práctica clínica y las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España, de acuerdo con las directrices que adopte la Comisión Europea.

Disposición final tercera. *Entrada en vigor.*

El presente real decreto entrará en vigor el día 1 de mayo de 2004.

Dado en Madrid, a 6 de febrero de 2004.

JUAN CARLOS R.

La Ministra de Sanidad y Consumo,
ANA MARÍA PASTOR JULIÁN

Este texto consolidado no tiene valor jurídico.
Más información en info@boe.es