

Instituto Cervantes	12
Instituto Crédito Oficial (ICO)	15
Instituto Español de Comercio Exterior (ICEX)	14
Instituto para a Diversificación e Aforro da Enerxía (IDAE)	6
Portos do Estado e Autoridades Portuarias	156
Rede Nacional dos Ferrocarrís Españóis (Renfe)	60
Entidade Pública Empresarial Red.es	27
Sociedade de Salvamento e Seguridade Marítima (SASEMAR)	30
Sociedade Estatal de Participacións Industriais (SE-PI)	6
Total entidades públicas empresariais e entes públicos	1.411
Total xeral	6.050

MINISTERIO DE SANIDADE E CONSUMO

2316 REAL DECRETO 223/2004, do 6 de febreiro, polo que se regulan os ensaios clínicos con medicamentos. («BOE» 33, do 7-2-2004.)

Os ensaios clínicos con medicamentos foron obxecto de regulación no título III da Lei 25/1990, do 20 de decembro, do medicamento, e o seu desenvolvemento regulamentario nesta materia mediante o Real decreto 561/1993, do 16 de abril, polo que se establecen os requisitos para a realización de ensaios clínicos con medicamentos.

A Directiva 2001/20/CE, do Parlamento Europeo e do Consello, do 4 de abril de 2001, relativa á aproximación das disposicións legais, regulamentarias e administrativas dos Estados membros sobre a aplicación de boas prácticas clínicas na realización de ensaios clínicos de medicamentos de uso humano, veu harmonizar as lexislacións dos Estados membros da Unión Europea sobre ensaios clínicos con medicamentos en seres humanos, o que fixo necesaria a modificación da lexislación española vixente nesta materia. Neste sentido, o artigo 125 da Lei 53/2002, do 30 de decembro, de medidas fiscais, administrativas e da orde social, introduciu diversas modificacións no título III da Lei 25/1990, do 20 de decembro, do medicamento, coa finalidade de eliminar as discrepancias da citada norma coa Directiva 2001/20/CE, dotando así da necesaria cobertura legal a este regulamento. Así mesmo, tívose en conta na elaboración o disposto na Lei 41/2002, do 14 de novembro, básica reguladora da autonomía do paciente e de dereitos e obrigas en materia de información e documentación clínica.

Este real decreto, por tanto, vén incorporar na súa totalidade ao ordenamento xurídico interno a Directiva 2001/20/CE, e substitúe o actual Real decreto 561/1993, do 16 de abril, polo que se establecen os requisitos para a realización de ensaios clínicos con medicamentos, dotando de novo desenvolvemento regulamentario a Lei 25/1990, do 20 de decembro, do medicamento, en canto a ensaios clínicos se refire.

Neste real decreto tivéronse en conta os principios básicos para a realización de ensaios clínicos con seres humanos fundamentados na protección dos dereitos humanos e a dignidade do ser humano respecto á aplica-

ción da bioloxía e a medicina, reflectidos na Declaración de Helsinki e no Convenio de Oviedo sobre os dereitos humanos e a biomedicina, así como as normas para a adecuada protección dos datos persoais.

Por outra parte, habílanse novos procedementos administrativos para a autorización dos ensaios clínicos por parte da Administración xeral do Estado, o que supón axilizar e simplificar os trámites actualmente existentes, equiparando as distintas regulamentacións nesta materia dos Estados membros da Unión Europea e permitindo o mutuo recoñecemento entre as autoridades sanitarias de tales Estados respecto aos resultados dos ensaios clínicos realizados.

En canto á avaliación do ensaio clínico, no ámbito que lles concirne, por parte do comité ético de investigación clínica, ademais do establecemento de prazos máximos para tal avaliación recóllese a existencia do ditame único. Neste sentido, nos ensaios clínicos multicéntricos en que participen dous ou máis centros situados en España, designarase un comité de referencia entre os distintos comités éticos implicados para a emisión do citado ditame único, o cal fai necesaria a creación dun organismo de coordinación denominado Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica.

Especial mención merece a obriga de aplicar as normas de boa práctica clínica á planificación, realización, rexistro e comunicación de todos os ensaios clínicos que se realicen en España, como conxunto de requisitos éticos e científicos de calidade recoñecidos a escala internacional e como garantía da protección dos dereitos, a seguridade e o benestar dos suxeitos do ensaio, así como a fiabilidade dos seus resultados.

A verificación da conformidade coas normas de boa práctica clínica e a inspección dos datos, a información e os documentos para comprobar que foron producidos, rexistrados e comunicados correctamente, así como o cumprimento das normas de correcta fabricación na elaboración, importación e etiquetaxe dos medicamentos en investigación, a vixilancia da seguridade destes medicamentos e as comunicacións entre as autoridades competentes na materia, foron tamén recollidos e tomados en conta como requisitos indispensables para xustificar a participación de seres humanos nos ensaios clínicos.

Por último, complementan este real decreto as normas de boa práctica clínica e as instrucións para a realización de ensaios clínicos en España, ou de ser o caso, as directrices da Comisión Europea, que publicará o Ministerio de Sanidade e Consumo.

Este real decreto, mediante o que se incorpora ao ordenamento xurídico interno a Directiva 2001/20/CE, desenvolve o título III da Lei 25/1990, do 20 de decembro, do medicamento, e dítase ao abeiro do disposto no artigo 149.1.16.^a da Constitución española, en concordancia co artigo 2.1 da citada lei.

Na elaboración deste real decreto foron oídas as comunidades autónomas e os sectores afectados.

Na súa virtude, por proposta da ministra de Sanidade e Consumo, coa aprobación previa da ministra de Administracións Públicas, de acordo co Consello de Estado e logo de deliberación do Consello de Ministros na súa reunión do día 6 de febreiro de 2004,

DISPONGO:

CAPÍTULO I

Disposicións xerais

Artigo 1. *Ámbito de aplicación.*

1. Este real decreto aplicarase aos ensaios clínicos con medicamentos de uso humano que se realicen en España.

Para estes efectos, non terá a consideración de ensaio clínico a administración dun medicamento en investigación a un só paciente, no ámbito da práctica médica habitual e co único propósito de conseguir un beneficio terapéutico para o paciente, que se rexerá polo disposto sobre uso compasivo no artigo 28.

A práctica médica e a liberdade profesional de prescripción do médico non ampararán, en ningún caso, a realización de ensaios clínicos non autorizados nin a utilización de remedios secretos ou non declarados á autoridade sanitaria.

2. Exclúense do ámbito de aplicación deste real decreto os estudos observacionais, definidos no artigo 2.c), que se rexerán pola súa normativa específica.

3. Quedan prohibidos os ensaios clínicos con medicamentos de terapia xénica que produzan modificacións na identidade xénica da liña xermlinal do suxeito.

Artigo 2. *Definicións.*

Para os efectos do disposto neste real decreto, aplicaranse as seguintes definicións:

a) Ensaio clínico: toda investigación efectuada en seres humanos para determinar ou confirmar os efectos clínicos, farmacolóxicos e/ou demais efectos farmacodinámicos, e/ou de detectar as reaccións adversas, e/ou de estudar a absorción, distribución, metabolismo e excreción dun ou varios medicamentos en investigación co fin de determinar a súa seguridade e/ou a súa eficacia.

Para estes efectos, aplicarase a definición de medicamento en investigación prevista na letra d).

b) Ensaio clínico multicéntrico: ensaio clínico realizado de acordo cun protocolo único pero en máis dun centro e, por tanto, realizado por máis dun investigador.

c) Estudo observacional: estudo en que os medicamentos se prescriben da maneira habitual, de acordo coas condicións normais da práctica clínica (aquelas establecidas na autorización de comercialización). A asignación dun paciente a unha estratexia terapéutica concreta non estará decidida de antemán por un protocolo de ensaio, senón que estará determinada pola práctica habitual da medicina, e a decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente dissociada da decisión de incluír o paciente no estudo. Non se aplicará aos pacientes ningunha intervención, xa sexa diagnóstica ou de seguimento, que non sexa a habitual da práctica clínica, e utilizaranse métodos epidemiolóxicos para a análise dos datos recollidos.

d) Medicamento en investigación: forma farmacéutica dunha substancia activa ou placebo que se investiga ou se utiliza como referencia nun ensaio clínico, incluídos os produtos con autorización de comercialización cando se utilicen ou combinen (na formulación ou no envase) de forma diferente á autorizada, ou cando se utilicen para tratar unha indicación non autorizada, ou para obter máis información sobre un uso autorizado.

e) Promotor: individuo, empresa, institución ou organización responsable do inicio, xestión e/ou financiamento dun ensaio clínico.

f) Monitor: profesional capacitado coa necesaria competencia clínica, elixido polo promotor, que se encarga do seguimento directo da realización do ensaio. Serve de vínculo entre o promotor e o investigador principal, cando estes non concorran na mesma persoa.

g) Organización de investigación por contrato (CRO): persoa física ou xurídica contratada polo promotor para realizar funcións ou deberes do promotor en relación co ensaio clínico.

h) Investigador: médico ou persoa que exerce unha profesión recoñecida para levar a cabo investigacións en razón da súa formación científica e da súa experiencia na atención sanitaria requirida. O investigador é responsa-

ble da realización do ensaio clínico nun centro. Se é un equipo o que realiza o ensaio nun centro, o investigador é o responsable do equipo e pódese denominar investigador principal.

i) Investigador coordinador: investigador responsable da coordinación dos investigadores de todos os centros españois que participan nun ensaio clínico multicéntrico.

j) Manual do investigador: conxunto de datos clínicos e non clínicos sobre o medicamento en investigación pertinente para o estudo do dito medicamento en seres humanos.

k) Protocolo: documento onde se describen os obxectivos, o deseño, a metodoloxía, as consideracións estatísticas e a organización dun ensaio. O termo protocolo refírese ao protocolo orixinal, ás súas sucesivas versións e ás súas modificacións.

l) Suxeito do ensaio: individuo que participa nun ensaio clínico, ben recibindo o medicamento en investigación, ben como control.

m) Consentimento informado: decisión, que debe figurar por escrito e estar datada e asinada, de participar nun ensaio clínico adoptada voluntariamente por unha persoa capaz de dar o seu consentimento tras ser debidamente informada e documentada acerca da súa natureza, importancia, implicacións e riscos.

No suposto de que o suxeito teña un impedimento para escribir, o consentimento poderá outorgarse en casos excepcionais de forma oral en presenza de polo menos unha testemuña.

Cando o suxeito do ensaio non sexa unha persoa capaz para dar o seu consentimento, a decisión deberá adoptala o seu representante legal nos termos previstos no artigo 7.

n) Comité ético de investigación clínica (CEIC): organismo independente, constituído por profesionais sanitarios e membros non sanitarios, encargado de velar pola protección dos dereitos, a seguridade e o benestar dos suxeitos que participen nun ensaio e de ofrecer garantía pública ao respecto, mediante un ditame sobre o protocolo do ensaio, a idoneidade dos investigadores e a adecuación das instalacións, así como os métodos e os documentos que se vaian utilizar para informar os suxeitos do ensaio co fin de obter o seu consentimento informado. No caso de ensaios clínicos multicéntricos, o comité ético de investigación clínica encargado de emitir o ditame denomínase comité ético de investigación clínica de referencia.

ñ) Inspección: revisión oficial por unha autoridade competente dos documentos, as instalacións, os arquivos, os sistemas de garantía de calidade e calquera outro elemento que a autoridade competente considere relacionados co ensaio clínico e que se poidan encontrar no lugar do ensaio, nas instalacións do promotor e/ou da organización de investigación por contrato, ou en calquera outro establecemento que a autoridade competente considere oportuno inspeccionar.

ou) Acontecemento adverso: calquera incidencia prexudicial para a saúde nun paciente ou suxeito de ensaio clínico tratado cun medicamento, aínda que non teña necesariamente relación causal con tal tratamento.

p) Reacción adversa: toda reacción nociva e non intencionada a un medicamento en investigación, independentemente da dose administrada.

q) Acontecemento adverso grave ou reacción adversa grave: calquera acontecemento adverso ou reacción adversa que, a calquera dose, produza a morte, ameace a vida do suxeito, faga necesaria a hospitalización ou a prolongación desta, produza invalidez ou incapacidade permanente ou importante, ou dea lugar a unha anomalía ou malformación conxénita. Para efectos da súa notificación, trataranse tamén como graves aquelas sospeitas de acontecemento adverso ou reacción adversa

que se consideren importantes desde o punto de vista médico, aínda que non cumpran os criterios anteriores.

r) Reacción adversa inesperada: reacción adversa cunha natureza ou gravidade que non se corresponde coa información referente ao produto (por exemplo, o manual do investigador no caso dun medicamento en investigación non autorizado para a súa comercialización, ou a ficha técnica do produto no caso dun medicamento autorizado).

CAPÍTULO II

Protección dos suxeitos do ensaio

Artigo 3. *Postulados éticos.*

1. Só se poderá iniciar un ensaio clínico cando o comité ético de investigación clínica que corresponda e a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios considerasen que os beneficios esperados para o suxeito do ensaio e para a sociedade xustifican os riscos; así mesmo, só poderá proseguir se se supervisa permanentemente o cumprimento deste criterio.

2. Os ensaios clínicos realizaranse en condicións de respecto aos dereitos do suxeito e aos postulados éticos que afectan a investigación biomédica con seres humanos. En particular, deberase salvagardar a integridade física e mental do suxeito, así como a súa intimidade e a protección dos seus datos, de acordo coa Lei orgánica 15/1999, do 13 de decembro, de protección de datos de carácter persoal. Obterase e documentarase o consentimento informado de cada un dos suxeitos do ensaio, libremente expresado, antes da súa inclusión no ensaio nos termos previstos no artigo 7 deste real decreto.

3. Só se poderán realizar ensaios clínicos cando se cumpran todos os requisitos seguintes:

a) Dispor de suficientes datos científicos e, en particular, ensaios farmacolóxicos e toxicolóxicos en animais, que garantan que os riscos que implica na persoa en que se realiza son admisibles.

b) Que o estudo se basee nos coñecementos dispoñibles, a información buscada supoña, presumiblemente, un avance no coñecemento científico sobre o ser humano ou para mellorar o seu estado de saúde e o seu deseño minimize os riscos para os suxeitos participantes nel.

c) Que os riscos e inconvenientes previsibles para os suxeitos do ensaio se ponderasen con respecto aos beneficios previsibles para cada suxeito do ensaio e futuros pacientes.

4. Co fin de garantir unha protección óptima da saúde e os dereitos dos suxeitos, non se poderán levar a cabo investigacións obsoletas ou repetitivas.

5. O ensaio clínico debe estar deseñado para reducir ao mínimo posible a dor, a incomodidade, o medo e calquera outro risco previsible en relación coa enfermidade e idade ou grao de desenvolvemento do suxeito; tanto o limiar de risco coma o grao de incomodidade deben ser definidos de forma específica e monitorizados durante o ensaio, especialmente cando os suxeitos do ensaio sexan menores, adultos incapaces ou constitúan unha poboación especialmente vulnerable en razón da súa situación económica, médica ou social.

6. O tratamento, comunicación e cesión dos datos de carácter persoal dos suxeitos participantes no ensaio axustarase ao disposto na Lei orgánica 15/1999, do 13 de decembro, de protección de datos de carácter persoal, e constará expresamente no consentimento informado.

7. A atención sanitaria que se dispense e as decisións médicas que se adopten sobre os suxeitos serán responsabilidade dun médico ou dun odontólogo debidamente cualificados.

8. Os suxeitos participantes en ensaios clínicos sen beneficio potencial directo para o suxeito en investigación recibirán do promotor a compensación pactada polas molestias sufridas. A contía da compensación económica estará en relación coas características do ensaio, pero en ningún caso será tan elevada como para inducir a un suxeito a participar por motivos distintos do interese polo avance científico.

A contraprestación que se pactase pola participación voluntaria no ensaio percibirase en todo caso, aínda que se reducirá proporcionalmente segundo a participación do suxeito na experimentación, no suposto de que decida revogar o seu consentimento e abandonar o ensaio.

Nos casos extraordinarios de investigacións sen beneficio potencial directo para o suxeito en investigación en menores e incapaces, para evitar a posible explotación destes suxeitos, non se producirá ningunha compensación económica por parte do promotor, coa excepción do reintegro dos gastos extraordinarios e perdas de produtividade que deriven da participación do suxeito no ensaio.

9. Os suxeitos que participen en ensaios cun posible beneficio potencial directo para o suxeito de investigación ou os seus representantes legais unicamente poderán recibir do promotor o reintegro dos gastos extraordinarios e perdas de produtividade que deriven da súa participación no ensaio.

10. Os suxeitos do ensaio disporán dun punto onde poidan obter maior información sobre o ensaio, que constará na folla de información para o suxeito.

Artigo 4. *Dos ensaios clínicos con menores.*

Sen prexuízo da aplicación das disposicións xerais establecidas no artigo anterior, só se poderán realizar ensaios clínicos en menores de idade cando se cumpran, ademais, as seguintes condicións especiais:

a) Que os ensaios sexan de interese específico para a poboación que se investiga, e só cando esta investigación sexa esencial para validar datos procedentes de ensaios clínicos efectuados en persoas capaces de outorgar o seu consentimento informado ou obtidos por outros medios de investigación. Ademais, a investigación deberá gardar relación directa con algunha enfermidade que padeza o menor ou ben ser de natureza tal que só poida ser realizada en menores.

b) Que o benestar do suxeito prevaleza sempre sobre os intereses da ciencia e da sociedade, e existan datos que permitan prever que os beneficios esperados superan os riscos ou que o risco que implica o ensaio é mínimo.

c) Que a obtención do consentimento informado se axuste ao especificado no artigo. 7.3.

d) Que o protocolo sexa aprobado por un comité ético de investigación clínica que conte con expertos en pediatría ou que solicítase asesoramento sobre as cuestións clínicas, éticas e psicosociais no ámbito da pediatría.

e) Que se sigan as directrices científicas correspondentes da Axencia Europea para a Avaliación de Medicamentos.

Artigo 5. *Dos ensaios clínicos con adultos incapacitados.*

Sen prexuízo da aplicación das disposicións xerais establecidas no artigo 3, só se poderán realizar ensaios clínicos en adultos que non estean en condicións de dar o seu consentimento informado e que non o deseen con anterioridade ao comezo da súa incapacidade, cando se cumpran, ademais, as seguintes condicións especiais:

a) Que os ensaios sexan de interese específico para a poboación que se investiga, e esta investigación sexa

esencial para validar datos procedentes de ensaios clínicos efectuados en persoas capaces de outorgar o seu consentimento informado ou obtidos por outros medios de investigación. Ademais, a investigación deberá gardar relación directa con algunha enfermidade que padeza o adulto incapaz, e que esta o debilite ou poña en perigo a súa vida.

b) Que o benestar do suxeito prevaleza sobre os intereses da ciencia e da sociedade, e existan datos que permitan prever que lle reporta algún beneficio ao paciente que prevaleza sobre os riscos ou non produza ningún risco.

c) Que o consentimento informado se axuste ao especificado no artigo 7.3. En todo caso, os suxeitos non deben terse negado a dar o seu consentimento informado con anterioridade ao comezo da súa incapacidade.

d) Que o protocolo sexa aprobado por un comité ético de investigación clínica que conte con expertos na enfermidade en cuestión ou que solicítase asesoramento deste tipo de expertos sobre as cuestións clínicas, éticas e psicosociais no ámbito da enfermidade e do grupo de pacientes afectado.

Artigo 6. *Dos ensaios clínicos sen beneficio directo para a saúde dos suxeitos.*

1. Nos ensaios clínicos sen beneficio potencial directo para a saúde dos suxeitos participantes, o risco que estes suxeitos asuman estará xustificado en razón do beneficio esperado para a colectividade.

2. En menores e en suxeitos incapacitados poderanse realizar ensaios sen beneficio potencial directo para o suxeito unicamente se, ademais de terse en conta o disposto nos artigos 4 e 5, o comité ético de investigación clínica considera que se cumpren os seguintes requisitos:

a) Que se adoptan as medidas necesarias para garantir que o risco sexa mínimo.

b) Que as intervencións a que van ser sometidos os suxeitos do ensaio son equiparables ás que corresponden á práctica médica habitual en función da súa situación médica, psicolóxica ou social.

c) Que do ensaio se poden obter coñecementos relevantes sobre a enfermidade ou situación obxecto de investigación, de vital importancia para entendela, paliala ou curala.

d) Que estes coñecementos non se poden obter doutro modo.

e) Que existen garantías sobre a correcta obtención do consentimento informado, de acordo co recollido no artigo 7.

3. En mulleres xestantes ou en período de lactación, só se poderán realizar ensaios clínicos sen beneficio potencial directo para elas cando o comité ético de investigación clínica conclúa que non supoñen ningún risco previsible para a súa saúde nin para a do feto ou neno, e que se obterán coñecementos útiles e relevantes sobre o embarazo ou a lactación.

Artigo 7. *Do consentimento informado.*

1. A obtención do consentimento informado debe ter en conta os aspectos indicados nas recomendacións europeas ao respecto e que se recollen nas instrucións para a realización de ensaios clínicos en España ou, de ser o caso, nas directrices da Unión Europea.

2. O suxeito do ensaio deberá outorgar o seu consentimento despois de entender, mediante unha entrevista previa co investigador ou un membro do equipo de investigación, os obxectivos do ensaio, os seus riscos e inconvenientes, así como as condicións en que se levará a cabo, e despois de ser informado do seu dereito a se retirar do ensaio en calquera momento sen que isto lle ocasione ningún prexuízo.

O consentimento documentarase mediante unha folla de información para o suxeito e o documento de consentimento. A folla de información conterá unicamente información relevante, expresada en termos claros e comprensibles para os suxeitos, e estará redactada na lingua propia do suxeito.

3. Cando o suxeito do ensaio non sexa unha persoa capaz para dar o seu consentimento ou non estea en condicións de o facer, a decisión deberase adoptar tendo en conta o indicado neste artigo.

a) Se o suxeito do ensaio é menor de idade:

1.º Obterase o consentimento informado previo dos pais ou do representante legal do menor; o consentimento deberá reflectir a presunta vontade do menor e poderase retirar en calquera momento sen ningún prexuízo para el. Cando o menor teña 12 ou máis anos, deberá prestar ademais o seu consentimento para participar no ensaio.

2.º O menor recibirá, de persoal que conte con experiencia no trato con menores, unha información sobre o ensaio, os riscos e os beneficios adecuada á súa capacidade de entendemento.

3.º O investigador aceptará o desexo explícito do menor de se negar a participar no ensaio ou de se retirar en calquera momento, cando este sexa capaz de se formar unha opinión en función da información recibida.

4.º O promotor porá en coñecemento do Ministerio Fiscal as autorizacións dos ensaios clínicos cuxa poboación inclúa menores.

b) Se o suxeito é un adulto sen capacidade para outorgar o seu consentimento informado:

1.º Deberase obter o consentimento informado do seu representante legal, tras ser informado sobre os posibles riscos, incomodidades e beneficios do ensaio. O consentimento deberá reflectir a presunta vontade do suxeito e poderá ser retirado en calquera momento sen prexuízo para este.

2.º Cando as condicións do suxeito o permitan, este deberá prestar ademais o seu consentimento para participar no ensaio, despois de recibir toda a información pertinente adaptada ao seu nivel de entendemento. Neste caso, o investigador deberá ter en conta a vontade da persoa incapaz de se retirar do ensaio.

4. Cando o ensaio clínico teña un interese específico para a poboación en que se realiza a investigación e o xustifiquen razóns de necesidade na administración do medicamento en investigación, poderase someter un suxeito a un ensaio clínico sen obter o consentimento previo nos seguintes casos:

a) Se existe un risco inmediato grave para a integridade física ou psíquica do suxeito, se carece dunha alternativa terapéutica apropiada na práctica clínica e non é posible obter o seu consentimento ou o do seu representante legal. Neste caso, sempre que as circunstancias o permitan, consultarase previamente as persoas vinculadas a el por razóns familiares ou de feito.

b) Se o suxeito non é capaz para tomar decisións debido ao seu estado físico ou psíquico e carece de representante legal. Neste caso, o consentimento prestarano as persoas vinculadas a el por razóns familiares ou de feito.

En ambos os casos, esta eventualidade e a forma en que se procederá debe estar prevista na documentación do ensaio aprobada polo comité ético de investigación clínica, e o suxeito ou o seu representante legal será informado en canto sexa posible e deberá outorgar o seu consentimento para continuar no ensaio se procedese.

5. O suxeito participante nun ensaio clínico, ou o seu representante legal, poderán revogar o seu consentimento en calquera momento, sen expresión de causa

e sen que por isto derive para o suxeito participante responsabilidade nin prexuízo ningún.

Artigo 8. *Do seguro ou outra garantía financeira dos suxeitos do ensaio.*

1. Só se poderá realizar un ensaio clínico con medicamentos en investigación se, previamente, se concertou un seguro ou outra garantía financeira que cubra os danos e perdas que como consecuencia do ensaio poidan resultar para a persoa en que se tivese que realizar, salvo que o ensaio se refira unicamente a medicamentos autorizados en España, a súa utilización no ensaio se axuste ás condicións de uso autorizadas e o comité ético de investigación clínica considere que as intervencións ás que serán sometidos os suxeitos pola súa participación no ensaio supoñen un risco equivalente ou inferior ao que correspondería á súa atención na práctica clínica habitual.

2. O promotor do ensaio é o responsable da contratación deste seguro de responsabilidade ou da garantía financeira e estes cubrirán as responsabilidades do promotor, do investigador principal e dos seus colaboradores, e do hospital ou centro onde se leve a cabo o ensaio clínico.

3. No suposto previsto ao final do número 1 deste artigo, cando non se concerte seguro ou outra garantía financeira ou, por calquera circunstancia, o seguro ou a garantía financeira concertados non cubran enteiraamente os danos, o promotor do ensaio clínico, o investigador principal e o hospital ou centro onde se realice o ensaio serán responsables solidariamente, sen necesidade de que medie culpa, do dano que na súa saúde sufra o suxeito sometido ao ensaio clínico, así como dos prexuízos económicos que deriven, e incumbiralles a carga da proba de que non son consecuencia do ensaio clínico ou das medidas terapéuticas ou diagnósticas que se adopten durante a súa realización. Nin a autorización administrativa, nin o ditame favorable do comité ético de investigación clínica eximirán de responsabilidade o promotor do ensaio clínico, o investigador principal e os seus colaboradores ou o hospital ou centro onde se realice o ensaio clínico nestas circunstancias.

4. Presúmese, salvo proba en contrario, que os danos que afecten a saúde do suxeito do ensaio durante a súa realización e no ano seguinte á terminación do tratamento se produciron como consecuencia do ensaio. Sen embargo, unha vez concluído o ano, o suxeito do ensaio esta obrigado a probar o nexos entre o ensaio e o dano producido.

5. Para os efectos do réxime de responsabilidade previsto neste artigo, serán obxecto de resarcimento todos os gastos derivados do menoscabo na saúde ou estado físico do suxeito sometido ao ensaio clínico, así como os prexuízos económicos que deriven directamente do citado menoscabo, sempre que este non sexa inherente á patoloxía obxecto de estudo, ou se inclúa dentro das reaccións adversas propias da medicación prescrita para tal patoloxía, así como a evolución propia da súa enfermidade como consecuencia da ineficacia do tratamento.

6. O importe mínimo que en concepto de responsabilidade estará garantido será de 250.000 euros por suxeito sometido a ensaio clínico, como indemnización a tanto alzado. En caso de que a indemnización se fixe como renda anual constante ou crecente, o límite da cobertura do seguro ou da garantía financeira será de polo menos 25.000 euros anuais por cada suxeito sometido ao ensaio clínico, podéndose establecer como capital asegurado máximo ou como importe máximo da garantía financeira un sublímite por ensaio clínico e ano de 2.500.000 euros.

Autorízase o Ministerio de Sanidade e Consumo para revisar os límites anteriormente establecidos.

7. Cando o promotor e investigador principal sexan a mesma persoa e o ensaio clínico se realice nun centro sanitario dependente dunha Administración pública, esta poderá adoptar as medidas que considere oportunas para facilitar a garantía dos riscos específicos derivados do ensaio nos termos sinalados nos puntos anteriores, co obxecto de fomentar a investigación.

CAPÍTULO III

Dos comités éticos de investigación clínica

Artigo 9. *Do Centro Coordinador dos Comités Éticos de Investigación Clínica.*

1. Co obxecto de facilitar o ditame único creárase o Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica. Esta organización constitúese como a unidade técnica operativa que ten como obxectivo facilitar que os comités éticos de investigación clínica acreditados polas comunidades autónomas poidan compartir estándares de calidade e criterios de avaliación adecuados e homoxéneos e favorecer a axilidade no proceso de obtención do ditame único.

2. O Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica adscribíase ao Ministerio de Sanidade e Consumo, a través da Secretaría Xeral de Sanidade.

3. O Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica colaborará coas autoridades competentes das comunidades autónomas e renderá contas da súa actividade no Consello Interterritorial do Sistema Nacional de Saúde.

4. O Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica desenvolverá as seguintes actividades:

- a) Facilitar o ditame único nos ensaios multicéntricos.
- b) Coordinar coas comunidades autónomas o desenvolvemento dun sistema informático de comunicación entre comités éticos de investigación clínica.
- c) Xestionar a base de datos de ensaios clínicos da rede nacional de comités éticos de investigación clínica.
- d) Promover criterios de avaliación comúns nos comités éticos de investigación clínica.
- e) Promover a formación dos membros dos 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 o funcionamento da rede nacional de comités éticos de investigación clínica.
- h) Proporcionarlles asesoramento aos comités éticos de investigación clínica en cuestións de procedemento.
- i) Elaborar a memoria anual de actividades.

Artigo 10. *Funcións dos comités éticos de investigación clínica.*

Os comités éticos de investigación clínica desempeñarán as seguintes funcións:

- a) Avaliar os aspectos metodolóxicos, éticos e legais dos ensaios clínicos que lles sexan remitidos, de conformidade co establecido na sección 2.ª do capítulo IV.
- b) Avaliar as modificacións relevantes dos ensaios clínicos autorizados.
- c) Realizar un seguimento do ensaio, desde o seu inicio ata a recepción do informe final.

Artigo 11. *Acreditación dos comités éticos de investigación clínica.*

Os comités éticos de investigación clínica serán acreditados pola autoridade sanitaria competente en cada

comunidade autónoma, que determinará o ámbito xeográfico e institucional de cada comité. Esta acreditación deberá ser renovada periodicamente por esta autoridade sanitaria segundo os procedementos e prazos que esta determine. Tanto a acreditación inicial como as súas renovacións deberán ser notificadas á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios e ao Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica.

Artigo 12. *Composición dos comités éticos de investigación clínica.*

1. O comité ético de investigación clínica deberá estar constituído por, polo menos, nove membros, de maneira que se asegure a independencia das súas decisións, así como a súa competencia e experiencia en relación cos aspectos metodolóxicos, éticos e legais da investigación, a farmacoloxía e a práctica clínica asistencial en medicina hospitalaria e extrahospitalaria.

2. Entre os membros do citado comité figurarán médicos, un dos cales será farmacólogo clínico; un farmacéutico de hospital, e un diplomado universitario en enfermaría.

Polo menos un membro deberá ser independente dos centros en que se leven a cabo proxectos de investigación que requiran a avaliación ética por parte do comité.

Polo menos dous membros deben ser alleos ás profesións sanitarias, un dos cales deberá ser licenciado en dereito.

3. Garantírase un sistema de renovación de membros que permita novas incorporacións de forma regular, á vez que se mantén a experiencia do comité.

4. Tal como establece o artigo 4 da Lei 25/1990, do 20 de decembro, do medicamento, a pertenza a un comité ético de investigación clínica será incompatible con calquera clase de intereses derivados da fabricación e venda de medicamentos e produtos sanitarios.

Artigo 13. *Requisitos mínimos respecto aos medios e infraestructura dos comités éticos de investigación clínica.*

As autoridades sanitarias das comunidades autónomas correspondentes asegurarán que cada comité ético de investigación clínica acreditado conte polo menos cos seguintes medios:

a) Instalacións específicas que permitan a realización do seu traballo, en condicións que garantan a confidencialidade. Deberán dispor dun espazo apropiado para a secretaría do comité, para a realización das reunións e para o manexo e arquivo de documentos confidenciais.

b) Equipamento informático con capacidade suficiente para manexar toda a información xerada polo comité e dispoñibilidade dun sistema rápido de transmisión de información.

c) Persoal administrativo e técnico que lle permita ao comité poder exercer de maneira apropiada as súas funcións.

Artigo 14. *Normas xerais de funcionamento dos comités éticos de investigación clínica.*

1. Nin o comité ético de investigación clínica nin ningún dos seus membros poderán percibir directa nin indirectamente ningunha remuneración por parte do promotor do ensaio.

2. Os comités éticos de investigación clínica deberán elaborar e seguir para o seu funcionamento uns procedementos normalizados de traballo que como mínimo se referirán a:

a) A composición e requisitos que deben cumprir os seus membros.

b) A periodicidade das reunións, que polo menos deberá ser mensual.

c) O procedemento para convocar os seus membros.

d) Os aspectos administrativos, incluíndo a documentación que se debe presentar.

e) Os casos en que se poida realizar unha revisión rápida da documentación correspondente a un ensaio clínico e o procedemento que se debe seguir nestes casos.

f) A avaliación inicial dos protocolos e sistema de seguimento dos ensaios.

g) Os mecanismos de toma de decisións.

h) A preparación e aprobación das actas das reunións.

i) O arquivo e a conservación da documentación do comité e da relacionada cos ensaios clínicos avaliados.

3. Nos casos en que exista comisión de investigación ou comité de ética asistencial, deberá formar parte do comité un membro de cada unha delas.

4. Cando o comité ético de investigación clínica non reúna os coñecementos e a experiencia necesarios para avaliar un determinado ensaio clínico solicitará o asesoramento dalgunha persoa experta non pertencente ao comité, que respectará o principio de confidencialidade. Desta maneira:

a) Cando o comité avalíe protocolos de investigación clínica con procedementos cirúrxicos, técnicas diagnósticas ou produtos sanitarios, contará co asesoramento de polo menos unha persoa experta no procedemento ou tecnoloxía que se vaia avaliar.

b) Cando o comité avalíe ensaios clínicos que se refiran a menores ou a suxeitos incapacitados, contará co asesoramento de polo menos unha persoa con experiencia no tratamento da poboación que se inclúa no ensaio.

5. O investigador principal ou os colaboradores dun ensaio clínico non poderán participar na avaliación, nin no ditame do seu propio protocolo, aínda cando sexan membros do comité.

6. Cada reunión do comité quedará recollida na acta correspondente, na cal se detallarán como mínimo os membros asistentes, que para cada estudo avaliado se ponderaron os aspectos recollidos neste real decreto e a decisión adoptada sobre cada ensaio.

CAPÍTULO IV

Da intervención sobre os ensaios clínicos con medicamentos

SECCIÓN 1.^a DISPOSICIÓN COMÚNS

Artigo 15. *Requisitos para a realización de ensaios clínicos.*

Para a realización de ensaios clínicos con medicamentos precisárase do previo ditame favorable do comité ético de investigación clínica correspondente, da conformidade da dirección de cada un dos centros onde o ensaio se vaia realizar e da autorización da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

O ditame e a autorización citados no parágrafo anterior poderán solicitarse de forma simultánea ou non, segundo as preferencias do promotor.

SECCIÓN 2.^a DO DITAME DOS COMITÉS ÉTICOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Artigo 16. *Iniciación do procedemento.*

1. O promotor deberá solicitar por escrito o ditame do comité ético de investigación clínica, de acordo coas instrucións para a realización de ensaios clínicos en

España ou, de ser o caso, as directrices da Comisión Europea, que publicará o Ministerio de Sanidade e Consumo.

2. A solicitude deberá selle xuntar a seguinte documentación:

- a) O protocolo.
- b) O manual do investigador.
- c) Os documentos referentes ao consentimento informado, incluíndo a folla de información para o suxeito de ensaio.
- d) Os documentos sobre a idoneidade do investigador e dos seus colaboradores.
- e) Os documentos sobre a idoneidade das instalacións.
- f) As cantidades e o modo en que os investigadores e suxeitos poidan ser, de ser o caso, remunerados ou indemnizados pola súa participación no ensaio clínico, así como os elementos pertinentes de todo contrato previsto entre o promotor e o centro.
- g) Unha copia da póliza do seguro ou do xustificante da garantía financeira do ensaio clínico ou un certificado desta, cando proceda.
- h) Nos casos previstos no artigo 8.3 de ausencia de seguro ou de seguro con cobertura parcial, deberase xuntar documento asinado de asunción de responsabilidade en caso de danos producidos como consecuencia do ensaio.
- i) Os procedementos e material utilizado para o recrutamento dos suxeitos do ensaio.
- j) O compromiso dos investigadores que está previsto que participen no ensaio.

Artigo 17. Criterios de avaliación para a emisión do ditame.

1. O comité ético de investigación clínica correspondente avaliará o protocolo, o manual do investigador e o resto da documentación que se lle xunte á solicitude e emitirá o seu ditame tomando en consideración, en particular, as seguintes cuestións:

- a) A pertinencia do ensaio clínico, tendo en conta o coñecemento dispoñible.
- b) A pertinencia do seu deseño para obter conclusións fundamentadas co número adecuado de suxeitos en relación co obxectivo do estudo.
- c) Os criterios de selección e retirada dos suxeitos do ensaio, así como a selección equitativa da mostra.
- d) A xustificación dos riscos e inconvenientes previsibles en relación cos beneficios esperables para os suxeitos do ensaio, para outros pacientes e para a comunidade, tendo en conta o principio de protección dos suxeitos do ensaio desenvolvido no artigo 3.
- e) A xustificación do grupo control (xa sexa placebo ou un tratamento activo).
- f) As previsións para o seguimento do ensaio.
- g) A idoneidade do investigador e dos seus colaboradores.
- h) A idoneidade das instalacións.
- i) A idoneidade da información escrita para os suxeitos do ensaio e o procedemento de obtención do consentimento informado, e a xustificación da investigación en persoas incapaces de dar o seu consentimento informado.
- j) O seguro ou a garantía financeira previstos para o ensaio.
- k) As cantidades e, de ser o caso, previsións de remuneración ou compensación para os investigadores e suxeitos do ensaio e os aspectos relevantes de calquera acordo entre o promotor e o centro, que han de constar no contrato previsto no artigo 30.
- l) O plan previsto para o recrutamento dos suxeitos.

2. As cuestións indicadas nas alíneas g), h) e k) do punto anterior deberán ser avaliadas para cada un dos centros implicados no ensaio clínico.

Artigo 18. Procedemento para a emisión do ditame en ensaios unicéntricos.

1. No caso dos ensaios clínicos unicéntricos, a solicitude presentárase ante o comité ético de investigación clínica correspondente. Este, no prazo de 10 días naturais, verificará que a solicitude reúne os requisitos previstos no artigo 16 e, sen prexuízo da súa corrección cando proceda, comunicará ao promotor a admisión a trámite da solicitude con indicación do calendario de avaliación ou, de ser o caso, a súa inadmisión a trámite.

2. O comité ético de investigación clínica disporá dun prazo máximo de 60 días naturais, contados desde a notificación da admisión a trámite da solicitude, para lle comunicar o seu ditame motivado ao promotor e á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

3. Durante o período establecido no punto anterior, o comité poderalle solicitar unha soa vez información complementaria ao promotor; en tal caso suspenderase o cómputo do prazo de avaliación ata que se reciba a información solicitada.

4. No caso de ensaios clínicos que se refiran a medicamentos de terapia xénica, de terapia celular somática ou que conteñan organismos modificados xeneticamente, o prazo establecido no número 2 será de 90 días naturais. Este prazo poderase prorrogar por outros 90 días cando se solicite ditame dun comité de expertos.

5. No caso de ensaios clínicos que se refiran a terapia celular xenoxénica, non existirá ningunha limitación de prazo para a emisión do ditame motivado.

Artigo 19. Ditame único en ensaios clínicos multicéntricos.

1. Nos ensaios clínicos en que participen dous ou máis centros situados en España, emitírase un único ditame con independencia do número de comités éticos de investigación clínica implicados.

O ditame único adoptárase de conformidade co procedemento previsto nos puntos seguintes.

2. O promotor presentará a solicitude de investigación do ensaio ante o comité ético de investigación clínica que actuará como comité de referencia e que se responsabilizará da emisión do ditame único e ao resto dos comités éticos de investigación clínica implicados.

3. O comité ético de investigación clínica de referencia, no prazo máximo de 10 días naturais, verificará que a solicitude reúne os requisitos previstos no artigo 16 e, sen prexuízo da súa corrección cando proceda, comunicará ao promotor e aos comités éticos de investigación clínica implicados no ensaio a admisión a trámite da solicitude con indicación do calendario de avaliación ou, de ser o caso, a súa inadmisión a trámite.

4. O comité ético de investigación clínica de referencia disporá dun prazo máximo de 60 días naturais, contado desde a notificación da admisión a trámite ao promotor para comunicar o seu ditame motivado ao promotor, á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios e aos demais comités implicados no ensaio.

Cada comité implicado remitirá con tempo suficiente ao comité de referencia un informe sobre os aspectos locais do ensaio, así como sobre calquera outro aspecto do ensaio que considere relevante.

5. Durante o período establecido no punto anterior, o comité ético de investigación clínica de referencia poderá solicitar unha soa vez información complementaria ao promotor; en tal caso suspenderase o cómputo do prazo de avaliación ata que se reciba a información solicitada. Esta información presentáraselles tamén aos demais comités implicados.

6. Os informes dos demais comités implicados deberán ser tomados en conta polo comité ético de investigación clínica de referencia para a emisión do ditame

único, que deberá ser motivado, especialmente, en caso de discrepar da opinión de outro comité sobre calquera aspecto do ensaio, pero só vincularán o comité de referencia respecto aos aspectos locais.

7. No caso de ensaios clínicos que se refiran a medicamentos de terapia xénica, de terapia celular somática ou que conteñan organismos modificados xeneticamente, o prazo establecido no número 4 será de 90 días naturais. Este prazo poderase prorrogar por outros 90 días cando se solicite ditame dun comité de expertos.

8. No caso de ensaios clínicos que se refiran a terapia celular xenoxénica, non existirá ningunha limitación de prazo para a emisión do ditame motivado.

SECCIÓN 3.^a DA AUTORIZACIÓN DA AXENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS SANITARIOS

Artigo 20. *Iniciación do procedemento.*

1. A autorización do ensaio clínico deberase solicitar mediante escrito do promotor dirixido ao director da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, de acordo coas instrucións para a realización de ensaios clínicos en España ou, de ser o caso, as directrices da Comisión Europea, que publicará o Ministerio de Sanidade e Consumo.

2. Á solicitude deberásele xuntar a seguinte documentación:

- Protocolo do ensaio.
- Manual do investigador.
- Folla de información para os suxeitos do ensaio.
- Expediente do medicamento en investigación, cando proceda.
- Acreditación do pagamento da taxa prevista no artigo 117.1, grupo V, epígrafe 5.2, da Lei 25/1990, do 20 de decembro, do medicamento.

3. Ademais, será necesaria a cualificación como produto en fase de investigación clínica para aqueles medicamentos en investigación que se definan nas instrucións para a realización de ensaios clínicos en España ou, de ser o caso, as directrices da Comisión Europea, que publicará o Ministerio de Sanidade e Consumo. Para a cualificación do medicamento como produto en fase de investigación clínica, para os efectos previstos no artigo 24, deberase achegar a seguinte documentación:

- Formulario de solicitude.
- Expediente do medicamento en investigación.
- Acreditación do pagamento da taxa prevista no artigo 117.1, grupo V, epígrafe 5.1, da Lei 25/1990, do 20 de decembro, do medicamento.

Artigo 21. *Validación da solicitude.*

1. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, no prazo de 10 días naturais, verificará que a solicitude reúne os requisitos previstos no artigo anterior, e notificaralle ao solicitante a admisión a trámite da solicitude con indicación do procedemento aplicable, así como do prazo para a notificación da resolución.

2. No caso de que a solicitude non reúna os requisitos establecidos no punto anterior, requirirase o solicitante para que corrixa as deficiencias no prazo máximo de 10 días, con indicación de que, se así non o fixer, se arquivará a solicitude logo de resolución que se ditará nos termos establecidos no artigo 42 da Lei 30/1992, do 26 de novembro, de réxime xurídico das administracións públicas e do procedemento administrativo común.

3. No prazo de 10 días naturais, contados desde a presentación da documentación requirida, notificaráselle ao solicitante a admisión a trámite da súa solicitude nos termos previstos no número 1 deste artigo ou, de ser o caso, a súa inadmisión a trámite.

Artigo 22. *Procedemento ordinario.*

1. A autorización entenderase outorgada se no prazo de 60 días naturais contados desde a notificación da admisión a trámite da solicitude, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios non lle comunica obxeccións motivadas ao solicitante sempre e cando se notificase de forma previa á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios o ditame favorable do comité ético de investigación clínica e a conformidade da dirección dos centros participantes no ensaio.

2. No caso de que se comuniquen obxeccións motivadas, o solicitante disporá do prazo de 15 días naturais para modificar a súa solicitude de acordo coas obxeccións formuladas ou, en caso de discrepancia con estas obxeccións, efectuar as alegacións e presentar os documentos que coide pertinentes en apoio da súa solicitude.

Transcorrido o prazo establecido no parágrafo anterior sen que o solicitante modifícase a solicitude ou presentase alegacións, considerarase que desistiu da súa solicitude.

3. A vista da modificación proposta polo solicitante ou, de ser o caso, das súas alegacións, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios emitirá resolución expresa, autorizando ou denegando o ensaio, que lle deberá ser notificada ao solicitante no prazo de 15 días contados desde a entrada no seu rexistro xeral do escrito de modificación ou alegacións.

4. A autorización do ensaio clínico entenderase sen prexuízo da aplicación, cando proceda, da lexislación vixente sobre a utilización confinada de organismos modificados xeneticamente, e a liberación intencional no medio natural de organismos modificados xeneticamente.

Artigo 23. *Procedementos especiais.*

1. Sen prexuízo do previsto no artigo anterior, non se poderá iniciar un ensaio clínico sen a previa autorización por escrito da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios nos seguintes casos:

a) Ensaos clínicos en que a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios lle comunicase obxeccións ao promotor dentro do prazo establecido no número 1 do artigo anterior.

b) Ensaos clínicos con medicamentos que requiren a cualificación de produto en fase de investigación clínica.

c) Ensaos clínicos con medicamentos de terapia xénica, terapia celular somática (incluídos os de terapia celular xenoxénica), así como todos os medicamentos que conteñan organismos modificados xeneticamente.

2. Nos casos previstos no punto anterior, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios emitirá resolución expresa que autorice ou denegue o ensaio clínico, de conformidade co procedemento e os prazos previstos no artigo 22, coas particularidades que se establecen nos números 3 e 4 seguintes.

Unha vez transcorrido o prazo correspondente sen que se lle notifique ao interesado a resolución, poderase entender desestimada a solicitude.

3. Nos ensaios clínicos con medicamentos de terapia xénica, terapia celular somática (excluídos os de terapia celular xenoxénica), así como todos os medicamentos que conteñan organismos modificados xeneticamente, o prazo máximo para autorizar expresamente o ensaio clínico será de 90 días naturais. Este prazo ampliarase en 90 días naturais cando resulte preceptivo solicitar algún informe de acordo coa normativa vixente.

4. Nos ensaios clínicos con medicamentos de terapia celular xenoxénica, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios non terá límite temporal para a comunicación de obxeccións nin para a autorización ou denegación do ensaio.

Artigo 24. *Produtos en fase de investigación clínica.*

1. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, cando autorice un ensaio clínico cun medicamento en investigación, fará constar na autorización do ensaio a cualificación do citado medicamento como produto en fase de investigación clínica, nos casos que proceda.

2. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios manterá un rexistro actualizado dos medicamentos en investigación cualificados como produtos en fase de investigación clínica, no cal se enumerarán as indicacións concretas que poden ser obxecto de investigación clínica, así como as limitacións, prazos, condicións e garantías que, de ser o caso, se establezan.

3. Para a autorización de posteriores ensaios clínicos cun medicamento en investigación previamente cualificado como produto en fase de investigación clínica deberá actualizarse, cando resulte necesario, a documentación citada no artigo 20.3 conforme as instrucións para a realización de ensaios clínicos en España ou, de ser o caso, as directrices da Comisión Europea, que publicará o Ministerio de Sanidade e Consumo.

As solicitudes que se acollan ao disposto no parágrafo anterior farán referencia a estas circunstancias.

Artigo 25. *Modificación das condicións de autorización de ensaios clínicos.*

1. Calquera modificación nas condicións autorizadas para un ensaio clínico que se considere relevante non se poderá levar a efecto sen o previo ditame favorable do comité ético de investigación clínica correspondente e a autorización da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

Sen prexuízo do anterior, se a modificación se refire exclusivamente a documentos específicos que deben ser avaliados polo comité ético de investigación clínica, unicamente se requirirá o ditame favorable deste comité para a súa aplicación. Pola contra, se a modificación se refire á documentación que deba ser avaliada unicamente pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, soamente se requirirá a autorización desta.

Se se desen circunstancias que puidesen poñer en perigo a seguridade dos suxeitos, o promotor e o investigador adoptarán as medidas urxentes oportunas para protexer os suxeitos de calquera risco inmediato. O promotor informará o antes posible tanto a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios coma os comités éticos de investigación clínica implicados no ensaio de tales circunstancias e das medidas adoptadas.

2. Considéranse modificacións relevantes aquelas que se detallen nas instrucións para a realización de ensaios clínicos en España ou, de ser o caso, as directrices da Comisión Europea, que publicará o Ministerio de Sanidade e Consumo.

3. A solicitude deberá presentarse por escrito, datada e asinada polo promotor e investigador, ante a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios e ante os comités éticos de investigación clínica correspondentes. A solicitude adecuarase ao establecido nas instrucións para a realización de ensaios clínicos en España ou, de ser o caso, as directrices da Comisión Europea, que publicará o Ministerio de Sanidade e Consumo.

4. O ditame previo adoptarse conforme o procedemento establecido nos artigos 18 e 19. Non obstante:

a) O comité ético de investigación clínica correspondente disporá dun prazo máximo de 35 días naturais, contado desde a notificación da admisión a trámite da solicitude, para comunicar o seu ditame motivado ao promotor, ao Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica, á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios e, no caso de ensaios multicéntricos, aos comités éticos de investigación clínica implicados.

b) Nos ensaios multicéntricos, o informe dos comités éticos de investigación clínica implicados distintos do comité de referencia só resultará preceptivo cando a modificación supoña a incorporación de novos centros ou investigadores principais ao ensaio, e só será vinculante nos aspectos locais do ensaio. Só será necesario o informe do comité ético correspondente ao centro ou investigador que se incorpore.

5. A autorización da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios adoptarse conforme o procedemento establecido nos artigos 21, 22 e 23. Non obstante, a autorización entenderase outorgada se no prazo de 35 días naturais, contado desde a notificación da admisión a trámite da solicitude, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios non lle comunica obxeccións motivadas ao solicitante.

6. En caso de modificacións en ensaios clínicos con medicamentos de terapia xénica, de terapia celular somática (incluídos os de terapia celular xenoxénica), así como todos os medicamentos que conteñan organismos modificados xeneticamente, os prazos para a súa autorización poderán ser ampliados, notificando ao promotor o novo prazo.

Artigo 26. *Suspensión e revogación da autorización do ensaio clínico.*

1. A autorización do ensaio clínico suspenderase ou revogarase, de oficio ou por petición xustificada do promotor, mediante resolución da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios nos seguintes supostos:

- a) Se se viola a lei.
- b) Se se alteran as condicións da súa autorización.
- c) Se non se cumpren os principios éticos recollidos no artigo 60 da Lei 25/1990, do 20 de decembro, do medicamento.
- d) Para protexer os suxeitos do ensaio.
- e) En defensa da saúde pública.

2. A resolución pola que se suspenda ou revogue a autorización do ensaio adoptarse logo da instrución do oportuno procedemento, con audiencia ao interesado que se deberá pronunciar no prazo de sete días contado desde a notificación do inicio do procedemento.

Unha vez adoptada a resolución citada no parágrafo anterior, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios notificaralles a decisión adoptada, con expresa indicación dos motivos, aos comités éticos de investigación clínica participantes, á Comisión Europea, á Axencia Europea para a Avaliación de Medicamentos, ás autoridades sanitarias das comunidades autónomas e ás autoridades sanitarias dos demais Estados membros.

3. As autoridades sanitarias das comunidades autónomas, por propia iniciativa ou por proposta do comité ético de investigación clínica correspondente, poderán resolver a suspensión cautelar do ensaio clínico nos casos previstos no número 1, e notificaranllo de inmediato á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, a cal, conforme o establecido no número 2, resolverá a suspensión ou revogación da autorización do ensaio ou, de ser o caso, o levantamento da medida cautelar.

Artigo 27. *Informe final do ensaio clínico.*

1. Unha vez finalizada a realización do ensaio clínico, no prazo de 90 días, o promotor notificará á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios e aos comités éticos implicados o final do ensaio.

2. En caso de terminación anticipada, no prazo de 15 días o promotor remitirá á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios e aos comités éticos de investigación clínica implicados un informe que inclúa

os datos obtidos ata o momento da súa conclusión anticipada, así como os motivos desta, e de ser o caso as medidas adoptadas en relación cos suxeitos participantes no ensaio.

3. No prazo dun ano desde o final do ensaio, o promotor remitirá á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios e aos comités éticos de investigación clínica implicados un resumo do informe final sobre os resultados do ensaio.

4. Cando a duración do ensaio sexa superior a un ano, será necesario ademais que o promotor remita un informe anual sobre a marcha do ensaio.

5. En todos os casos se seguirán as instrucións para a realización de ensaios clínicos en España ou, de ser o caso, as directrices da Comisión Europea, que publicará o Ministerio de Sanidade e Consumo.

CAPÍTULO V

Do uso compasivo

Artigo 28. *Uso compasivo de medicamentos.*

1. Enténdese por uso compasivo de medicamentos a utilización en pacientes illados e á marxe dun ensaio clínico de medicamentos en investigación, incluídas especialidades farmacéuticas para indicacións ou condicións de uso distintas das autorizadas, cando o médico baixo a súa exclusiva responsabilidade considere indispensable a súa utilización.

2. Para utilizar un medicamento baixo as condicións de uso compasivo requirirase o consentimento informado do paciente ou do seu representante legal, un informe clínico en que o médico xustifique a necesidade de tal tratamento, a conformidade do director do centro onde se vaia aplicar o tratamento e a autorización da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

3. O médico responsable comunicará á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios os resultados do tratamento, así como as sospeitas de reaccións adversas que poidan ser debidas a este.

Artigo 29. *Continuación do tratamento tras a finalización do ensaio.*

Unha vez finalizado o ensaio, toda continuación na administración do medicamento en investigación, mentres non se autorice o medicamento para esas condicións de uso, se rexerá polas normas establecidas para o uso compasivo no artigo anterior.

CAPÍTULO VI

Aspectos económicos

Artigo 30. *Aspectos económicos do ensaio clínico.*

1. Todos os aspectos económicos relacionados co ensaio clínico quedarán reflectidos nun contrato entre o promotor e cada un dos centros onde se vaia realizar o ensaio. Esta documentación porase á disposición do comité ético de investigación clínica correspondente.

2. As administracións sanitarias competentes para cada servizo de saúde establecerán os requisitos comúns e as condicións de financiamento, así como o modelo de contrato de conformidade cos principios xerais de coordinación que acorde o Consello Interterritorial do Sistema Nacional de Saúde.

3. No contrato constará o orzamento inicial do ensaio, que especificará os custos indirectos que aplicará o centro, así como os custos directos extraordinarios, considerando como tales aqueles gastos alleos aos que houbese se o suxeito non participase no ensaio, como

análises e exploracións complementarias engadidas, cambios na duración da atención aos enfermos, reembolso por gastos aos pacientes, compra de aparellos e compensación para os suxeitos do ensaio e investigadores. Tamén constarán os termos e prazos dos pagamentos, así como calquera outra responsabilidade subsidiaria que contraían as partes.

CAPÍTULO VII

Medicamentos en investigación

Artigo 31. *Fabricación.*

1. A fabricación de medicamentos non autorizados en España para a súa utilización no ámbito dun ensaio clínico unicamente se poderá realizar logo de autorización da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios. Esta autorización estará vixente durante o tempo de realización do ensaio clínico en que se utilicen.

2. O fabricante dun medicamento en investigación debe estar autorizado para o exercicio da súa actividade de acordo co establecido no Real decreto 1564/1992, do 18 de decembro, polo que se desenvolve e regula o réxime de autorización dos laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos e a garantía de calidade da súa fabricación industrial.

3. No caso de que algunha das fases da fabricación, como o acondicionamento final, se realicen nun servizo de farmacia hospitalario, este servizo quedará excluído da autorización prevista no número 2.

4. En todas as fases da fabricación dun medicamento en investigación se deben seguir as normas de correcta fabricación de medicamentos na Unión Europea, incluído o seu anexo 13, publicadas polo Ministerio de Sanidade e Consumo.

Artigo 32. *Importación.*

1. A importación de medicamentos en investigación, para a súa utilización no ámbito dun ensaio clínico, unicamente se poderá realizar logo de autorización da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

2. O laboratorio farmacéutico importador garantirá que o medicamento foi elaborado por un fabricante debidamente autorizado no país de orixe e que cumpre normas de correcta fabricación, polo menos equivalentes ás establecidas pola Unión Europea, sen prexuízo da responsabilidade do promotor establecida no artigo 35.

3. A solicitude de fabricación ou importación de medicamentos en investigación poderá solicitarse en unidade de acto coa solicitude de realización do ensaio clínico ao que estean destinados.

A fabricación ou importación de medicamentos hemo-derivados, estupefacientes ou psicótropos rexeranse pola súa normativa específica na materia.

Artigo 33. *Etiquetaxe.*

A etiquetaxe dos medicamentos en investigación deberá figurar polo menos na lingua española oficial do Estado e adecuarse ao establecido no anexo 13 das normas de correcta fabricación de medicamentos na Unión Europea.

CAPÍTULO VIII

Normas de boa práctica clínica

Artigo 34. *Normas de boa práctica clínica.*

Todos os ensaios clínicos con medicamentos que se realicen en España deberán levarse a cabo de acordo coas

normas de boa práctica clínica publicadas polo Ministerio de Sanidade e Consumo, sempre que non se opoñan ao disposto neste real decreto.

Artigo 35. *Promotor.*

1. O promotor ou o seu representante legal deberá estar establecido nun dos Estados membros da Unión Europea.

2. Correspóndelle ao promotor asinar as solicitudes de ditame e autorización dirixidas ao comité ético de investigación clínica e á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

3. Son responsabilidades do promotor:

a) Establecer e manter un sistema de garantías e control de calidade, con procedementos normalizados de traballo escritos, de forma que os ensaios sexan realizados e os datos xerados, documentados e comunicados de acordo co protocolo, as normas de boa práctica clínica e o disposto neste real decreto.

b) Asinar, xunto co investigador que corresponda, o protocolo e calquera das súas modificacións.

c) Seleccionar o investigador máis adecuado segundo a súa cualificación e medios dispoñibles, e asegurarse de que este levará a cabo o estudo tal como está especificado no protocolo.

d) Proporcionar a información básica e clínica dispoñible do produto en investigación e actualizala ao longo do ensaio.

e) Solicitar o ditame do comité ético de investigación clínica e a autorización da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, así como subministrarlles a información e solicitar as autorizacións que procedan, sen prexuízo da comunicación ás comunidades autónomas, en caso de modificación ou violación do protocolo ou interrupción do ensaio, e as razóns para isto.

f) Subministrar de forma gratuíta os medicamentos en investigación, garantir que se cumpriron as normas de correcta fabricación e que as mostras están adecuadamente envasadas e etiquetadas. Tamén é responsable da conservación de mostras e dos seus protocolos de fabricación e control, do rexistro das mostras entregadas e de asegurarse de que no centro onde se realiza o ensaio existirá un procedemento correcto de manexo, conservación e uso de tales mostras.

Excepcionalmente, poderanse acordar co centro outras vías de subministración.

g) Designar o monitor que vivirá a marcha do ensaio.

h) Comunicar ás autoridades sanitarias, aos investigadores e aos comités éticos de investigación clínica involucrados no ensaio as sospeitas de reaccións adversas graves e inesperadas de conformidade co establecido nos artigos 43 a 46.

i) Proporcionarlle ao investigador e ao comité ético de investigación clínica, de forma inmediata, calquera información de importancia á que teña acceso durante o ensaio.

j) Proporcionar compensación económica aos suxeitos en caso de lesión ou morte relacionadas co ensaio. Proporcionarlle ao investigador cobertura legal e económica nestes casos excepto cando a lesión sexa consecuencia de negligencia ou mala práctica do investigador.

k) Acordar co investigador as obrigas en canto ao tratamento de datos, elaboración de informes e publicación de resultados. En calquera caso, o promotor é responsable de elaborar os informes finais ou parciais do ensaio e comunicarllos a quen corresponda.

l) O promotor disporá dun punto de contacto, onde os suxeitos do ensaio poidan obter maior información sobre este, que poderá delegar no investigador.

Artigo 36. *Monitor.*

Son responsabilidades do monitor:

a) Traballar de acordo cos procedementos normalizados de traballo do promotor, visitar o investigador antes, durante e despois do ensaio para comprobar o cumprimento do protocolo, garantir que os datos son rexistrados de forma correcta e completa, así como asegurarse de que se obtivo o consentimento informado de todos os suxeitos antes da súa inclusión no ensaio.

b) Asegurarse de que os investigadores e o centro onde se realizará a investigación son adecuados para este propósito durante o período de realización do ensaio.

c) Asegurarse de que tanto o investigador principal como os seus colaboradores foron informados adecuadamente e garantir en todo momento unha comunicación rápida entre investigador e promotor.

d) Verificar que o investigador cumpre o protocolo e todas as súas modificacións aprobadas.

e) Comprobar que o almacenamento, distribución, devolución e documentación dos medicamentos en investigación é seguro e adecuado.

f) Remitirlle ao promotor informes das visitas de monitorización e de todos os contactos relevantes co investigador.

Artigo 37. *Investigador.*

1. O investigador dirixe e responsabilízase da realización práctica do ensaio clínico nun centro, e asina xunto co promotor a solicitude, corresponsabilizándose con el.

2. Soamente poderá actuar como investigador un médico ou persoa que exerza unha profesión recoñecida en España para levar a cabo as investigacións en razón da súa formación científica e da súa experiencia na atención sanitaria requirida.

3. Son responsabilidades do investigador:

a) Estar de acordo e asinar xunto co promotor o protocolo do ensaio.

b) Coñecer a fondo as propiedades dos medicamentos en investigación.

c) Garantir que o consentimento informado se recolle de conformidade co establecido neste real decreto.

d) Recoller, rexistrar e notificar os datos de forma correcta e garantir a súa veracidade.

e) Notificarlle inmediatamente os acontecementos adversos graves ou inesperados ao promotor.

f) Garantir que todas as persoas implicadas respectarán a confidencialidade de calquera información acerca dos suxeitos do ensaio, así como a protección dos seus datos de carácter persoal.

g) Informar regularmente o comité ético de investigación clínica da marcha do ensaio.

h) Corresponsabilizarse co promotor da elaboración do informe final do ensaio, dando o seu acordo coa súa sinatura.

Artigo 38. *Publicacións.*

1. O promotor está obrigado a publicar os resultados, tanto positivos como negativos, dos ensaios clínicos autorizados en revistas científicas e con mención ao comité ético de investigación clínica que aprobou o estudo.

2. Cando se fagan públicos estudos e traballos de investigación sobre medicamentos, dirixidos á comunidade científica, faranse constar os fondos obtidos polo autor por ou para a súa realización e a fonte de financiamento.

3. Manterase en todo momento o anonimato dos suxeitos participantes no ensaio.

4. Os resultados ou conclusións dos ensaios clínicos comunicaranse preferentemente en publicacións científicas antes de seren divulgados ao público non sanitario. Non se darán a coñecer de modo prematuro ou sensacionalista tratamentos de eficacia aínda non determinada, nin se exaxerará esta.

5. A publicidade de medicamentos en investigación queda terminantemente prohibida, tal como se establece na Lei 25/1990, do 20 de decembro, do medicamento, o Real decreto 1416/1994, do 25 de xuño, polo que se regula a publicidade dos medicamentos, o Real decreto 1907/1996, do 2 de agosto, sobre publicidade e promoción comercial de produtos, actividades ou servizos con pretendida finalidade sanitaria, e a Lei 34/1988, do 11 de novembro, xeral de publicidade.

Artigo 39. *Arquivo da documentación do ensaio clínico.*

Os documentos que constitúen o arquivo mestre dun ensaio clínico deberán conservarse durante o tempo e conforme as especificacións establecidas nas instrucións para a realización de ensaios clínicos en España ou, de ser o caso, as directrices da Comisión Europea que publicará o Ministerio de Sanidade e Consumo.

CAPÍTULO IX

Verificación do cumprimento das normas de boa práctica clínica

Artigo 40. *Inspeccións.*

1. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios e as autoridades sanitarias competentes das comunidades autónomas, no ámbito das súas respectivas competencias, verificarán a aplicación deste real decreto, das normas de boa práctica clínica e das normas de correcta fabricación nos ensaios clínicos que se realicen en España, a través das correspondentes inspeccións.

2. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios informará a Axencia Europea de Avaliación de Medicamentos das inspeccións efectuadas e dos seus resultados.

Así mesmo, será responsable da introdución dos datos relativos a inspeccións na base de datos europea de ensaios clínicos EUDRACT, de acordo co especificado nas instrucións para a realización de ensaios clínicos en España ou, de ser o caso, as directrices da Comisión Europea, que publicará o Ministerio de Sanidade e Consumo.

3. As inspeccións serán levadas a cabo por inspectores debidamente cualificados e designados para tal efecto nos lugares relacionados coa realización dos ensaios clínicos e, entre outros, no centro ou centros en que se leve a cabo o ensaio, o lugar de fabricación do medicamento en investigación, calquera laboratorio de análises utilizado no ensaio clínico e/ou nas instalacións do promotor.

4. Tras a inspección elaborárase un informe que se porá á disposición dos inspeccionados. Tamén se poderá poñer á disposición do comité ético de investigación clínica implicado, das autoridades competentes en España e demais Estados membros da Unión Europea e da Axencia Europea de Avaliación de Medicamentos,

5. Correspóndelle á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios solicitar a colaboración das autoridades competentes doutros Estados membros da Unión Europea e terceiros Estados para a inspección do centro do ensaio, instalacións do promotor ou instalacións do fabricante do medicamento en investigación establecido fóra do territorio nacional.

CAPÍTULO X

Comunicacións

Artigo 41. *Bases de datos.*

1. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios responsabilizarase da inclusión na base de datos europea de ensaios clínicos EUDRACT dos datos relativos aos ensaios clínicos que se leven a cabo no territorio nacional, de acordo co establecido nas instrucións para a realización de ensaios clínicos en España ou, de ser o caso, as directrices da Comisión Europea, que publicará o Ministerio de Sanidade e Consumo.

2. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios responsabilizarase de manter actualizada a súa base de datos dos ensaios clínicos autorizados que se leven a cabo no territorio nacional. As autoridades competentes das comunidades autónomas terán acceso aos datos relativos aos ensaios que se realicen no seu ámbito territorial.

3. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios porá á disposición dos cidadáns a través da súa páxina web información referente ao título do ensaio, promotor, centros implicados, patoloxía e poboación en estudo dos ensaios clínicos autorizados.

Considerarase que non existe oposición, por parte do promotor do ensaio, á publicación dos datos antes indicados dos ensaios promovidos por el, sempre que non se faga indicación expresa na súa contra na solicitude de autorización do ensaio clínico dirixida á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

CAPÍTULO XI

Da vixilancia da seguridade dos medicamentos en investigación

Artigo 42. *Obrigas dos investigadores no rexistro e comunicación de acontecementos adversos.*

1. O investigador comunicarlle inmediatamente ao promotor todos os acontecementos adversos graves, salvo cando se trate dos sinalados no protocolo ou no manual do investigador como acontecementos que non requiran comunicación inmediata. A comunicación inicial irá seguida de comunicacións escritas pormenorizadas. nas comunicacións iniciais e nas de seguimento identificaranse os suxeitos do ensaio mediante un número de código específico para cada un deles.

2. Os acontecementos adversos e/ou os resultados de laboratorio anómalos cualificados no protocolo como determinantes para as avaliacións de seguridade comunicaránse ao promotor consonte os requisitos de comunicación e dentro dos períodos especificados no protocolo.

3. En caso de que se comunicase un falecemento dun suxeito participante nun ensaio clínico, o investigador proporcionaralles ao promotor e aos comités éticos de investigación clínica implicados toda a información complementaria que lle soliciten.

Artigo 43. *Obrigas do promotor no rexistro, avaliación e comunicación de acontecementos adversos.*

1. O promotor manterá uns rexistros detallados de todos os acontecementos adversos que lle comuniquen os investigadores. Estes rexistros presentaráselles á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios cando esta así o solicite.

2. O promotor ten a obriga de avaliar de forma continua a seguridade dos medicamentos en investigación utilizando toda a información ao seu alcance. Así mesmo,

débelles comunicar sen tardanza á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, aos órganos competentes das comunidades autónomas onde se realice o ensaio clínico e aos comités éticos de investigación clínica implicados calquera información importante que afecte á seguridade do medicamento en investigación. Esta comunicación realizarase segundo os criterios que se especifican nos artigos seguintes e de acordo cos procedementos establecidos nas instrucións para a realización de ensaios clínicos en España ou, de ser o caso, directrices da Comisión Europea, que publicará o Ministerio de Sanidade e Consumo.

3. A comunicación de información de seguridade do promotor aos investigadores seguirá o especificado nas normas de boa práctica clínica.

Artigo 44. Notificación expeditiva de casos individuais de sospeita de reacción adversa á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

1. O promotor notificará á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios todas as sospeitas de reaccións adversas graves e á vez inesperadas asociadas aos medicamentos en investigación, tanto se ocorren en España coma noutros Estados, e tanto se ocorreron no ensaio clínico autorizado coma noutros ensaios clínicos ou nun contexto de uso diferente, sempre que estes medicamentos non se encontren comercializados en España. Para os produtos comercializados, incluíndo o medicamento utilizado como control ou os medicamentos utilizados como concomitantes, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios emitirá unhas directrices específicas que terán en conta os requirimentos de farmacovixilancia co obxecto de evitar posibles duplicacións na notificación.

2. O prazo máximo de notificación será de 15 días naturais a partir do momento en que o promotor teña coñecemento da sospeita de reacción adversa. Cando a sospeita de reacción adversa grave e inesperada ocasionase a morte do suxeito, ou puxese en perigo a súa vida, o promotor informará a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios no prazo máximo de sete días naturais a partir do momento en que o promotor teña coñecemento do caso. Esta información deberá ser completada, no posible, nos oito días seguintes.

3. Cando as sospeitas de reaccións adversas graves e inesperadas ocorran nun ensaio clínico dobre cego, deberase desvelar o código de tratamento dese paciente concreto para efectos de notificación. Sempre que sexa posible, manterase o carácter cego para o investigador, e para as persoas encargadas da análise e interpretación dos resultados, así como da elaboración das conclusións do estudo. Naqueles casos en que se considere que este sistema de notificación poida interferir coa validez do estudo, poderá acordarse coa Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios un sistema de notificación específico.

4. As sospeitas de reaccións adversas atribuíbles a placebo non estarán suxeitas a este sistema de notificación individualizada.

5. As notificacións realizaranse preferiblemente utilizando o formato electrónico estándar europeo. Cando isto non sexa posible, debido a un motivo xustificativo, utilizarase o formulario de notificación en papel para as notificacións de sospeitas de reacción adversa que ocorran en España. Para as notificacións de sospeitas de reacción adversa que ocorran fóra de España, poderá utilizarse un formulario estándar internacional. As notificacións que ocorran en España, con independencia do formato utilizado, terán que ser comunicadas na lingua española oficial do Estado.

6. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios manterá unha rede de proceso de datos para

rexistrar todas as sospeitas de reaccións adversas graves inesperadas dun medicamento en investigación das cales teña coñecemento. Esta rede permitirá, ademais da recepción de comunicacións electrónicas, o acceso en tempo real das comunidades autónomas e a comunicación electrónica á Axencia Europea de Avaliación de Medicamentos das sospeitas de reaccións adversas graves inesperadas que ocorren en España.

Artigo 45. Notificación expeditiva de casos individuais de sospeita de reacción adversa aos órganos competentes das comunidades autónomas.

1. O promotor notificaralles aos órganos competentes das comunidades autónomas no territorio das cales se estea realizando o ensaio, de forma individual e no prazo máximo de 15 días, todas as sospeitas de reaccións adversas que sexan á vez graves e inesperadas asociadas ao medicamento en investigación e que ocorren en pacientes seleccionados nos seus respectivos ámbitos territoriais. Este prazo máximo será de sete días cando se trate de sospeitas de reaccións adversas que produzan a morte ou ameacen a vida. Para os medicamentos comercializados, incluíndo o utilizado como control ou os utilizados como concomitantes, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios emitirá unhas directrices específicas que terán en conta os requirimentos de farmacovixilancia co obxecto de evitar posibles duplicacións na notificación.

2. O promotor notificará calquera outra información sobre reaccións adversas graves e inesperadas asociadas ao medicamento en investigación cando así o dispoñan as normativas específicas das comunidades autónomas e, en calquera caso, se a información supón un cambio importante no perfil de seguridade do produto investigado.

3. Cando o promotor realice a comunicación en formato electrónico non será precisa a notificación ás comunidades autónomas, dado que esta información lles será accesible en tempo real a través da rede de proceso de datos.

Artigo 46. Notificación expeditiva de casos individuais de sospeita de reacción adversa aos comités éticos de investigación clínica.

1. O promotor notificará aos comités éticos implicados, de forma individual e no prazo máximo de 15 días, todas as sospeitas de reaccións adversas que sexan á vez graves e inesperadas asociadas ao medicamento en investigación e que ocorren en pacientes seleccionados nos seus respectivos ámbitos. O prazo máximo será de sete días cando se trate de sospeitas de reaccións adversas que produzan a morte ou ameacen a vida.

2. O promotor notificará calquera outra información sobre reaccións adversas graves e inesperadas asociadas ao medicamento de investigación cando así o dispoñan os comités éticos implicados no momento do ditame favorable do estudo e, en calquera caso, se a información supón un cambio importante no perfil de seguridade do produto investigado. Os comités éticos implicados poderán establecer que esta información adicional lles sexa subministrada periodicamente de forma resumida. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, en consonancia coas disposicións europeas, publicará as correspondentes directrices para orientar os promotores.

Artigo 47. Informes periódicos de seguridade.

1. Adicionalmente á notificación expeditiva, os promotores de ensaios clínicos prepararán un informe

periódico en que se avalíe a seguridade do medicamento en investigación tendo en conta toda a información dispoñible.

2. O informe periódico de seguridade presentarase á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, aos órganos competentes das comunidades autónomas correspondentes e aos comités éticos de investigación clínica implicados, anualmente ata o final do ensaio e sempre que o soliciten as autoridades sanitarias ou os comités éticos implicados.

3. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios determinará o formato do informe periódico de seguridade tendo en conta a normativa europea ao respecto. O informe periódico de seguridade non substituirá a solicitude de modificacións aos documentos do ensaio, que seguirá o seu procedemento específico.

4. Sen prexuízo da periodicidade sinalada para os informes de seguridade, o promotor preparará un informe de avaliación ad hoc sempre que exista un problema de seguridade relevante. Este informe presentarase sen tardanza á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, aos órganos competentes das comunidades autónomas e aos comités éticos de investigación clínica concernidos.

5. O informe periódico de seguridade poderá ser unha parte do informe anual e final correspondentes ou ben ser preparado de forma independente.

CAPÍTULO XII

Infraccións

Artigo 48. *Infraccións administrativas en materia de ensaios clínicos.*

Constituirán infraccións administrativas as previstas no artigo 108 da Lei 25/1990, do 20 de decembro, do medicamento, e serán sancionadas de acordo co artigo 109 da mesma lei.

Disposición adicional única. *Ensaos clínicos con produtos sanitarios.*

Os ensaios clínicos con produtos sanitarios rexeranse polos principios recollidos neste real decreto no que lles resulte de aplicación.

Disposición transitoria primeira. *Réxime transitorio.*

Os procedementos iniciados con anterioridade á entrada en vigor deste real decreto rexeranse polo establecido no Real decreto 561/1993, do 16 de abril, polo que se establecen os requisitos para a realización de ensaios clínicos con medicamentos.

Disposición transitoria segunda. *Aplicación deste real decreto ao ámbito dos servizos sanitarios das Forzas Armadas.*

Mentres non se desenvolvan as previsións contidas na disposición adicional segunda da Lei 25/1990, do 20 de decembro, do medicamento, na aplicación deste real decreto ao ámbito dos servizos sanitarios das Forzas Armadas observaranse as seguintes normas:

a) Corresponderalle ao Ministerio de Sanidade e Consumo a acreditación dos comités éticos de investigación clínica.

b) O Ministerio de Defensa, a través da Inspección Xeral de Sanidade da Defensa, exercerá as competencias en materia de inspección, recepción de comunicacións e notificacións e as demais que este real decreto lles atribúe ás comunidades autónomas.

Disposición derogatoria única. *Derogación normativa.*

Queda derogado o Real decreto 561/1993, do 16 de abril, polo que se establecen os requisitos para a realización de ensaios clínicos con medicamentos, sen prexuízo do disposto na disposición transitoria primeira, así como calquera outra disposición de igual ou inferior rango que se opoña ao disposto neste real decreto.

Disposición derradeira primeira. *Título habilitante.*

Este real decreto ten carácter de lexislación sobre produtos farmacéuticos para os efectos previstos no artigo 149.1.16.^ª da Constitución española, e adóptase en desenvolvemento do título III da Lei 25/1990, do 20 de decembro, do medicamento.

Disposición derradeira segunda. *Facultade de desenvolvemento.*

Facúltase o ministro de Sanidade e Consumo para ditar as disposicións necesarias para o desenvolvemento deste real decreto, conforme o avance dos coñecementos científicos e técnicos e de acordo coas orientacións da Unión Europea.

Así mesmo, facúltase o ministro de Sanidade e Consumo para a adopción das normas de boa práctica clínica e as instrucións para a realización de ensaios clínicos en España, de acordo coas directrices que adopte a Comisión Europea.

Disposición derradeira terceira. *Entrada en vigor.*

O presente real decreto entrará en vigor o día 1 de maio de 2004.

Dado en Madrid, o 6 de febreiro de 2004.

JUAN CARLOS R.

A ministra de Sanidade e Consumo,
ANA MARÍA PASTOR JULIÁN

2591 *REAL DECRETO 183/2004, do 30 de xaneiro, polo que se regula a tarxeta sanitaria individual. («BOE» 37, do 12-2-2004.)*

A Lei 16/2003, do 28 de maio, de cohesión e calidade do Sistema Nacional de Saúde, establece, no seu artigo 57, que o acceso dos cidadáns ás prestacións da atención sanitaria que proporciona o Sistema Nacional de Saúde se facilitará a través da tarxeta sanitaria individual, como documento administrativo que acredita determinados datos do seu titular. Do mesmo modo, a lei establece que, sen prexuízo da súa xestión no ámbito territorial respectivo por cada comunidade autónoma, as tarxetas incluírán, de maneira normalizada, os datos básicos de identificación do titular da tarxeta, do dereito que o asiste en relación coa prestación farmacéutica e do servizo de saúde ou entidade responsable da asistencia sanitaria. Os dispositivos que as tarxetas incorporen para almacenar a información básica e as aplicacións que a traten deberán permitir que a lectura e comprobación dos datos sexa tecnicamente posible en todo o territorio do Estado.

Por outra parte, e co obxectivo de poder identificar de forma segura e unívoca a cada cidadán, a lei encoméndalle ao Ministerio de Sanidade e Consumo a xeración dun código de identificación persoal único para o Sistema Nacional de Saúde, mediante o desenvolvemento dunha base datos que recolla a información básica de usuarios do Sistema Nacional de Saúde, de tal maneira que os