

Oficials d'arsenals de l'Armada.....	12
Escales d'organismes autònoms:	
Auxiliar tècnic d'organismes autònoms, especiali- tat sanitat i consum.....	4
Auxiliars d'investigació dels organismes públics d'investigació	26
<hr/>	
Total grup D.....	1.178
<hr/>	
Total personal funcionari.....	4.027

PERSONAL LABORAL

Totes les categories

Ministeri d'Economia.....	1
Ministeri d'Educació, Cultura i Esport	15
Ministeri de l'Interior	1
Ministeri de Treball i Afers Socials.....	6
Butlletí Oficial de l'Estat	4
Agència Estatal d'Administració Tributària.....	41
Consell d'Administració del Patrimoni Nacional...	45
Conveni únic.....	499
<hr/>	
Total personal laboral	612

Total Administració General de l'Estat..... 4.639

ENTITATS PÚBLIQUES EMPRESARIALS I ENS PÚBLICS

Aeroports Espanyols i Navegació Aèria (AENA)...	806
Centre per al Desenvolupament Tecnològic Indus- trial (CDTI)	18
Comissió del Mercat de les Telecomunicacions...	15
Comissió Nacional d'Energia	6
Comissió Nacional del Mercat de Valors	60
Consell Econòmic i Social.....	6
Consorci de Compensació d'Assegurances	8
Consorci de la Zona Especial Canària.....	3
Ens Gestor d'Infraestructures Ferroviàries (GIF) ..	30
Ens Públic Radiotelevisió Espanyola (RTVE), TVE, SA; RNE, SA.....	108
Entitat Pública Empresarial del Sòl (SEPES)	6
Fàbrica Nacional de Moneda i Timbre-Reial Casa de la Moneda	19
Institut Cervantes	12
Institut de Crèdit Oficial (ICO).....	15
Institut Espanyol de Comerç Exterior (ICEX).....	14
Institut per a la Diversificació i Estalvi de l'Energia (IDAE)	6
Ports de l'Estat i Autoritats Portuàries.....	156
Xarxa Nacional dels Ferrocarrils Espanyols (Renfe).....	60
Entitat Pública Empresarial Red.es	27
Societat de Salvament i Seguretat Marítima (SA- SEMAR).....	30
Societat Estatal de Participacions Industrials (SEPI)	6
<hr/>	
Total entitats públiques empresarials i ens públics ...	1.411
<hr/>	
Total general	6.050

MINISTERI DE SANITAT I CONSUM

2316 REIAL DECRET 223/2004, de 6 de febrer, pel qual es regulen els assajos clínics amb medicaments. («BOE» 33, de 7-2-2004.)

Els assajos clínics amb medicaments han estat objecte de regulació en el títol III de la Llei 25/1990, de 20 de desembre, del medicament, i el seu desplegament reglamentari en aquesta matèria mitjançant el Reial decret 561/1993, de 16 d'abril, pel qual s'estableixen els requisits per a la realització d'assajos clínics amb medicaments.

La Directiva 2001/20/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 4 d'abril de 2001, relativa a l'aproximació de les disposicions legals, reglamentàries i administratives dels estats membres sobre l'aplicació de bones pràctiques clíniques en la realització d'assajos clínics de medicaments d'ús humà, ha harmonitzat les legislacions dels estats membres de la Unió Europea sobre assajos clínics amb medicaments en éssers humans, la qual cosa ha fet necessari modificar la legislació espanyola vigent en aquesta matèria. En aquest sentit, l'article 125 de la Llei 53/2002, de 30 de desembre, de mesures fiscals, administratives i de l'ordre social, ha introduït diverses modificacions en el títol III de la Llei 25/1990, de 20 de desembre, del medicament, amb la finalitat d'eliminar les discrepàncies de l'esmentada norma amb la Directiva 2001/20/CE, per dotar així de la cobertura legal necessària aquest Reglament. Així mateix, en l'elaboració s'ha tingut en compte el que disposa la Llei 41/2002, de 14 de novembre, bàsica reguladora de l'autonomia del pacient i de drets i obligacions en matèria d'informació i documentació clínica.

Aquest Reial decret, per tant, incorpora en la seva totalitat a l'ordenament jurídic intern la Directiva 2001/20/CE, i substitueix l'actual Reial decret 561/1993, de 16 d'abril, pel qual s'estableixen els requisits per a la realització d'assajos clínics amb medicaments, de manera que es dota de nou desplegament reglamentari la Llei 25/1990, de 20 de desembre, del medicament, pel que fa a assajos clínics.

En aquest Reial decret s'han tingut en compte els principis bàsics per a la realització d'assajos clínics amb éssers humans fonamentats en la protecció dels drets humans i la dignitat de l'ésser humà respecte a l'aplicació de la biologia i la medicina, reflectits a la Declaració d'Hèlsinki i al Conveni d'Oviedo sobre els drets humans i la biomedicina, com també les normes per a la protecció adequada de les dades personals.

D'altra banda, s'habiliten nous procediments administratius per a l'autorització dels assajos clínics per part de l'Administració General de l'Estat, fet que suposa agilitar i simplificar els tràmits actualment existents, equipara les diferents reglamentacions en aquesta matèria dels estats membres de la Unió Europea i permet el reconeixement mutu entre les autoritats sanitàries dels estats esmentats respecte als resultats dels assajos clínics realitzats.

Quant a l'avaluació de l'assaig clínic, en l'àmbit que els concerneix, per part del Comitè Ètic de Recerca Clínica, a més d'establir terminis màxims per a aquesta avaluació es preveu l'exigència del dictamen únic. En

aquest sentit, en els assajos clínics multicèntrics, en els quals participin dos o més centres ubicats a Espanya, es designa un comitè de referència entre els diferents comitès ètics implicats per a l'emissió del dictamen únic, la qual cosa fa necessària la creació d'un organisme de coordinació denominat Centre Coordinador de Comitès Ètics de Recerca Clínica.

Mereix una menció especial l'obligació d'aplicar les normes de bona pràctica clínica a la planificació, la realització, el registre i la comunicació de tots els assajos clínics que es realitzin a Espanya, com a conjunt de requisits ètics i científics de qualitat reconeguts a escala internacional i com a garantia de la protecció dels drets, la seguretat i el benestar dels subjectes de l'assaig, així com la fiabilitat dels seus resultats.

La verificació de la conformitat amb les normes de bona pràctica clínica i la inspecció de les dades, la informació i els documents per comprovar que han estat produïts, registrats i comunicats correctament, així com el compliment de les normes de fabricació correcta en l'elaboració, la importació i l'etiquetatge dels medicaments en recerca, la vigilància de la seguretat d'aquests medicaments i les comunicacions entre les autoritats competents en la matèria, també han estat obtinguts i tinguts en compte com a requisits indispensables per justificar la participació d'éssers humans en els assajos clínics.

Finalment, complementen aquest Reial decret les normes de bona pràctica clínica i les instruccions per a la realització d'assajos clínics a Espanya, o si s'escau, les directrius de la Comissió Europea, que ha de publicar el Ministeri de Sanitat i Consum.

Aquest Reial decret, mitjançant el qual s'incorpora a l'ordenament jurídic intern la Directiva 2001/20/CE, desplega el títol III de la Llei 25/1990, de 20 de desembre, del medicament, i es dicta a l'empara del que disposa l'article 149.1.16a de la Constitució espanyola, en concordança amb l'article 2.1 de la Llei esmentada.

En l'elaboració d'aquest Reial decret han estat escoltades les comunitats autònomes i els sectors afectats.

En virtut d'això, a proposta de la ministra de Sanitat i Consum, amb l'aprovació prèvia de la ministra d'Administracions Públiques, d'acord amb el Consell d'Estat i amb la deliberació prèvia del Consell de Ministres en la reunió del dia 6 de febrer de 2004,

DISPOSO:

CAPÍTOL I

Disposicions generals

Article 1. Àmbit d'aplicació.

1. Aquest Reial decret s'aplica als assajos clínics amb medicaments d'ús humà que es realitzin a Espanya.

A aquests efectes, no té la consideració d'assaig clínic l'administració d'un medicament en recerca a un sol pacient, en l'àmbit de la pràctica mèdica habitual i amb l'únic propòsit d'aconseguir un benefici terapèutic per al pacient, que es regeix pel que disposa sobre ús compassiu l'article 28.

La pràctica mèdica i la llibertat professional de prescripció del metge no han d'emparar, en cap cas, la realització d'assajos clínics no autoritzats ni la utilització de remeis secrets o no declarats a l'autoritat sanitària.

2. S'exclouen de l'àmbit d'aplicació d'aquest Reial decret els estudis observacionals, definits a l'article 2.c), que es regeixen per la seva normativa específica.

3. Queden prohibits els assajos clínics amb medicaments de teràpia gènica que produeixin modificacions en la identitat gènica de la línia germinal del subjecte.

Article 2. Definicions.

Als efectes del que disposa aquest Reial decret, s'apliquen les definicions següents:

a) Assaig clínic: qualsevol recerca efectuada en éssers humans per determinar o confirmar els efectes clínics, farmacològics i/o altres efectes farmacodinàmics, i/o detectar les reaccions adverses, i/o estudiar l'absorció, la distribució, el metabolisme i l'excreció d'un o diversos medicaments en recerca a fi de determinar-ne la seguretat i/o l'eficàcia.

A aquests efectes, s'aplica la definició de medicament en recerca que preveu el paràgraf d).

b) Assaig clínic multicèntric: assaig clínic realitzat d'acord amb un protocol únic però en més d'un centre i, per tant, realitzat per més d'un investigador.

c) Estudi observacional: estudi en el qual els medicaments es prescriuen de la manera habitual, d'acord amb les condicions normals de la pràctica clínica (les establertes en l'autorització de comercialització). L'assignació d'un pacient a una estratègia terapèutica concreta no ha d'estar decidida per endavant per un protocol d'assaig, sinó que ha d'estar determinada per la pràctica habitual de la medicina, i la decisió de prescriure un medicament determinat ha d'estar clarament dissociada de la decisió d'incloure el pacient a l'estudi. No s'ha d'aplicar als pacients cap intervenció, ja sigui diagnòstica o de seguiment, que no sigui l'habitual de la pràctica clínica, i s'han de fer servir mètodes epidemiològics per analitzar les dades obtingudes.

d) Medicament en recerca: forma farmacèutica d'una substància activa o placebo que s'investiga o s'utilitza com a referència en un assaig clínic, inclosos els productes amb autorització de comercialització quan s'utilitzin o es combinin (en la formulació o en l'envàs) de forma diferent a l'autoritzada, o quan s'utilitzin per tractar una indicació no autoritzada, o per obtenir més informació sobre un ús autoritzat.

e) Promotor: individu, empresa, institució o organització responsable de l'inici, la gestió i/o el finançament d'un assaig clínic.

f) Monitor: professional capacitat amb la competència clínica necessària, elegit pel promotor, que s'encarrega del seguiment directe de la realització de l'assaig. Serveix de vincle entre el promotor i l'investigador principal, quan aquests no siguin la mateixa persona.

g) Organització de recerca per contracte (CRO): persona física o jurídica contractada pel promotor per dur a terme funcions o deures del promotor en relació amb l'assaig clínic.

h) Investigador: metge o persona que exerceix una professió reconeguda per dur a terme investigacions per raó de la seva formació científica i de la seva experiència en l'atenció sanitària requerida. L'investigador és responsable de la realització de l'assaig clínic en un centre. Si és un equip el que fa l'assaig en un centre, l'investigador és el responsable de l'equip i es pot denominar investigador principal.

i) Investigador coordinador: investigador responsable de la coordinació dels investigadors de tots els centres espanyols que participen en un assaig clínic multicèntric.

j) Manual de l'investigador: conjunt de dades clíniques i no clíniques sobre el medicament en recerca pertinent per a l'estudi d'aquest medicament en éssers humans.

k) Protocol: document on es descriuen els objectius, el disseny, la metodologia, les consideracions estadístiques i l'organització d'un assaig. El terme protocol es refereix al protocol original, a les seves successives versions i a les seves modificacions.

l) Subjecte de l'assaig: individu que participa en un assaig clínic, o bé rebent el medicament en recerca, o bé com a control.

m) Consentiment informat: decisió, que ha de figurar per escrit i ha d'estar datada i signada, de participar en un assaig clínic adoptada voluntàriament per una persona capaç de donar el seu consentiment després d'haver estat degudament informada i documentada sobre la seva naturalesa, importància, implicacions i riscos.

En el supòsit que el subjecte tingui un impediment per escriure, el consentiment es pot atorgar en casos excepcionals de forma oral en presència d'almenys un testimoni.

Quan el subjecte de l'assaig no sigui una persona capaç de donar el seu consentiment, la decisió l'ha d'adoptar el seu representant legal en els termes que preveu l'article 7.

n) Comitè Ètic de Recerca Clínica (CEIC): organisme independent, constituït per professionals sanitaris i membres no sanitaris, encarregat de vetllar per la protecció dels drets, la seguretat i el benestar dels subjectes que participin en un assaig i d'oferir garantia pública sobre això, mitjançant un dictamen sobre el protocol de l'assaig, la idoneïtat dels investigadors i l'adequació de les instal·lacions, així com els mètodes i els documents que s'han d'utilitzar per informar els subjectes de l'assaig a fi d'obtenir el seu consentiment informat. En el cas d'assajos clínics multicèntrics, el Comitè Ètic de Recerca Clínica encarregat d'emetre el dictamen es denomina Comitè Ètic de Recerca Clínica de Referència.

ñ) Inspecció: revisió oficial per una autoritat competent dels documents, les instal·lacions, els arxius, els sistemes de garantia de qualitat i qualssevol altres elements que l'autoritat competent consideri relacionats amb l'assaig clínic i que es puguin trobar al lloc de l'assaig, a les instal·lacions del promotor i/o de l'organització de recerca per contracte, o en qualsevol altre establiment que l'autoritat competent consideri oportú inspeccionar.

o) Esdeveniment advers: qualsevol incidència perjudicial per a la salut en un pacient o subjecte d'assaig clínic tractat amb un medicament, encara que no tingui necessàriament relació causal amb el tractament.

p) Reacció adversa: tota reacció nociva i no intencionada a un medicament en recerca, independentment de la dosi administrada.

q) Esdeveniment advers greu o reacció adversa greu: qualsevol esdeveniment advers o reacció adversa que, a qualsevol dosi, produeixi la mort, amenaci la vida del subjecte, faci necessària l'hospitalització o la prolongació d'aquesta, produeixi invalidesa o incapacitat permanent o important, o doni lloc a una anomalia o malformació congènita. Als efectes de la seva notificació, també s'han de tractar com a greus les sospites

d'esdeveniment advers o reacció adversa que es considerin importants des del punt de vista mèdic, encara que no compleixin els criteris anteriors.

r) Reacció adversa inesperada: reacció adversa la naturalesa o gravetat de la qual no es correspon amb la informació referent al producte (per exemple, el manual de l'investigador en el cas d'un medicament en recerca no autoritzat per a la seva comercialització, o la fitxa tècnica del producte en el cas d'un medicament autoritzat).

CAPÍTOL II

Protecció dels subjectes de l'assaig

Article 3. *Postulats ètics.*

1. Només es pot iniciar un assaig clínic quan el Comitè Ètic de Recerca Clínica que correspongui i l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris hagin considerat que els beneficis esperats per al subjecte de l'assaig i per a la societat justifiquen els riscos; així mateix, només pot prosseguir si se supervisa permanentment el compliment d'aquest criteri.

2. Els assajos clínics s'han de dur a terme en condicions de respecte als drets del subjecte i als postulats ètics que afecten la recerca biomèdica amb éssers humans. En particular, s'ha de salvaguardar la integritat física i mental del subjecte, així com la seva intimitat i la protecció de les seves dades, d'acord amb la Llei orgànica 15/1999, de 13 de desembre, de protecció de dades de caràcter personal. S'ha d'obtenir i documentar el consentiment informat de cada un dels subjectes de l'assaig, lliurement expressat, abans de la seva inclusió en l'assaig en els termes que preveu l'article 7 d'aquest Reial decret.

3. Només es poden dur a terme assajos clínics quan es compleixin tots els requisits següents:

a) Disposar de suficients dades científiques i, en particular, assajos farmacològics i toxicològics en animals, que garanteixin que els riscos que implica en la persona en la qual es realitza són admissibles.

b) Que l'estudi es basi en els coneixements disponibles, la informació buscada, presumiblement, suposi un avenç en el coneixement científic sobre l'ésser humà o per millorar el seu estat de salut i el seu disseny minimitzi els riscos per als subjectes que hi participen.

c) Que els riscos i inconvenients previsibles per als subjectes de l'assaig s'hagin ponderat respecte als beneficis previsibles per a cada subjecte de l'assaig i futurs pacients.

4. A fi de garantir una protecció òptima de la salut i els drets dels subjectes, no es poden dur a terme recerques obsoletes o repetitives.

5. L'assaig clínic ha d'estar dissenyat per reduir al mínim possible el dolor, la incomoditat, la por i qualsevol altre risc previsible en relació amb la malaltia i l'edat o el grau de desenvolupament del subjecte; tant el llinard de risc com el grau d'incomoditat han de ser definits de manera específica i monitoritzats durant l'assaig, especialment quan els subjectes de l'assaig siguin menors, adults incapaços o constitueixin una població especialment vulnerable a causa de la seva situació econòmica, mèdica o social.

6. El tractament, la comunicació i la cessió de les dades de caràcter personal dels subjectes participants en l'assaig s'han d'ajustar al que disposa la Llei orgànica

15/1999, de 13 de desembre, de protecció de dades de caràcter personal, i han de constar expressament en el consentiment informat.

7. L'atenció sanitària que es dispensi i les decisions mèdiques que s'adoptin sobre els subjectes són responsabilitat d'un metge o d'un odontòleg degudament qualificats.

8. Els subjectes participants en assajos clínics sense benefici potencial directe per al subjecte en recerca han de rebre del promotor la compensació pactada per les molèsties sofertes. La quantia de la compensació econòmica ha d'estar en relació amb les característiques de l'assaig, però en cap cas no pot ser tan elevada per induir un subjecte a participar per motius diferents de l'interès per l'avenç científic.

La contraprestació que s'hagi pactat per la participació voluntària en l'assaig s'ha de percebre en tot cas, si bé es redueix proporcionalment segons la participació del subjecte en l'experimentació, en el supòsit que decideixi revocar el seu consentiment i abandonar l'assaig.

En els casos extraordinaris de recerques sense benefici potencial directe per al subjecte en recerca en menors i incapaces, per evitar la possible explotació d'aquests subjectes, no es pot produir cap compensació econòmica per part del promotor, a excepció del reintegrament de les despeses extraordinàries i pèrdues de productivitat que derivin de la participació del subjecte en l'assaig.

9. Els subjectes que participin en assajos amb un possible benefici potencial directe per al subjecte de recerca o els seus representants legals poden rebre únicament del promotor el reintegrament de les despeses extraordinàries i pèrdues de productivitat que derivin de la seva participació en l'assaig.

10. Els subjectes de l'assaig han de disposar d'un punt on puguin obtenir més informació sobre l'assaig, que ha de constar al full d'informació per al subjecte.

Article 4. *Dels assajos clínics amb menors.*

Sense perjudici de l'aplicació de les disposicions generals que estableix l'article anterior, només es poden realitzar assajos clínics en menors d'edat quan es compleixin, a més, les condicions especials següents:

a) Que els assajos siguin d'interès específic per a la població que s'investiga, i només quan aquesta investigació sigui essencial per validar dades procedents d'assajos clínics efectuats en persones capaces d'atorgar el seu consentiment informat o obtinguts per altres mitjans de recerca. A més, la recerca ha de tenir relació directa amb alguna malaltia que pateixi el menor o bé ha de ser d'una naturalesa que només es pugui realitzar en menors.

b) Que el benestar del subjecte prevalgui sempre sobre els interessos de la ciència i de la societat, i hi hagi dades que permetin preveure que els beneficis esperats superen els riscos o que el risc que comporta l'assaig és mínim.

c) Que l'obtenció del consentiment informat s'ajusti al que especifica l'article 7.3.

d) Que el protocol sigui aprovat per un Comitè Ètic de Recerca Clínica que compti amb experts en pediatria o que hagi demanat assessorament sobre les qüestions clíniques, ètiques i psicosocials en l'àmbit de la pediatria.

e) Que se segueixin les directrius científiques corresponents de l'Agència Europea per a l'Avaluació de Medicaments.

Article 5. *Dels assajos clínics amb adults incapacitats.*

Sense perjudici de l'aplicació de les disposicions generals que estableix l'article 3, només es poden realitzar assajos clínics en adults que no estiguin en condicions de donar el seu consentiment informat i que no l'hagin donat abans de l'inici de la seva incapacitat quan es compleixin, a més, les condicions especials següents:

a) Que els assajos siguin d'interès específic per a la població que s'investiga, i aquesta investigació sigui essencial per validar dades procedents d'assajos clínics efectuats en persones capaces d'atorgar el seu consentiment informat o obtinguts per altres mitjans de recerca. A més, la recerca ha de tenir relació directa amb alguna malaltia que pateixi l'adult incapaç, i que aquesta el debiliti o posi en perill la seva vida.

b) Que el benestar del subjecte prevalgui sobre els interessos de la ciència i de la societat, i hi hagi dades que permetin preveure que reporta algun benefici al pacient que prevalgui sobre els riscos o no produeixi cap risc.

c) Que el consentiment informat s'ajusti al que especifica l'article 7.3. En tot cas, els subjectes no s'han d'haver negat a donar el seu consentiment informat abans de l'inici de la seva incapacitat.

d) Que el protocol sigui aprovat per un Comitè Ètic de Recerca Clínica que compti amb experts en la malaltia en qüestió o que hagi demanat assessorament d'aquest tipus d'experts sobre les qüestions clíniques, ètiques i psicosocials en l'àmbit de la malaltia i del grup de pacients afectat.

Article 6. *Dels assajos clínics sense benefici directe per a la salut dels subjectes.*

1. En els assajos clínics sense benefici potencial directe per a la salut dels subjectes participants, el risc que aquests subjectes assumeixin ha d'estar justificat per raó del benefici esperat per a la col·lectivitat.

2. En menors i en subjectes incapacitats es poden fer assajos sense benefici potencial directe per al subjecte únicament si, a més de tenir-se en compte el que disposen els articles 4 i 5, el Comitè Ètic de Recerca Clínica considera que es compleixen els requisits següents:

a) Que s'adopten les mesures necessàries per garantir que el risc sigui mínim.

b) Que les intervencions a què han de ser sotmesos els subjectes de l'assaig són equiparables a les que corresponen a la pràctica mèdica habitual en funció de la seva situació mèdica, psicològica o social.

c) Que de l'assaig es poden obtenir coneixements rellevants sobre la malaltia o situació objecte de recerca, d'importància vital per entendre-la, pal·liar-la o curar-la.

d) Que aquests coneixements no poden ser obtinguts d'una altra manera.

e) Que hi ha garanties sobre l'obtenció correcta del consentiment informat, d'acord amb el que preveu l'article 7.

3. En dones gestants o en període de lactància només es poden fer assajos clínics sense benefici potencial directe per a elles quan el Comitè Ètic de Recerca Clínica conclouï que no suposen cap risc previsible per a la seva salut ni per a la del fetus o el nen, i que s'obtidran coneixements útils i rellevants sobre l'embaràs o la lactància.

Article 7. *Del consentiment informat.*

1. L'obtenció del consentiment informat ha de tenir en compte els aspectes indicats a les recomanacions europees i que consten a les instruccions per a la realització d'assajos clínics a Espanya o, si s'escau, a les directrius de la Unió Europea.

2. El subjecte de l'assaig ha d'atorgar el seu consentiment després d'haver entès, mitjançant una entrevista prèvia amb l'investigador o un membre de l'equip d'investigació, els objectius de l'assaig, els seus riscos i inconvenients, així com les condicions en les quals es durà a terme, i després d'haver estat informat del seu dret a retirar-se de l'assaig en qualsevol moment sense que això li ocasioni cap perjudici.

El consentiment s'ha de documentar mitjançant un full d'informació per al subjecte i el document de consentiment. El full d'informació ha de contenir únicament informació rellevant, expressada en termes clars i comprensibles per als subjectes, i ha d'estar redactada en la llengua pròpia del subjecte.

3. Quan el subjecte de l'assaig no sigui una persona capaç per donar el seu consentiment o no estigui en condicions de fer-ho, la decisió s'ha d'adoptar tenint en compte el que indica aquest article.

a) Si el subjecte de l'assaig és menor d'edat:

1r S'ha d'obtenir el consentiment informat previ dels pares o del representant legal del menor; el consentiment ha de reflectir la presumpta voluntat del menor i es pot retirar en qualsevol moment sense cap perjudici per a ell. Quan el menor tingui 12 anys o més ha de prestar a més a més el seu consentiment per participar en l'assaig.

2n El menor ha de rebre, de personal que compti amb experiència en el tracte amb menors, una informació sobre l'assaig, els riscos i els beneficis adequada a la seva capacitat d'enteniment.

3r L'investigador ha d'acceptar el desig explícit del menor de negar-se a participar en l'assaig o de retirar-se en qualsevol moment, quan aquest sigui capaç de formar-se una opinió en funció de la informació rebuda.

4t El promotor ha de posar en coneixement del ministeri fiscal les autoritzacions dels assajos clínics a la població dels quals inclogui menors.

b) Si el subjecte és un adult sense capacitat per atorgar el seu consentiment informat:

1r S'ha d'obtenir el consentiment informat del seu representant legal, després d'haver estat informat sobre els possibles riscos, incomoditats i beneficis de l'assaig. El consentiment ha de reflectir la presumpta voluntat del subjecte i pot ser retirat en qualsevol moment sense perjudici per a aquest.

2n Quan les condicions del subjecte ho permetin, aquest ha de prestar a més a més el seu consentiment per participar en l'assaig, després d'haver rebut tota la informació pertinent adaptada al seu nivell d'enteniment. En aquest cas, l'investigador ha de tenir en compte la voluntat de la persona incapaç de retirar-se de l'assaig.

4. Quan l'assaig clínic tingui un interès específic per a la població en la qual es du a terme la recerca i ho justifiquin raons de necessitat en l'administració del medicament en recerca, es pot sotmetre un subjecte a un assaig clínic sense obtenir-ne el consentiment previ en els casos següents:

a) Si hi ha un risc immediat greu per a la integritat física o psíquica del subjecte, no es té una alternativa terapèutica apropiada a la pràctica clínica i no és possible obtenir el seu consentiment o el del seu representant legal. En aquest cas, sempre que les circumstàncies ho permetin, s'ha de consultar prèviament les persones que hi estiguin vinculades per raons familiars o de fet.

b) Si el subjecte no és capaç per prendre decisions a causa del seu estat físic o psíquic i no té representant legal. En aquest cas, el consentiment l'han de prestar les persones que hi estiguin vinculades per raons familiars o de fet.

En ambdós casos, aquesta eventualitat i la forma en la qual es procedeixi han d'estar previstes a la documentació de l'assaig aprovada pel Comitè Ètic de Recerca Clínica, i el subjecte o el seu representant legal ha de ser informat quan sigui possible i ha d'atorgar el seu consentiment per continuar en l'assaig si escau.

5. El subjecte participant en un assaig clínic, o el seu representant legal, poden revocar el seu consentiment en qualsevol moment, sense expressió de causa i sense que per això derivi per al subjecte participant cap responsabilitat ni perjudici.

Article 8. *De l'assegurança o una altra garantia financera dels subjectes de l'assaig.*

1. Només es pot fer un assaig clínic amb medicaments en recerca si, prèviament, s'ha concertat una assegurança o una altra garantia financera que cobreixi els danys i perjudicis que com a conseqüència de l'assaig puguin resultar per a la persona en qui s'hagi de realitzar, llevat que l'assaig es refereixi únicament a medicaments autoritzats a Espanya, la seva utilització en l'assaig s'ajusti a les condicions d'ús autoritzades i el Comitè Ètic de Recerca Clínica consideri que les intervencions a les quals han de ser sotmesos els subjectes per la seva participació en l'assaig suposen un risc equivalent o inferior al que correspondria a la seva atenció en la pràctica clínica habitual.

2. El promotor de l'assaig és el responsable de la contractació d'aquesta assegurança de responsabilitat o de la garantia financera i aquests han de cobrir les responsabilitats del promotor, de l'investigador principal i els seus col·laboradors, i de l'hospital o centre on es dugui a terme l'assaig clínic.

3. En el supòsit previst al final de l'apartat 1 d'aquest article, quan no es concerta assegurança o una altra garantia financera o, per qualsevol circumstància, l'assegurança o la garantia financera concertades no cobreixin enterament els danys, el promotor de l'assaig clínic, l'investigador principal i l'hospital o centre on es dugui a terme l'assaig són responsables solidàriament, sense necessitat que hi hagi culpa, del dany que sofreixi en la seva salut el subjecte sotmès a l'assaig clínic, així com dels perjudicis econòmics que en derivin, i els incumbeix la càrrega de la prova que no són conseqüència de l'assaig clínic o de les mesures terapèutiques o diagnòstiques que s'adoptin durant la seva realització. Ni l'autorització administrativa, ni el dictamen favorable del Comitè Ètic de Recerca Clínica eximeixen de responsabilitat el promotor de l'assaig clínic, l'investigador principal i els seus col·laboradors o l'hospital o centre on es dugui a terme l'assaig clínic en aquestes circumstàncies.

4. Llevat que hi hagi una prova en contra, es presumeix que els danys que afectin la salut del subjecte de l'assaig durant la seva realització i l'any següent a

l'acabament del tractament s'han produït com a conseqüència de l'assaig. Tanmateix, una vegada conclòs l'any, el subjecte de l'assaig està obligat a provar el nexa entre l'assaig i el dany produït.

5. Als efectes del règim de responsabilitat que preveu aquest article, han de ser objecte de rescabament totes les despeses derivades del menyscapte en la salut o estat físic del subjecte sotmès a l'assaig clínic, així com els perjudicis econòmics que derivin directament del menyscapte, sempre que aquest no sigui inherent a la patologia objecte d'estudi, o s'inclouï dins de les reaccions adverses pròpies de la medicació prescrita per a aquesta patologia, així com l'evolució pròpia de la seva malaltia com a conseqüència de la ineficàcia del tractament.

6. L'import mínim que en concepte de responsabilitat ha d'estar garantit és de 250.000 euros per subjecte sotmès a assaig clínic, com a indemnització a tant alçat. En cas que la indemnització es fixi com a renda anual constant o creixent, el límit de l'abast de l'assegurança o de la garantia financera ha de ser d'almenys 25.000 euros anuals per cada subjecte sotmès a l'assaig clínic, i es pot establir com a capital assegurat màxim o com a import màxim de la garantia financera un sublímit per assaig clínic i any de 2.500.000 euros.

S'autoritza el Ministeri de Sanitat i Consum per revisar els límits damunt establerts.

7. Quan el promotor i investigador principal siguin la mateixa persona i l'assaig clínic es dugui a terme en un centre sanitari dependent d'una Administració pública, aquesta pot adoptar les mesures que consideri oportunes per facilitar la garantia dels riscos específics derivats de l'assaig en els termes que assenyalen els apartats anteriors, per tal de fomentar la recerca.

CAPÍTOL III

Dels comitès ètics de recerca clínica

Article 9. *Del Centre Coordinador dels Comitès Ètics de Recerca Clínica.*

1. Per tal de facilitar el dictamen únic es crea el Centre Coordinador de Comitès Ètics de Recerca Clínica. Aquesta organització es constitueix com la unitat tècnica operativa que té com a objectiu facilitar que els comitès ètics de recerca clínica acreditats per les comunitats autònomes puguin compartir estàndards de qualitat i criteris d'avaluació adequats i homogenis i afavorir l'agilitat en el procés d'obtenció del dictamen únic.

2. El Centre Coordinador de Comitès Ètics de Recerca Clínica s'adscriu al Ministeri de Sanitat i Consum, a través de la Secretaria General de Sanitat.

3. El Centre Coordinador de Comitès Ètics de Recerca Clínica col·labora amb les autoritats competents de les comunitats autònomes i ret comptes de la seva activitat al Consell Interterritorial del Sistema Nacional de Salut.

4. El Centre Coordinador de Comitès Ètics de Recerca Clínica exerceix les activitats següents:

a) Facilitar el dictamen únic en els assajos multicèntrics.

b) Coordinar amb les comunitats autònomes el desenvolupament d'un sistema informàtic de comunicació entre comitès ètics de recerca clínica.

c) Gestionar la base de dades d'assajos clínics de la xarxa nacional de comitès ètics de recerca clínica.

d) Promoure criteris d'avaluació comuns en els comitès ètics de recerca clínica.

e) Promoure la formació dels membres dels comitès ètics de recerca clínica.

f) Promoure fòrums de debat entre comitès ètics de recerca clínica.

g) Actuar com a punt de contacte per proporcionar informació sobre el funcionament de la xarxa nacional de comitès ètics de recerca clínica.

h) Proporcionar assessorament als comitès ètics de recerca clínica en qüestions de procediment.

i) Elaborar la memòria anual d'activitats.

Article 10. *Funcions dels comitès ètics de recerca clínica.*

Els comitès ètics de recerca clínica exerceixen les funcions següents:

a) Avaluar els aspectes metodològics, ètics i legals dels assajos clínics que els siguin tramesos, de conformitat amb el que estableix la secció 2a del capítol IV.

b) Avaluar les modificacions rellevants dels assajos clínics autoritzats.

c) Fer un seguiment de l'assaig, des de l'inici fins a la recepció de l'informe final.

Article 11. *Acreditació dels comitès ètics de recerca clínica.*

Els comitès ètics de recerca clínica els acredita l'autoritat sanitària competent a cada comunitat autònoma, que determina l'àmbit geogràfic i institucional de cada comitè. L'autoritat sanitària esmentada ha de renovar periòdicament l'acreditació segons els procediments i els terminis que determini. Tant l'acreditació inicial com les seves renovacions s'han de notificar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i al Centre Coordinador de Comitès Ètics de Recerca Clínica.

Article 12. *Composició dels comitès ètics de recerca clínica.*

1. El Comitè Ètic de Recerca Clínica ha d'estar constituït per almenys nou membres, de manera que s'asseguri la independència de les seves decisions, així com la seva competència i experiència en relació amb els aspectes metodològics, ètics i legals de la recerca, la farmacologia i la pràctica clínica assistencial en medicina hospitalària i extrahospitalària.

2. Entre els membres del comitè hi ha d'haver metges, un dels quals ha de ser farmacòleg clínic; un farmacèutic d'hospital, i un diplomad universitari en infermeria.

Almenys un membre ha de ser independent dels centres en els quals es duguin a terme projectes de recerca que requereixin l'avaluació ètica per part del comitè.

Almenys dos membres han de ser aliens a les professions sanitàries, un dels quals ha de ser llicenciat en dret.

3. S'ha de garantir un sistema de renovació de membres que permeti noves incorporacions de forma regular, alhora que es manté l'experiència del comitè.

4. Tal com estableix l'article 4 de la Llei 25/1990, de 20 de desembre, del medicament, la pertinença a un Comitè Ètic de Recerca Clínica és incompatible amb qualsevol classe d'interessos derivats de la fabricació i venda de medicaments i productes sanitaris.

Article 13. Requisits mínims respecte als mitjans i a la infraestructura dels comitès ètics de recerca clínica.

Les autoritats sanitàries de les comunitats autònomes corresponents han d'assegurar que cada Comitè Ètic de Recerca Clínica acreditat disposi almenys dels mitjans següents:

a) Instal·lacions específiques que permetin la realització del seu treball, en condicions que garanteixin la confidencialitat. Han de disposar d'un espai apropiat per a la secretaria del comitè, per a la realització de les reunions i per al maneig i l'arxivament de documents confidencials.

b) Equipament informàtic amb capacitat suficient per manejar tota la informació generada pel comitè i disponibilitat d'un sistema ràpid de transmissió d'informació.

c) Personal administratiu i tècnic que permeti al comitè poder exercir de manera apropiada les seves funcions.

Article 14. Normes generals de funcionament dels comitès ètics de recerca clínica.

1. Ni el Comitè Ètic de Recerca Clínica ni cap dels seus membres no poden percebre directament ni indirectament cap remuneració per part del promotor de l'assaig.

2. Els comitès ètics de recerca clínica han d'elaborar i seguir per al seu funcionament uns procediments normalitzats de treball que com a mínim s'han de referir a:

a) La composició i els requisits que han de complir els seus membres.

b) La periodicitat de les reunions, que almenys ha de ser mensual.

c) El procediment per convocar els seus membres.

d) Els aspectes administratius, incloent-hi la documentació que s'ha de presentar.

e) Els casos en els quals es pugui fer una revisió ràpida de la documentació corresponent a un assaig clínic i el procediment que s'ha de seguir en aquests casos.

f) L'avaluació inicial dels protocols i sistema de seguiment dels assajos.

g) Els mecanismes de presa de decisions.

h) La preparació i aprovació de les actes de les reunions.

i) L'arxivament i la conservació de la documentació del comitè i de la relacionada amb els assajos clínics avaluats.

3. En els casos que hi hagi Comissió d'Investigació o Comitè d'Ètica Assistencial, ha de formar part del comitè un membre de cada un d'aquests.

4. Quan el Comitè Ètic de Recerca Clínica no tingui els coneixements i l'experiència necessaris per avaluar un determinat assaig clínic, ha de demanar l'assessorament d'alguna persona experta no pertanyent al comitè, que ha de respectar el principi de confidencialitat. D'aquesta manera:

a) Quan el comitè avaluï protocols de recerca clínica amb procediments quirúrgics, tècniques diagnòstiques o productes sanitaris, ha de tenir l'assessorament d'almenys una persona experta en el procediment o la tecnologia que s'hagi d'avaluar.

b) Quan el comitè avaluï assajos clínics que es refereixin a menors o a subjectes incapacitats, ha de comptar amb l'assessorament d'almenys una persona amb experiència en el tractament de la població que s'inclogui en l'assaig.

5. L'investigador principal o els col·laboradors d'un assaig clínic no poden participar en l'avaluació, ni en el dictamen del seu propi protocol, encara que siguin membres del comitè.

6. Cada reunió del comitè ha de quedar reflectida a l'acta corresponent, en la qual s'han de detallar com a mínim els membres assistents, que per a cada estudi avaluat s'han ponderat els aspectes que preveu aquest Reial decret i la decisió adoptada sobre cada assaig.

CAPÍTOL IV

De la intervenció sobre els assajos clínics amb medicaments

SECCIÓ 1a DISPOSICIONS COMUNES

Article 15. Requisits per a la realització d'assajos clínics.

Per a la realització d'assajos clínics amb medicaments cal el dictamen favorable previ del Comitè Ètic de Recerca Clínica corresponent, la conformitat de la direcció de cada un dels centres on s'ha de fer l'assaig i l'autorització de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

El dictamen i l'autorització esmentats al paràgraf anterior es poden sol·licitar de manera simultània o no, segons les preferències del promotor.

SECCIÓ 2a DEL DICTAMEN DELS COMITÈS ÈTICS DE RECERCA CLÍNICA

Article 16. Iniciació del procediment.

1. El promotor ha de sol·licitar per escrit el dictamen del Comitè Ètic de Recerca Clínica, d'acord amb les instruccions per a la realització d'assajos clínics a Espanya o, si s'escau, les directrius de la Comissió Europea, que ha de publicar el Ministeri de Sanitat i Consum.

2. A la sol·licitud s'ha d'adjuntar la documentació següent:

a) El protocol.

b) El manual de l'investigador.

c) Els documents referents al consentiment informat, incloent-hi el full d'informació per al subjecte d'assaig.

d) Els documents sobre la idoneïtat de l'investigador i els seus col·laboradors.

e) Els documents sobre la idoneïtat de les instal·lacions.

f) Les quantitats i la manera com els investigadors i subjectes puguin ser remunerats o indemnitzats per la seva participació a l'assaig clínic, si s'escau, així com els elements pertinents de qualsevol contracte previst entre el promotor i el centre.

g) Una còpia de la pòlissa de l'assegurança o del justificant de la garantia financera de l'assaig clínic o un certificat d'aquesta, quan sigui procedent.

h) En els casos que preveu l'article 8.3 d'absència d'assegurança o d'assegurança amb cobertura parcial, s'ha d'aportar un document signat d'assumpció de responsabilitat en cas de danys produïts com a conseqüència de l'assaig.

i) Els procediments i el material utilitzat per al reclutament dels subjectes de l'assaig.

j) El compromís dels investigadors que està previst que participin en l'assaig.

Article 17. *Criteris d'avaluació per a l'emissió del dictamen.*

1. El Comitè Ètic de Recerca Clínica corresponent ha d'avaluar el protocol, el manual de l'investigador i la resta de la documentació que acompanyi la sol·licitud i ha d'emetre el seu dictamen prenent en consideració, en particular, les qüestions següents:

a) La pertinència de l'assaig clínic, tenint en compte el coneixement disponible.

b) La pertinència del seu disseny per obtenir conclusions fonamentades amb el nombre adequat de subjectes en relació amb l'objectiu de l'estudi.

c) Els criteris de selecció i retirada dels subjectes de l'assaig, així com la selecció equitativa de la mostra.

d) La justificació dels riscos i inconvenients previsibles en relació amb els beneficis esperables per als subjectes de l'assaig, per a altres pacients i per a la comunitat, tenint en compte el principi de protecció dels subjectes de l'assaig desenvolupat a l'article 3.

e) La justificació del grup control (ja sigui placebo o un tractament actiu).

f) Les previsions per al seguiment de l'assaig.

g) La idoneïtat de l'investigador i dels seus col·laboradors.

h) La idoneïtat de les instal·lacions.

i) La idoneïtat de la informació escrita per als subjectes de l'assaig i el procediment d'obtenció del consentiment informat, i la justificació de la investigació en persones incapaces de donar el seu consentiment informat.

j) L'assegurança o la garantia financera previstes per a l'assaig.

k) Les quantitats i, si s'escau, les previsions de remuneració o compensació per als investigadors i subjectes de l'assaig i els aspectes rellevants de qualsevol acord entre el promotor i el centre, que han de constar en el contracte que preveu l'article 30.

l) El pla previst per al reclutament dels subjectes.

2. Les qüestions indicades en els paràgrafs g), h) i k) de l'apartat anterior han de ser avaluades per a cada un dels centres implicats en l'assaig clínic.

Article 18. *Procediment per a l'emissió del dictamen en assajos unicèntrics.*

1. En el cas dels assajos clínics unicèntrics, la sol·licitud s'ha de presentar davant el Comitè Ètic de Recerca Clínica corresponent. Aquest, en el termini de 10 dies naturals, ha de verificar que la sol·licitud compleix els requisits que preveu l'article 16 i, sense perjudici de la seva esmena quan sigui procedent, ha de comunicar al promotor l'admissió a tràmit de la sol·licitud amb indicació del calendari d'avaluació o, si s'escau, la seva inadmissió a tràmit.

2. El Comitè Ètic de Recerca Clínica disposa d'un termini màxim de 60 dies naturals, a comptar de la notificació de l'admissió a tràmit de la sol·licitud, per comunicar el seu dictamen motivat al promotor i a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

3. Durant el període establert a l'apartat anterior, el comitè pot sol·licitar informació complementària al promotor una sola vegada; en aquest cas se suspèn el còmput del termini d'avaluació fins que es rebí la informació sol·licitada.

4. En el cas d'assajos clínics que es refereixin a medicaments de teràpia gènica, de teràpia cel·lular somàtica o que continguin organismes modificats genèticament, el termini que estableix l'apartat 2 és de 90 dies naturals. Aquest termini es pot prorrogar 90 dies més quan es demani el dictamen d'un comitè d'experts.

5. En el cas d'assajos clínics que es refereixin a teràpia cel·lular xenogènica, no hi ha cap limitació de termini per emetre el dictamen motivat.

Article 19. *Dictamen únic en assajos clínics multicèntrics.*

1. En els assajos clínics en què participin dos o més centres ubicats a Espanya, s'emet un únic dictamen amb independència del nombre de comitès ètics de recerca clínica implicats.

El dictamen únic s'ha d'adoptar de conformitat amb el procediment que preveuen els apartats següents.

2. El promotor ha de presentar la sol·licitud d'avaluació de l'assaig davant el Comitè Ètic de Recerca Clínica, que actua com a comitè de referència i que es responsabilitza de l'emissió del dictamen únic, i a la resta dels comitès ètics de recerca clínica implicats.

3. El Comitè Ètic de Recerca Clínica de referència, en el termini màxim de 10 dies naturals, ha de verificar que la sol·licitud compleix els requisits que preveu l'article 16 i, sense perjudici de la seva esmena quan sigui procedent, ha de comunicar al promotor i als comitès ètics de recerca clínica implicats en l'assaig l'admissió a tràmit de la sol·licitud amb indicació del calendari d'avaluació o, si s'escau, la seva inadmissió a tràmit.

4. El Comitè Ètic de Recerca Clínica de referència disposa d'un termini màxim de 60 dies naturals, a comptar de la notificació de l'admissió a tràmit al promotor, per comunicar el seu dictamen motivat al promotor, a

l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i als altres comitès implicats en l'assaig.

Cada comitè implicat ha d'enviar amb temps suficient al comitè de referència un informe sobre els aspectes locals de l'assaig, com també sobre qualsevol altre aspecte de l'assaig que consideri rellevant.

5. Durant el període establert a l'apartat anterior, el Comitè Ètic de Recerca Clínica de referència pot sol·licitar informació complementària al promotor una sola vegada; en aquest cas se suspèn el còmput del termini d'avaluació fins que es rebí la informació sol·licitada. Aquesta informació també s'ha de presentar als altres comitès implicats.

6. Els informes dels altres comitès implicats han de ser tinguts en compte pel Comitè Ètic de Recerca Clínica de referència per a l'emissió del dictamen únic, que ha de ser motivat, especialment, en cas de discrepar de l'opinió d'un altre comitè sobre qualsevol aspecte de l'assaig, però només vinculen el comitè de referència respecte als aspectes locals.

7. En el cas d'assajos clínics que es refereixin a medicaments de teràpia gènica, de teràpia cel·lular somàtica o que continguin organismes modificats genèticament, el termini que estableix l'apartat 4 és de 90 dies naturals. Aquest termini es pot prorrogar 90 dies més quan es demani el dictamen d'un comitè d'experts.

8. En el cas d'assajos clínics que es refereixin a teràpia cel·lular xenogènica, no hi ha cap limitació de termini per emetre el dictamen motivat.

SECCIÓ 3a DE L'AUTORITZACIÓ DE L'AGÈNCIA ESPANYOLA DE MEDICAMENTS I PRODUCTES SANITARIS

Article 20. *Iniciació del procediment.*

1. L'autorització de l'assaig clínic s'ha de sol·licitar mitjançant un escrit del promotor adreçat al director de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, d'acord amb les instruccions per a la realització d'assajos clínics a Espanya o, si s'escau, les directrius de la Comissió Europea, que ha de publicar el Ministeri de Sanitat i Consum.

2. Amb la sol·licitud s'ha d'aportar la documentació següent:

- a) Protocol de l'assaig.
- b) Manual de l'investigador.
- c) Full d'informació per als subjectes de l'assaig.
- d) Expedient del medicament en recerca, quan escaigui.
- e) Acreditació del pagament de la taxa que preveu l'article 117.1, grup V, epígraf 5.2, de la Llei 25/1990, de 20 de desembre, del medicament.

3. A més, és necessària la qualificació com a producte en fase de recerca clínica per als medicaments en recerca que es defineixen en les instruccions per a la realització d'assajos clínics a Espanya o, si s'escau, les directrius de la Comissió Europea, que ha de publicar el Ministeri de Sanitat i Consum. Per qualificar el medicament com a producte en fase de recerca clínica, als efectes que preveu l'article 24, s'ha d'aportar la documentació següent:

- a) Formulari de sol·licitud.
- b) Expedient del medicament en recerca.

c) Acreditació del pagament de la taxa que preveu l'article 117.1, grup V, epígraf 5.1, de la Llei 25/1990, de 20 de desembre, del medicament.

Article 21. *Validació de la sol·licitud.*

1. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, en el termini de 10 dies naturals, ha de verificar que la sol·licitud compleix els requisits que preveu l'article anterior, i ha de notificar al sol·licitant l'admissió a tràmit de la sol·licitud amb indicació del procediment aplicable, així com del termini per notificar la resolució.

2. En el cas que la sol·licitud no compleixi els requisits que estableix l'apartat anterior, s'ha de requerir el sol·licitant perquè esmeni les deficiències en el termini màxim de 10 dies, amb indicació que, si no ho fa, s'arxiva la sol·licitud, amb la resolució prèvia que s'ha de dictar en els termes que estableix l'article 42 de la Llei 30/1992, de 26 de novembre, de règim jurídic per a les administracions públiques i del procediment administratiu comú.

3. En el termini de 10 dies naturals, a comptar de la presentació de la documentació requerida, s'ha de notificar al sol·licitant l'admissió a tràmit de la seva sol·licitud en els termes que preveu l'apartat 1 d'aquest article o, si s'escau, la seva inadmissió a tràmit.

Article 22. *Procediment ordinari.*

1. L'autorització s'entén atorgada si en el termini de 60 dies naturals, a comptar de la notificació de l'admissió a tràmit de la sol·licitud, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris no comunica objeccions motivades al sol·licitant sempre que s'hagi notificat de forma prèvia a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris el dictamen favorable del Comitè Ètic de Recerca Clínica i la conformitat de la direcció dels centres participants en l'assaig.

2. En el cas que es comuniquin objeccions motivades, el sol·licitant disposa del termini de 15 dies naturals per modificar la seva sol·licitud d'acord amb les objeccions plantejades o, en cas de discrepància amb aquestes objeccions, efectuar les al·legacions i presentar els documents que consideri pertinents en suport de la seva sol·licitud.

Transcorregut el termini que estableix el paràgraf anterior sense que el sol·licitant hagi modificat la sol·licitud o presentat al·legacions, s'ha d'entendre que desisteix de la sol·licitud.

3. En vista de la modificació proposada pel sol·licitant o, si s'escau, de les seves al·legacions, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'emetre resolució expressa, que autoritzi o denegui l'assaig, que s'ha de notificar al sol·licitant en el termini de 15 dies a comptar de l'entrada al seu registre general de l'escrit de modificació o al·legacions.

4. L'autorització de l'assaig clínic s'entén sense perjudici de l'aplicació, quan sigui procedent, de la legislació vigent sobre la utilització confiada d'organismes modificats genèticament, i l'alliberament intencional en el medi ambient d'organismes modificats genèticament.

Article 23. *Procediments especials.*

1. Sense perjudici del que preveu l'article anterior, no es pot iniciar un assaig clínic sense l'autorització prèvia per escrit de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris en els casos següents:

a) Assajos clínics en què l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris hagi comunicat objeccions al promotor dins el termini que estableix l'apartat 1 de l'article anterior.

b) Assajos clínics amb medicaments que requereixen la qualificació de producte en fase de recerca clínica.

c) Assajos clínics amb medicaments de teràpia gènica, teràpia cel·lular somàtica (inclosos els de teràpia cel·lular xenogènica), així com tots els medicaments que continguin organismes modificats genèticament.

2. En els casos que preveu l'apartat anterior, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'emetre resolució expressa que autoritzi o denegui l'assaig clínic, de conformitat amb el procediment i els terminis que preveu l'article 22, amb les particularitats que estableixen els apartats 3 i 4 següents.

Una vegada transcorregut el termini corresponent sense que es notifiqui a l'interessat la resolució, es pot entendre desestimada la sol·licitud.

3. En els assajos clínics amb medicaments de teràpia gènica, teràpia cel·lular somàtica (exclosos els de teràpia cel·lular xenogènica), així com tots els medicaments que continguin organismes modificats genèticament, el termini màxim per autoritzar expressament l'assaig clínic és de 90 dies naturals. Aquest termini s'amplia 90 dies naturals més quan sigui preceptiu demanar algun informe d'acord amb la normativa vigent.

4. En els assajos clínics amb medicaments de teràpia cel·lular xenogènica, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris no té límit temporal per comunicar objeccions ni per autoritzar o denegar l'assaig.

Article 24. *Productes en fase de recerca clínica.*

1. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, quan autoritzi un assaig clínic amb un medicament en recerca, ha de fer constar a l'autorització de l'assaig la qualificació d'aquest medicament com a producte en fase de recerca clínica, en els casos que sigui procedent.

2. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris manté un registre actualitzat dels medicaments en recerca qualificats com a productes en fase de recerca clínica, en el qual s'enumeren les indicacions concretes que poden ser objecte de recerca clínica, així com les limitacions, els terminis, les condicions i les garanties que s'estableixin, si s'escau.

3. Per autoritzar assajos clínics posteriors amb un medicament en recerca prèviament qualificat com a producte en fase de recerca clínica s'ha d'actualitzar, quan sigui necessari, la documentació esmentada a l'article 20.3 de conformitat amb les instruccions per a la realització d'assajos clínics a Espanya o, si s'escau, les directrius de la Comissió Europea, que ha de publicar el Ministeri de Sanitat i Consum.

Les sol·licituds que s'acullin al que disposa el paràgraf anterior han de fer referència a aquestes circumstàncies.

Article 25. *Modificació de les condicions d'autorització d'assajos clínics.*

1. Qualsevol modificació en les condicions autoritzades per a un assaig clínic que es consideri rellevant no es pot portar a efecte sense el dictamen favorable previ del Comitè Ètic de Recerca Clínica corresponent i l'autorització de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

Sense perjudici d'això, si la modificació es refereix exclusivament a documents específics que han de ser avaluats pel Comitè Ètic de Recerca Clínica, es requereix únicament el dictamen favorable del Comitè per a la seva aplicació. Al contrari, si la modificació es refereix a la documentació que hagi de ser avaluada únicament per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, només es requereix l'autorització d'aquesta Agència.

Si es donen circumstàncies que poden posar en perill la seguretat dels subjectes, el promotor i l'investigador han d'adoptar les mesures urgents oportunes per protegir els subjectes de qualsevol risc immediat. El promotor ha d'informar ràpidament tant l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris com els comitès ètics de recerca clínica implicats en l'assaig d'aquestes circumstàncies i de les mesures adoptades.

2. Es consideren modificacions rellevants les que es detallin en les instruccions per a la realització d'assajos clínics a Espanya o, si s'escau, les directrius de la Comissió Europea, que ha de publicar el Ministeri de Sanitat i Consum.

3. La sol·licitud s'ha de presentar per escrit, datada i signada pel promotor i investigador, davant l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i davant els comitès ètics de recerca clínica corresponents. La sol·licitud s'ha d'adequar al que estableixen les instruccions per a la realització d'assajos clínics a Espanya o, si s'escau, les directrius de la Comissió Europea, que ha de publicar el Ministeri de Sanitat i Consum.

4. El dictamen previ s'ha d'adoptar de conformitat amb el procediment que estableixen els articles 18 i 19. Això no obstant:

a) El Comitè Ètic de Recerca Clínica corresponent disposa d'un termini màxim de 35 dies naturals, a comptar de la notificació de l'admissió a tràmit de la sol·licitud, per comunicar el seu dictamen motivat al promotor, al Centre Coordinador de Comitès Ètics de Recerca Clínica, a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i, en el cas d'assajos multicèntrics, als comitès ètics de recerca clínica implicats.

b) En els assajos multicèntrics, l'informe dels comitès ètics de recerca clínica implicats diferents del comitè de referència només és preceptiu quan la modificació suposi la incorporació de nous centres o investigadors principals en l'assaig, i només és vinculant en els aspectes locals de l'assaig. Únicament és necessari l'informe del comitè ètic corresponent al centre o investigador que s'incorpori.

5. L'autorització de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris s'ha d'adoptar de

conformitat amb el procediment que estableixen els articles 21, 22 i 23. Això no obstant, s'entén atorgada l'autorització si en el termini de 35 dies naturals, a comptar de la notificació de l'admissió a tràmit de la sol·licitud, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris no comunica objeccions motivades al sol·licitant.

6. En cas de modificacions en assajos clínics amb medicaments de teràpia gènica, de teràpia cel·lular somàtica (inclosos els de teràpia cel·lular xenogènica), així com tots els medicaments que continguin organismes modificats genèticament, els terminis per a la seva autorització poden ser ampliat, i s'ha de notificar al promotor el nou termini.

Article 26. *Suspensió i revocació de l'autorització de l'assaig clínic.*

1. L'autorització de l'assaig clínic se suspèn o es revoca, d'ofici o a petició justificada del promotor, mitjançant resolució de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris en els supòsits següents:

- a) Si es viola la llei.
- b) Si s'alteren les condicions de la seva autorització.
- c) Si no es compleixen els principis ètics que conté l'article 60 de la Llei 25/1990, de 20 de desembre, del medicament.
- d) Per protegir els subjectes de l'assaig.
- e) En defensa de la salut pública.

2. La resolució per la qual se suspengui o es revocui l'autorització de l'assaig s'ha d'adoptar prèvia la instrucció del procediment oportú, amb audiència a l'interessat, que s'ha de pronunciar en el termini de set dies a comptar de la notificació de l'inici del procediment.

Una vegada adoptada la resolució esmentada al paràgraf anterior, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de notificar la decisió adoptada, amb indicació expressa dels motius, als comitès ètics de recerca clínica participants, a la Comissió Europea, a l'Agència Europea per a l'Avaluació de Medicaments, a les autoritats sanitàries de les comunitats autònomes i a les autoritats sanitàries dels altres estats membres.

3. Les autoritats sanitàries de les comunitats autònomes, per iniciativa pròpia o a proposta del Comitè Ètic de Recerca Clínica corresponent, poden resoldre la suspensió cautelar de l'assaig clínic en els casos que preveu l'apartat 1, i ho han de notificar immediatament a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, que, d'acord amb el que estableix l'apartat 2, ha de resoldre la suspensió o la revocació de l'autorització de l'assaig o, si s'escau, l'aixecament de la mesura cautelar.

Article 27. *Informe final de l'assaig clínic.*

1. Una vegada finalitzada la realització de l'assaig clínic, en el termini de 90 dies el promotor ha de notificar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i als comitès ètics implicats el final de l'assaig.

2. En cas d'acabament anticipat, en el termini de 15 dies el promotor ha d'enviar a l'Agència Espanyola

de Medicaments i Productes Sanitaris i als comitès ètics de recerca clínica implicats un informe que inclogui les dades obtingudes fins al moment de la conclusió anticipada, així com els motius d'aquesta, i si s'escau les mesures adoptades en relació amb els subjectes participants en l'assaig.

3. En el termini d'un any des del final de l'assaig, el promotor ha d'enviar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i als comitès ètics de recerca clínica implicats un resum de l'informe final sobre els resultats de l'assaig.

4. Quan la durada de l'assaig sigui superior a un any, és necessari a més que el promotor remeti un informe anual sobre la marxa de l'assaig.

5. En tots els casos s'han de seguir les instruccions per a la realització d'assajos clínics a Espanya o, si s'escau, les directrius de la Comissió Europea, que ha de publicar el Ministeri de Sanitat i Consum.

CAPÍTOL V

De l'ús compassiu

Article 28. *Ús compassiu de medicaments.*

1. S'entén per ús compassiu de medicaments la utilització en pacients aïllats i al marge d'un assaig clínic de medicaments en recerca, incloses especialitats farmacèutiques per a indicacions o condicions d'ús diferents de les autoritzades, quan el metge, sota la seva responsabilitat exclusiva, consideri indispensable utilitzar-los.

2. Per utilitzar un medicament sota les condicions d'ús compassiu es requereix el consentiment informat del pacient o del seu representant legal, un informe clínic en què el metge justifiqui la necessitat del tractament, la conformitat del director del centre on s'apliqui el tractament i l'autorització de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

3. El metge responsable ha de comunicar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris els resultats del tractament, així com les sospites de reaccions adverses que puguin ser degudes a aquest tractament.

Article 29. *Continuació del tractament després de finalitzar l'assaig.*

Una vegada finalitzat l'assaig, tota continuació en l'administració del medicament en recerca, mentre no s'autoritzi el medicament per a aquestes condicions d'ús, es regeix per les normes que estableix l'article anterior per a l'ús compassiu.

CAPÍTOL VI

Aspectes econòmics

Article 30. *Aspectes econòmics de l'assaig clínic.*

1. Tots els aspectes econòmics relacionats amb l'assaig clínic han de quedar reflectits en un contracte entre el promotor i cada un dels centres on s'ha de fer l'assaig. Aquesta documentació s'ha de posar a

disposició del Comitè Ètic de Recerca Clínica corresponent.

2. Les administracions sanitàries competents per a cada servei de salut han d'establir els requisits comuns i les condicions de finançament, així com el model de contracte de conformitat amb els principis generals de coordinació que acordi el Consell Interterritorial del Sistema Nacional de Salut.

3. En el contracte ha de constar el pressupost inicial de l'assaig, que ha d'especificar els costos indirectes que aplica el centre, així com els costos directes extraordinaris, considerant com a tals les despeses alienes a les que hi hauria hagut si el subjecte no hagués participat en l'assaig, com ara anàlisis i exploracions complementàries afegides, canvis en la durada de l'atenció als malalts, reembors per despeses als pacients, compra d'aparells i compensació per als subjectes de l'assaig i investigadors. També hi han de constar els termes i els terminis dels pagaments, així com qualsevol altra responsabilitat subsidiària que contreguin les parts.

CAPÍTOL VII

Medicaments en recerca

Article 31. *Fabricació.*

1. La fabricació de medicaments no autoritzats a Espanya per fer-los servir en l'àmbit d'un assaig clínic únicament es pot fer amb l'autorització prèvia de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. Aquesta autorització ha d'estar vigent durant el temps de realització de l'assaig clínic en què s'utilitzin.

2. El fabricant d'un medicament en recerca ha d'estar autoritzat per exercir la seva activitat d'acord amb el que estableix el Reial decret 1564/1992, de 18 de desembre, pel qual es desplega i es regula el règim d'autorització dels laboratoris farmacèutics i importadors de medicaments i la garantia de qualitat de la seva fabricació industrial.

3. En el cas que alguna de les fases de la fabricació, com el condicionament final, es realitzi en un servei de farmàcia hospitalari, el dit servei queda exclòs de l'autorització que preveu l'apartat 2.

4. En totes les fases de la fabricació d'un medicament en recerca s'han de seguir les normes de fabricació correcta de medicaments a la Unió Europea, inclòs el seu annex 13, publicades pel Ministeri de Sanitat i Consum.

Article 32. *Importació.*

1. La importació de medicaments en recerca per fer-los servir en l'àmbit d'un assaig clínic es pot fer únicament amb l'autorització prèvia de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

2. El laboratori farmacèutic importador ha de garantir que el medicament ha estat elaborat per un fabricant degudament autoritzat al país d'origen i que compleix normes de fabricació correcta, almenys equivalents a les establertes per la Unió Europea, sense perjudici de la responsabilitat del promotor que estableix l'article 35.

3. La sol·licitud de fabricació o importació de medicaments en recerca es pot presentar en unitat d'acte amb la sol·licitud de realització de l'assaig clínic a què estiguin destinats.

La fabricació o importació de medicaments hemoderivats, estupefaents o psicòtrops es regeixen per la seva normativa específica en la matèria.

Article 33. *Etiquetatge.*

L'etiquetatge dels medicaments en recerca ha de figurar almenys en llengua espanyola oficial de l'Estat i s'ha d'adequar al que estableix l'annex 13 de les normes de fabricació correcta de medicaments a la Unió Europea.

CAPÍTOL VIII

Normes de bona pràctica clínica

Article 34. *Normes de bona pràctica clínica.*

Tots els assajos clínics amb medicaments que es realitzin a Espanya s'han de dur a terme d'acord amb les normes de bona pràctica clínica publicades pel Ministeri de Sanitat i Consum, sempre que no s'oposin al que disposa aquest Reial decret.

Article 35. *Promotor.*

1. El promotor o el seu representant legal ha d'estar establert en un dels estats membres de la Unió Europea.

2. Correspon al promotor signar les sol·licituds de dictamen i autorització adreçades al Comitè Ètic de Recerca Clínica i a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

3. Són responsabilitats del promotor:

a) Establir i mantenir un sistema de garanties i control de qualitat, amb procediments normalitzats de treball escrits, de manera que els assajos siguin realitzats i les dades generades, documentades i comunicades d'acord amb el protocol, les normes de bona pràctica clínica i el que disposa aquest Reial decret.

b) Signar, junt amb l'investigador que correspongui, el protocol i qualsevol de les seves modificacions.

c) Seleccionar l'investigador més adequat segons la seva qualificació i mitjans disponibles, i assegurar-se que aquest durà a terme l'estudi tal com està especificat en el protocol.

d) Proporcionar la informació bàsica i clínica disponible del producte en recerca i actualitzar-la al llarg de l'assaig.

e) Sol·licitar el dictamen del Comitè Ètic de Recerca Clínica i l'autorització de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, així com subministrar-los la informació i demanar les autoritzacions que escaiguin, sense perjudici de la comunicació a les comunitats autònomes, en cas de modificació o violació del protocol o interrupció de l'assaig, i les raons per a això.

f) Subministrar de forma gratuïta els medicaments en recerca, garantir que s'han complert les normes de

fabricació correcta i que les mostres estan adequadament envasades i etiquetades. També és responsable de la conservació de mostres i els seus protocols de fabricació i control, del registre de les mostres lliurades i d'assegurar-se que al centre on es du a terme l'assaig hi ha un procediment correcte de maneig, conservació i ús de les mostres.

Excepcionalment, es poden acordar amb el centre altres vies de subministrament.

g) Designar el monitor que vigili la marxa de l'assaig.

h) Comunicar a les autoritats sanitàries, als investigadors i als comitès ètics de recerca clínica involucrats en l'assaig les sospites de reaccions adverses greus i inesperades de conformitat amb el que estableixen els articles 43 a 46.

i) Proporcionar a l'investigador i al Comitè Ètic de Recerca Clínica, de forma immediata, qualsevol informació important a la qual tingui accés durant l'assaig.

j) Proporcionar compensació econòmica als subjectes en cas de lesió o mort relacionades amb l'assaig. Proporcionar a l'investigador cobertura legal i econòmica en aquests casos excepte quan la lesió sigui conseqüència de negligència o mala pràctica de l'investigador.

k) Acordar amb l'investigador les obligacions quant al tractament de dades, elaboració d'informes i publicació de resultats. En qualsevol cas, el promotor és responsable d'elaborar els informes finals o parcials de l'assaig i comunicar-los a qui correspongui.

l) El promotor ha de disposar d'un punt de contacte, on els subjectes de l'assaig puguin obtenir més informació sobre aquest, que pot delegar en l'investigador.

Article 36. *Monitor.*

Són responsabilitats del monitor:

a) Treballar d'acord amb els procediments normalitzats de treball del promotor, visitar l'investigador abans, durant i després de l'assaig per comprovar el compliment del protocol, garantir que les dades són registrades de forma correcta i completa, així com assegurar-se que s'ha obtingut el consentiment informat de tots els subjectes abans d'incloure'ls en l'assaig.

b) Cerciorar-se que els investigadors i el centre on es du a terme la investigació són adequats per a aquest propòsit durant el període de realització de l'assaig.

c) Assegurar-se que tant l'investigador principal com els seus col·laboradors han estat informats adequadament i garantir sempre una comunicació ràpida entre investigador i promotor.

d) Verificar que l'investigador compleix el protocol i totes les seves modificacions aprovades.

e) Comprovar que l'emmagatzemament, la distribució, la devolució i la documentació dels medicaments en recerca són segurs i adequats.

f) Remetre al promotor informes de les visites de monitoratge i de tots els contactes rellevants amb l'investigador.

Article 37. *Investigador.*

1. L'investigador dirigeix la realització pràctica de l'assaig clínic en un centre i se'n responsabilitza, i ha de signar junt amb el promotor la sol·licitud, amb la qual cosa se'n coresponsabilitza amb ell.

2. Només pot actuar com a investigador un metge o una persona que exerceixi una professió reconeguda a Espanya per dur a terme les investigacions a causa de la seva formació científica i de la seva experiència en l'atenció sanitària requerida.

3. Són responsabilitats de l'investigador:

a) Estar d'acord i signar junt amb el promotor el protocol de l'assaig.

b) Conèixer a fons les propietats dels medicaments en recerca.

c) Garantir que el consentiment informat s'obté de conformitat amb el que estableix aquest Reial decret.

d) Obtenir, registrar i notificar les dades de forma correcta i garantir-ne la veracitat.

e) Notificar immediatament els esdeveniments adversos greus o inesperats al promotor.

f) Garantir que totes les persones implicades respecten la confidencialitat de qualsevol informació sobre els subjectes de l'assaig, així com la protecció de les seves dades de caràcter personal.

g) Informar regularment el Comitè Ètic de Recerca Clínica de la marxa de l'assaig.

h) Coresponsabilitzar-se amb el promotor de l'elaboració de l'informe final de l'assaig i donar-hi el seu acord amb la seva signatura.

Article 38. *Publicacions.*

1. El promotor està obligat a publicar els resultats, tant positius com negatius, dels assajos clínics autoritzats en revistes científiques i amb menció al Comitè Ètic de Recerca Clínica que va aprovar l'estudi.

2. Quan es facin públics estudis i treballs de recerca sobre medicaments, adreçats a la comunitat científica, s'hi ha de fer constar els fons obtinguts per l'autor per la seva realització o per a la seva realització i la font de finançament.

3. S'ha de mantenir sempre l'anonimat dels subjectes participants en l'assaig.

4. Els resultats o les conclusions dels assajos clínics s'han de comunicar preferentment en publicacions científiques abans de ser divulgats al públic no sanitari. No s'han de donar a conèixer de manera prematura o sensacionalista tractaments d'eficàcia encara no determinada, ni s'ha d'exagerar aquesta eficàcia.

5. La publicitat de medicaments en recerca queda terminantment prohibida, tal com ho estableixen la Llei 25/1990, de 20 de desembre, del medicament; el Reial decret 1416/1994, de 25 de juny, pel qual es regula la publicitat dels medicaments; el Reial decret 1907/1996, de 2 d'agost, sobre publicitat i promoció comercial de productes, activitats o serveis amb pretesa finalitat sanitària, i la Llei 34/1988, d'11 de novembre, general de publicitat.

Article 39. *Arxiu de la documentació de l'assaig clínic.*

Els documents que constitueixen l'arxiu mes- tre d'un assaig clínic s'han de conservar durant el temps i d'acord amb les especificacions establertes

a les instruccions per a la realització d'assajos clínics a Espanya o, si s'escau, les directrius de la Comissió Europea, que ha de publicar el Ministeri de Sanitat i Consum.

CAPÍTOL IX

Verificació del compliment de les normes de bona pràctica clínica

Article 40. *Inspeccions.*

1. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i les autoritats sanitàries competents de les comunitats autònomes, en l'àmbit de les seves respectives competències, han de verificar l'aplicació d'aquest Reial decret, de les normes de bona pràctica clínica i de les normes de fabricació correcta en els assajos clínics que es realitzin a Espanya, a través de les inspeccions corresponents.

2. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'informar l'Agència Europea d'Avaluació de Medicaments de les inspeccions efectuades i dels seus resultats.

Així mateix, és responsable de la introducció de les dades relatives a inspeccions a la base de dades europea d'assajos clínics EUDRACT, d'acord amb el que especifiquen les instruccions per a la realització d'assajos clínics a Espanya o, si s'escau, les directrius de la Comissió Europea, que publiqui el Ministeri de Sanitat i Consum.

3. Les inspeccions les han de dur a terme inspectors degudament qualificats i designats a aquest efecte en els llocs relacionats amb la realització dels assajos clínics i, entre altres, en el centre o centres on es dugui a terme l'assaig, el lloc de fabricació del medicament en recerca, qualsevol laboratori d'anàlisi utilitzat en l'assaig clínic i/o les instal·lacions del promotor.

4. Després de la inspecció s'ha d'elaborar un informe que s'ha de posar a disposició dels inspeccionats. També es pot posar a disposició del Comitè Ètic de Recerca Clínica implicat, de les autoritats competents a Espanya i altres estats membres de la Unió Europea i de l'Agència Europea d'Avaluació de Medicaments.

5. Correspon a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris demanar la col·laboració de les autoritats competents d'altres estats membres de la Unió Europea i tercers estats per a la inspecció del centre de l'assaig, instal·lacions del promotor o instal·lacions del fabricant del medicament en recerca establert fora del territori nacional.

CAPÍTOL X

Comunicacions

Article 41. *Bases de dades.*

1. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris es responsabilitza d'incloure a la base de dades europea d'assajos clínics EUDRACT les dades relatives als assajos clínics que es duguin

a terme al territori nacional, d'acord amb el que estableixen les instruccions per a la realització d'assajos clínics a Espanya o, si s'escau, les directrius de la Comissió Europea, que ha de publicar el Ministeri de Sanitat i Consum.

2. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris es responsabilitza de mantenir actualitzada la seva base de dades dels assajos clínics autoritzats que es duguin a terme al territori nacional. Les autoritats competents de les comunitats autònomes tenen accés a les dades relatives als assajos que es realitzin en el seu àmbit territorial.

3. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de posar a disposició dels ciutadans a través de la seva pàgina web informació referent al títol de l'assaig, promotor, centres implicats, patologia i població en estudi dels assajos clínics autoritzats.

Es considera que no hi ha oposició, per part del promotor de l'assaig, a la publicació de les dades damunt indicades dels assajos promoguts per ell, sempre que no es faci indicació expressa en contra seu a la sol·licitud d'autorització de l'assaig clínic adreçada a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

CAPÍTOL XI

De la vigilància de la seguretat dels medicaments en recerca

Article 42. *Obligacions dels investigadors en el registre i la comunicació d'esdeveniments adversos.*

1. L'investigador ha de comunicar immediatament al promotor tots els esdeveniments adversos greus, llevat que es tracti dels assenyalats en el protocol o en el manual de l'investigador com a esdeveniments que no requereixin comunicació immediata. La comunicació inicial ha d'anar seguida de comunicacions escrites detallades. En les comunicacions inicials i en les de seguiment s'han d'identificar els subjectes de l'assaig mitjançant un número de codi específic per a cada un d'ells.

2. Els esdeveniments adversos i/o els resultats de laboratori anòmals qualificats en el protocol com a determinants per a les avaluacions de seguretat s'han de comunicar al promotor d'acord amb els requisits de comunicació i dins els períodes especificats en el protocol.

3. En cas que s'hagi comunicat una mort d'un subjecte participant en un assaig clínic, l'investigador ha de proporcionar al promotor i als comitès ètics de recerca clínica implicats tota la informació complementària que li sol·licitin.

Article 43. *Obligacions del promotor en el registre, l'avaluació i la comunicació d'esdeveniments adversos.*

1. El promotor ha de mantenir uns registres detallats de tots els esdeveniments adversos que li siguin comunicats pels investigadors. Aquests registres s'han de presentar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris quan aquesta ho sol·liciti.

2. El promotor té l'obligació d'avaluar de manera contínua la seguretat dels medicaments en recerca utilitzant tota la informació al seu abast. Així mateix, ha de comunicar sense tardança a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, als òrgans competents de les comunitats autònomes on es realitzi l'assaig clínic i als comitès ètics de recerca clínica implicats qualsevol informació important que afecti la seguretat del medicament en recerca. Aquesta comunicació s'ha de fer segons els criteris que especifiquen els articles següents i d'acord amb els procediments que estableixen les instruccions per a la realització d'assajos clínics a Espanya o, si s'escau, directrius de la Comissió Europea, que ha de publicar el Ministeri de Sanitat i Consum.

3. La comunicació d'informació de seguretat del promotor als investigadors ha de seguir les especificacions de les normes de bona pràctica clínica.

Article 44. *Notificació expeditiva de casos individuals de sospita de reacció adversa a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.*

1. El promotor ha de notificar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris totes les sospites de reaccions adverses greus i alhora inesperades associades als medicaments en recerca, tant si s'esdevenen a Espanya com en altres estats, i tant si s'han esdevingut en l'assaig clínic autoritzat com en altres assajos clínics o en un context d'ús diferent, sempre que aquests medicaments no estiguin comercialitzats a Espanya. Per als productes comercialitzats, incloent-hi el medicament utilitzat com a control o els medicaments utilitzats com a concomitants, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'emetre unes directrius específiques que tinguin en compte els requeriments de farmacovigilància a fi d'evitar possibles duplicacions en la notificació.

2. El termini màxim de notificació és de 15 dies naturals a partir del moment en què el promotor hagi tingut coneixement de la sospita de reacció adversa. Quan la sospita de reacció adversa greu i inesperada hagi produït la mort del subjecte, o hagi posat en perill la seva vida, el promotor n'ha d'informar l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris en el termini màxim de set dies naturals a partir del moment en el qual el promotor tingui coneixement del cas. Aquesta informació s'ha de completar, en la mesura possible, en els vuit dies següents.

3. Quan les sospites de reaccions adverses greus i inesperades s'esdevinguin en un assaig clínic doble cec, s'ha de revelar el codi de tractament d'aquest pacient concret als efectes de notificació. Sempre que sigui possible, s'ha de mantenir el caràcter cec per a l'investigador, i per a les persones encarregades de l'anàlisi i la interpretació dels resultats, així com de l'elaboració de les conclusions de l'estudi. En els casos en què es consideri que aquest sistema de notificació pugui interferir amb la validesa de l'estudi, es pot acordar amb l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris un sistema de notificació específic.

4. Les sospites de reaccions adverses atribuïbles a placebo no estan subjectes a aquest sistema de notificació individualitzada.

5. Per a les notificacions s'ha d'utilitzar preferiblement el format electrònic estàndard europeu. Quan

això no sigui possible, a causa d'un motiu justificat, s'ha d'utilitzar el formulari de notificació en paper per a les notificacions de sospites de reacció adversa que s'esdevinguin a Espanya. Per a les notificacions de sospites de reacció adversa que s'esdevinguin fora d'Espanya es pot utilitzar un formulari estàndard internacional. Les notificacions que s'esdevinguin a Espanya, amb independència del format utilitzat, s'han de comunicar en la llengua espanyola oficial de l'Estat.

6. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris manté una xarxa de procés de dades per registrar totes les sospites de reaccions adverses greus inesperades d'un medicament en recerca de les quals tingui coneixement. Aquesta xarxa ha de permetre, a més de la recepció de comunicacions electròniques, l'accés en temps real de les comunitats autònomes i la comunicació electrònica a l'Agència Europea d'Avaluació de Medicaments de les sospites de reaccions adverses greus inesperades que s'hagin esdevingut a Espanya.

Article 45. *Notificació expeditiva de casos individuals de sospita de reacció adversa als òrgans competents de les comunitats autònomes.*

1. El promotor ha de notificar als òrgans competents de les comunitats autònomes en el territori de les quals es dugui a terme l'assaig, de manera individual i en el termini màxim de 15 dies, totes les sospites de reaccions adverses que siguin alhora greus i inesperades associades al medicament en recerca i que s'hagin esdevingut en pacients seleccionats en els seus àmbits territorials respectius. Aquest termini màxim és de set dies quan es tracti de sospites de reaccions adverses que produeixin la mort o amenacin la vida. Per als medicaments comercialitzats, incloent-hi l'utilitzat com a control o els utilitzats com a concomitants, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'emetre unes directrius específiques que tinguin en compte els requeriments de farmacovigilància a fi d'evitar possibles duplicacions en la notificació.

2. El promotor ha de notificar qualsevol altra informació sobre reaccions adverses greus i inesperades associades al medicament en recerca quan ho disposin així les normatives específiques de les comunitats autònomes i, en qualsevol cas, si la informació suposa un canvi important en el perfil de seguretat del producte investigat.

3. Quan el promotor realitza la comunicació en format electrònic no cal la notificació a les comunitats autònomes, ja que la informació els és accessible en temps real a través de la xarxa de processament de dades.

Article 46. *Notificació expeditiva de casos individuals de sospita de reacció adversa als comitès ètics de recerca clínica.*

1. El promotor ha de notificar als comitès ètics implicats, de manera individual i en el termini màxim de 15 dies, totes les sospites de reaccions adverses que siguin alhora greus i inesperades associades al medicament en recerca i que s'hagin esdevingut en pacients seleccionats en els seus àmbits respectius. El termini màxim és de set dies quan es tracti de sospites de reaccions adverses que produeixin la mort o amenacin la vida.

2. El promotor ha de notificar qualsevol altra informació sobre reaccions adverses greus i inesperades associades al medicament en recerca quan ho disposin així els comitès ètics implicats en el moment del dictamen favorable de l'estudi i, en qualsevol cas, si la informació suposa un canvi important en el perfil de seguretat del producte investigat. Els comitès ètics implicats poden establir que aquesta informació addicional els sigui subministrada periòdicament de forma resumida. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, en consonància amb les disposicions europees, ha de publicar les directrius corresponents per orientar els promotors.

Article 47. *Informes periòdics de seguretat.*

1. Addicionalment a la notificació expeditiva, els promotors d'assajos clínics han de preparar un informe periòdic en el qual s'avalui la seguretat del medicament en recerca tenint en compte tota la informació disponible.

2. L'informe periòdic de seguretat s'ha de presentar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, als òrgans competents de les comunitats autònomes corresponents i als comitès ètics de recerca clínica implicats, anualment fins al final de l'assaig i sempre que ho sol·licitin les autoritats sanitàries o els comitès ètics implicats.

3. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de determinar el format de l'informe periòdic de seguretat tenint en compte la normativa europea sobre això. L'informe periòdic de seguretat no substitueix la sol·licitud de modificacions en els documents de l'assaig, que segueix el seu procediment específic.

4. Sense perjudici de la periodicitat assenyalada per als informes de seguretat, el promotor ha de preparar un informe d'avaluació «ad hoc» sempre que hi hagi un problema de seguretat rellevant. L'informe s'ha de presentar sense tardança a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, als òrgans competents de les comunitats autònomes i als comitès ètics de recerca clínica afectats.

5. L'informe periòdic de seguretat pot ser una part de l'informe anual i final corresponents o bé pot ser preparat de forma independent.

CAPÍTOL XII

Infraccions

Article 48. *Infraccions administratives en matèria d'assajos clínics.*

Constitueixen infraccions administratives les que preveu l'article 108 de la Llei 25/1990, de 20 de desembre, del medicament, i són sancionades d'acord amb l'article 109 de la mateixa Llei.

Disposició addicional única. *Assajos clínics amb productes sanitaris.*

Els assajos clínics amb productes sanitaris es regeixen pels principis que consten en aquest Reial decret en el que els sigui aplicable.

Disposició transitòria primera. *Règim transitori.*

Els procediments iniciats abans d'entrar en vigor aquest Reial decret es regeixen pel que estableix el Reial decret 561/1993, de 16 d'abril, pel qual s'estableixen els requisits per a la realització d'assajos clínics amb medicaments.

Disposició transitòria segona. *Aplicació d'aquest Reial decret a l'àmbit dels serveis sanitaris de les Forces Armades.*

Mentre no es despleguin les previsions que conté la disposició addicional segona de la Llei 25/1990, de 20 de desembre, del medicament, en l'aplicació d'aquest Reial decret a l'àmbit dels serveis sanitaris de les Forces Armades s'han d'observar les normes següents:

a) Correspon al Ministeri de Sanitat i Consum l'acreditació dels comitès ètics de recerca clínica.

b) El Ministeri de Defensa, a través de la Inspecció General de Sanitat de la Defensa, exerceix les competències en matèria d'inspecció, recepció de comunicacions i notificacions i les altres que aquest Reial decret atribueix a les comunitats autònomes.

Disposició derogatòria única. *Derogació normativa.*

Queda derogat el Reial decret 561/1993, de 16 d'abril, pel qual s'estableixen els requisits per a la realització d'assajos clínics amb medicaments, sense perjudici del que disposa la disposició transitòria primera, així com qualsevol altra disposició del mateix rang o inferior que s'oposi al que disposa aquest Reial decret.

Disposició final primera. *Títol habilitant.*

Aquest Reial decret té caràcter de legislació sobre productes farmacèutics als efectes que preveu l'article 149.1.16a de la Constitució espanyola, i s'adopta en desplegament del títol III de la Llei 25/1990, de 20 de desembre, del medicament.

Disposició final segona. *Facultat de desplegament.*

Es faculta el ministre de Sanitat i Consum per dictar les disposicions necessàries per al desplegament d'aquest Reial decret, de conformitat amb l'avenç dels coneixements científics i tècnics i d'acord amb les orientacions de la Unió Europea.

Així mateix, es faculta el ministre de Sanitat i Consum per a l'adopció de les normes de bona pràctica clínica i les instruccions per a la realització d'assajos clínics a Espanya, d'acord amb les directrius que adopti la Comissió Europea.

Disposició final tercera. *Entrada en vigor.*

Aquest Reial decret entra en vigor el dia 1 de maig de 2004.

Madrid, 6 de febrer de 2004.

JUAN CARLOS R.

La Ministra de Sanitat i Consum,
ANA MARÍA PASTOR JULIÁN