

## I. DISPOSICIONS GENERALS

### MINISTERI DE SANITAT, SERVEIS SOCIALS I IGUALTAT

**14082** *Reial decret 1090/2015, de 4 de desembre, pel qual es regulen els assajos clínics amb medicaments, els comitès d'ètica de la recerca amb medicaments i el Registre espanyol d'estudis clínics.*

La recerca clínica amb medicaments constitueix l'element bàsic que permet que les agències de medicaments autoritzin els medicaments, que els seus titulars els comercialitzin amb les garanties que la legislació exigeix i que arribin finalment a la pràctica clínica per a benefici dels pacients. Permet també investigar noves formes d'ús o formes d'ús més eficients una vegada que els medicaments ja estan comercialitzats. En definitiva, la recerca clínica permet generar coneixement d'alta qualitat per desenvolupar eines terapèutiques que millorin les ja disponibles i que contribueixin a la prevenció, l'alleugeriment i la cura de les malalties i a la millora de la qualitat de vida de la població.

Per a això, la recerca clínica s'ha de desenvolupar en un entorn que garanteixi la protecció de les persones que hi participen i de conformitat amb elements com la Declaració d'Hèlsinki, aprovada per l'Associació Mèdica Mundial, i el Conveni del Consell d'Europa per a la protecció dels drets humans i la dignitat de l'ésser humà respecte a les aplicacions de la biologia i la medicina, subscrit a Oviedo. Així mateix, ha de garantir els principis bàsics que recull 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, i la Llei 26/2011, d'1 d'agost, d'adaptació normativa a la Convenció Internacional sobre els Drets de les Persones amb Discapacitat. Finalment, també ha de garantir que els resultats que se'n derivin siguin de qualitat i útils per als fins expressats anteriorment, per la qual cosa s'ha de desenvolupar en un context de màxima transparència.

Al mateix temps, és necessari fomentar la recerca clínica de medicaments orfes i de medicaments destinats al tractament de grups de població com ara nens, dones i ancians que tradicionalment han estat poc representats en la recerca clínica.

L'harmonització europea en matèria d'assajos clínics es deu tant a la normativa general sobre medicaments com, específicament, a 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 amb medicaments d'ús humà. A Espanya, el Reial decret 223/2004, de 6 de febrer, pel qual es regulen els assajos clínics amb medicaments, va incorporar en la seva totalitat a l'ordenament jurídic intern aquesta directiva, i va establir els principis i requisits bàsics que han regulat fins avui la realització d'assajos clínics amb medicaments i als comitès ètics de recerca clínica com a garante de la seva qualitat ètica i científica. Posteriorment, la Llei 29/2006, de 26 de juliol, de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris, igual que en l'actualitat el text refós aprovat pel Reial decret legislatiu 1/2015, de 24 de juliol, va emparar en el seu títol III els assajos clínics amb medicaments sota la rúbrica «De les garanties de la recerca dels medicaments d'ús humà» i, addicionalment, l'Ordre SCO/256/2007, de 5 de febrer, per la qual s'estableixen els principis i les directrius detallades de bona pràctica clínica i els requisits per autoritzar la fabricació o importació de medicaments en recerca d'ús humà va incorporar en la seva totalitat a l'ordenament jurídic nacional la Directiva 2005/28/CE de la Comissió, de 8 d'abril, per la qual s'estableixen els principis i les directrius detallades de les bones pràctiques clíniques respecte als medicaments en recerca d'ús humà, així com els requisits per autoritzar la fabricació o importació d'aquests productes.

Tanmateix, la regulació dels assajos clínics amb medicaments ha estat objecte en els últims anys d'algunes crítiques i anàlisis públiques que s'han centrat en la complexitat del procediment d'autorització de l'assaig, fet que imposava una càrrega burocràtica

desproporcionada a l'autorització que ha dificultat la recerca clínica a la Unió Europea. Tot i que la Comissió Europea va publicar diferents documents per millorar i harmonitzar encara més l'aplicació de la legislació, finalment s'ha publicat el Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014, sobre els assajos clínics de medicaments d'ús humà, i pel qual es deroga la Directiva 2001/20/CE i en el qual es plantegen canvis profunds cercant la simplificació dels procediments sense restar garanties per als participants en els assajos clínics.

El nou Reglament estableix, d'una banda, procediments comuns per autoritzar assajos clínics a tota Europa instant que els estats membres cooperin en l'avaluació mitjançant una posició única i comuna, però deixa fora d'aquesta cooperació, de l'altra, els aspectes de caràcter intrínsecament nacional que requereixen una avaluació per part de cada Estat membre. A més, amb la finalitat de fomentar la recerca clínica a la Unió Europea, fixa uns terminis d'avaluació molt taxats, manté el concepte d'autorització tàcita i no estableix terminis mínims per a l'autorització.

La nova regulació europea introdueix també alguns canvis en les definicions que són de gran rellevància, especialment, però no només, per a la recerca promoguda per investigadors acadèmics. Així, introdueix el concepte d'«assaig clínic de baix nivell d'intervenció» sobre el qual crida a adoptar normes menys rigoroses en aspectes com ara la monitorització, el contingut de l'arxiu mestre o la traçabilitat, sense detriment de la seguretat dels individus que hi participen.

En definitiva, i ja que la Comissió Europea opta per la fórmula jurídica de reglament, els aspectes que s'hi regulen són d'aplicació directa per als estats membres i redunden en una menor variabilitat en l'aplicació de les normes. Tanmateix, el mateix reglament deixa al desenvolupament nacional aspectes bàsics com són l'organització per la qual cada Estat arriba a la posició única en l'avaluació, l'avaluació dels aspectes ètics i el consentiment informat o, entre d'altres, els mecanismes de compensació. D'altra banda, atès que la data d'aplicació del reglament es posposa fins a no abans de maig de 2016, i es manté la possibilitat que el promotor sol·liciti l'autorització d'un assaig clínic a l'empara de la Directiva 2001/20/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 4 d'abril de 2001, almenys en els tres anys següents a la data de publicació del reglament, s'han de mantenir de manera temporal alguns aspectes de la transposició d'aquesta directiva.

Els canvis adoptats en el Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014, requereixen conseqüentment la introducció de modificacions substancials en la legislació nacional amb l'objecte de fer-ne possible el compliment quan el reglament sigui aplicable. Tanmateix, després de deu anys de l'entrada en vigor del Reial decret 223/2004, de 6 de febrer, s'havien identificat també algunes possibles millores a efectuar en el procediment d'autorització dels assajos clínics a Espanya. Aquestes, en línia amb les que ha recollit el nou reglament, abracen aspectes com l'increment de l'eficiència en els processos de comunicació i avaluació o la delimitació de les responsabilitats de tots els agents implicats. Tot això ha fet aconsellable no esperar a la data d'aplicació del reglament per emprendre els canvis necessaris en la legislació nacional amb l'objectiu d'adaptar-se ràpidament a la nova regulació i mantenir una posició competitiva d'Espanya en el context europeu i mundial de la recerca clínica.

En aquest sentit, hi ha dos aspectes del desenvolupament nacional de la legislació que mereixen un comentari a part. D'una banda, era necessari emprendre la integració dels comitès ètics de recerca clínica en el desplegament de la Llei 14/2007, de 3 de juliol, de recerca biomèdica. Aquesta Llei determina en la seva disposició transitòria tercera que els comitès ètics de recerca clínica han de deixar d'existir en el moment en què es constitueixin els comitès d'ètica de la recerca. En el desplegament de la Llei 14/2007, de 3 de juliol, es preveu a més la creació d'una autoritat nacional de comitès d'ètica de la recerca que s'encarregui dels aspectes generals de coordinació i del registre dels comitès. Tanmateix, donades les peculiaritats de la recerca clínica amb medicaments i les necessitats imposades en el nou reglament, la coordinació de la decisió única per als assajos clínics amb medicaments, així com d'altres aspectes de supervisió relatius als comitès d'ètica de la recerca acreditats per a l'avaluació d'estudis amb medicaments correspon, segons

aquest Reial decret, a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. A més, s'estableixen els requisits addicionals que han de complir els comitès d'ètica de la recerca per poder ser acreditats com a comitès d'ètica de la recerca amb medicaments, tenint en compte les especificitats aplicables a la recerca clínica amb medicaments i productes sanitaris, i prenent com a referència els criteris d'acreditació que es determinin en el desplegament de la llei esmentada.

Finalment, aquest Reial decret desplega un aspecte del text refós de la Llei de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris, que, en el seu article 62, estableix les bases del registre nacional públic i lliure d'assajos clínics amb medicaments d'ús humà com una mesura necessària per a la transparència. Per a això estableix que l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de posar a disposició dels ciutadans a la seva pàgina web certa informació sobre els assajos clínics autoritzats. En aquest Reial decret es desplega reglamentàriament el Registre espanyol d'estudis clínics des d'una perspectiva més àmplia per permetre també el registre dels estudis observacionals amb medicaments que són classificats per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. A més, en la creació d'aquest registre s'ha tingut en compte la utilitat pública que es planteja en el text refós de la Llei de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris, per als assajos clínics amb medicaments i s'ha estès, de manera voluntària, a tots els estudis clínics prospectius fora de l'àmbit dels medicaments. Així, el registre és obligatori i complet pel que fa a estudis clínics amb medicaments, però queda obert a la seva utilització com a registre voluntari per a qualsevol altre tipus d'estudi clínic quan els seus promotors el vulguin utilitzar amb els fins que estableix la plataforma de registres internacionals d'assajos clínics de l'Organització Mundial de la Salut.

Per a l'Organització Mundial de la Salut, el registre, la publicació i l'accés del públic als continguts rellevants dels assajos clínics és una responsabilitat científica, ètica i moral. La mateixa Organització Mundial de la Salut ha establert quin és el conjunt mínim de dades d'un assaig clínic que s'han de fer públics. Aquest estàndard és el mateix que han adoptat el Parlament i el Consell europeus per fer públiques les dades contingudes en la base de dades EudraCT que conté la informació dels assajos clínics amb medicaments en què participa algun centre ubicat en l'Espai Econòmic Europeu i que han estat autoritzats per l'autoritat nacional competent. El contingut del Registre espanyol d'estudis clínics s'ajusta als estàndards fixats en la plataforma internacional de registres d'assajos clínics de l'Organització Mundial de la Salut. També s'ha tingut en compte que el sol·licitant d'una autorització d'assaig clínic amb medicaments o de classificació per a estudis observacionals ja proporciona la informació sobre l'estudi clínic amb medicaments a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris d'acord amb la normativa espanyola i europea en aquest sentit. Per això, s'han d'utilitzar les tecnologies de la informació i la comunicació per agilitzar la tramitació.

Aquest Reial decret persegueix, per tant, adaptar la legislació espanyola per fer viable l'aplicació actual i futura del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014, i desenvolupar els aspectes que el reglament deixa a la legislació nacional. Amb això es pretén impulsar i facilitar la recerca clínica amb medicaments a Espanya, la generació de coneixement, la transparència, la seguretat dels participants i la utilitat dels resultats. En definitiva, consolidar la confiança de la societat en la recerca i afavorir-ne el progrés.

De conformitat amb el que disposa l'article 149.1.16.a de la Constitució, aquest Reial decret es dicta d'acord amb la competència exclusiva que té l'Estat en matèria de legislació sobre productes farmacèutics, i garanteix, pel que fa al tractament de les dades personals, el respecte a la Llei orgànica 15/1999, de 13 de desembre, de protecció de dades de caràcter personal, i la seva normativa de desplegament.

D'acord amb el que disposa la Llei 16/2003, de 28 de maig, de cohesió i qualitat del Sistema Nacional de Salut, aquest Reial decret ha estat objecte d'informe previ per part del Comitè Consultiu i del Ple del Consell Interterritorial del Sistema Nacional de Salut. A més, l'Agència Espanyola de Protecció de Dades ha emès el seu informe preceptiu, en virtut del

que disposa la Llei orgànica 15/1999, de 13 de desembre, i l'Estatut d'aquesta Agència, aprovat pel Reial decret 428/1993, de 26 de març.

En el procés d'elaboració d'aquesta norma s'han consultat, entre d'altres, les comunitats autònomes, les ciutats de Ceuta i Melilla, i els sectors afectats.

En virtut d'això, a proposta del ministre de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat, amb l'aprovació prèvia del ministre d'Hisenda i Administracions Públiques, d'acord amb el Consell d'Estat i amb la deliberació prèvia del Consell de Ministres, en la seva reunió del dia 4 de desembre de 2015,

DISPOSO:

CAPÍTOL I

## Disposicions generals

### Article 1. *Objecte.*

1. Aquest Reial decret s'aplica als assajos clínics amb medicaments d'ús humà que es facin a Espanya i té per objecte:

a) Desplegar les disposicions específiques per aplicar a Espanya el Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014, sobre els assajos clínics de medicaments d'ús humà, i pel qual es deroga la Directiva 2001/20/CE, relativa als assajos clínics amb medicaments d'ús humà que es facin a Espanya.

b) Regular els comitès d'ètica de la recerca amb medicaments, així com el Registre espanyol d'estudis clínics, conformat tant pels assajos clínics com pels estudis postautorització observacionals que es facin amb medicaments d'ús humà.

A aquests efectes, no té la consideració d'assaig clínic amb medicaments l'administració d'un medicament en recerca a pacients individuals, en l'àmbit de la pràctica mèdica i amb l'únic propòsit fonamental d'aconseguir un benefici terapèutic per al pacient. En aquest supòsit, l'ús de medicaments no autoritzats o en condicions d'ús diferents de les autoritzades es regeix pel que disposa el Reial decret 1015/2009, de 19 de juny, pel qual es regula la disponibilitat de medicaments en situacions especials.

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

### Article 2. *Definicions.*

1. Als efectes del que disposa aquest Reial decret s'entén per:

a) «Medicament d'ús humà»: tota substància o combinació de substàncies que es presenti com a posseïdora de propietats per al tractament o prevenció de malalties en éssers humans o que pugui usar-se en éssers humans o administrar-se a éssers humans amb la finalitat de restaurar, corregir o modificar les funcions fisiològiques exercint una acció farmacològica, immunològica o metabòlica, o d'establir un diagnòstic mèdic.

b) «Radiofàrmac»: qualsevol producte que, quan estigui preparat per al seu ús amb finalitat terapèutica o diagnòstica, contingui un o més radionúclids (isòtops radioactius).

c) «Reacció adversa»: qualsevol resposta nociva i no intencionada a un medicament.

d) «Reacció adversa greu»: qualsevol reacció adversa que ocasioni la mort, pugui posar en perill la vida, exigeixi l'hospitalització del pacient o la prolongació de l'hospitalització ja existent, ocasioni una discapacitat o invalidesa significativa o persistent, o constitueixi una anomalia congènita o defecte de naixement. A l'efecte de notificar-les, també es tracten com a greus les sospites de reacció adversa que es considerin importants des del punt de vista mèdic, encara que no compleixin els criteris anteriors, com les que posen en risc el pacient o requereixen una intervenció per prevenir algun dels desenllaços anteriors i totes les sospites de transmissió d'un agent infeccios a través d'un medicament.

e) «Condicionament primari»: l'envàs o qualsevol altra forma de condicionament que es trobi en contacte directe amb el medicament.

f) «Embalatge exterior»: l'embalatge en què es trobi el condicionament primari.

g) «Producte sanitari»: qualsevol instrument, dispositiu, equip, programa informàtic, material o altre article, utilitzat sol o en combinació, inclosos els programes informàtics destinats pel seu fabricant a finalitats específiques de diagnòstic i/o teràpia i que intervinguin en el seu bon funcionament, destinat pel fabricant a ser utilitzat en éssers humans amb fins de:

1r Diagnòstic, prevenció, control, tractament o alleugeriment d'una malaltia.

2n Diagnòstic, control, tractament, alleugeriment o compensació d'una lesió o d'una deficiència.

3r Recerca, substitució o modificació de l'anatomia o d'un procés fisiològic.

4t Regulació de la concepció, i que no exerceixi l'acció principal que es vulgui obtenir a l'interior o en la superfície del cos humà per mitjans farmacològics, immunològics, ni metabòlics, però a la funció de la qual puguin contribuir aquests mitjans.

h) «Estudi clínic»: tota recerca relativa a persones destinada a:

1r Descobrir o comprovar els efectes clínics, farmacològics o altres efectes farmacodinàmics d'un o més medicaments.

2n Identificar qualsevol reacció adversa a un o més medicaments.

3r Estudiar l'absorció, la distribució, el metabolisme i l'excreció d'un o més medicaments, amb l'objectiu de determinar la seguretat i/o eficàcia d'aquests medicaments.

i) «Assaig clínic»: un estudi clínic que compleixi qualsevol de les condicions següents:

1r S'assigna per endavant el subjecte d'assaig a una estratègia terapèutica determinada, que no forma part de la pràctica clínica habitual de l'Estat membre implicat.

2n La decisió de prescriure els medicaments en recerca es pren juntament amb la d'incloure el subjecte en l'estudi clínic.

3r S'apliquen procediments de diagnòstic o seguiment als subjectes d'assaig que van més enllà de la pràctica clínica habitual.

j) «Assaig clínic de baix nivell d'intervenció»: un assaig clínic que compleixi totes les condicions següents:

1r Els medicaments en recerca, exclosos els placebos, estan autoritzats.

2n Segons el protocol de l'assaig clínic:

1a Els medicaments en recerca s'utilitzen de conformitat amb els termes de l'autorització de comercialització, o

2a l'ús dels medicaments en recerca es basa en proves i està emparat per dades científiques publicades sobre la seguretat i eficàcia d'aquests medicaments en recerca en algun dels estats membres implicats.

3r Els procediments complementaris de diagnòstic o seguiment comporten un risc o càrrega addicional per a la seguretat dels subjectes que és mínim comparat amb el de la pràctica clínica habitual en algun dels estats membres implicats.

k) «Estudi observacional»: un estudi clínic diferent d'un assaig clínic.

l) «Medicament en recerca»: el que s'està sotmetent a prova o utilitzant com a referència, fins i tot com a placebo, en un assaig clínic.

m) «Pràctica clínica habitual»: el tractament que se sol seguir per tractar, prevenir o diagnosticar una malaltia o problema de salut.

n) «Medicament de teràpia avançada en recerca»: medicament en recerca que respon a la definició de medicament de teràpia avançada de l'article 2, apartat 1, lletra a), del Reglament (CE) núm. 1394/2007 del Parlament Europeu i del Consell, de 13 de

novembre de 2007, sobre medicaments de teràpia avançada i pel qual es modifiquen la Directiva 2001/83/CE i el Reglament (CE) núm. 726/2004.

ñ) «Medicament auxiliar»: medicament utilitzat per a les necessitats d'un assaig clínic tal com es descriu en el protocol, però no com a medicament en recerca.

o) «Medicament en recerca autoritzat»: medicament autoritzat de conformitat amb el Reglament (CE) núm. 726/2004, o bé, en qualsevol Estat membre implicat, de conformitat amb la Directiva 2001/83/CE, independentment dels canvis d'etiquetatge, que s'utilitza com a medicament en recerca.

p) «Medicament auxiliar autoritzat»: medicament autoritzat de conformitat amb el Reglament (CE) núm. 726/2004 o bé, en qualsevol Estat membre implicat, de conformitat amb la Directiva 2001/83/CE, independentment dels canvis d'etiquetatge, que s'utilitza com a medicament auxiliar.

q) «Estat membre implicat»: Estat membre en el qual s'ha presentat una sol·licitud d'autorització d'assaig clínic o de modificació substancial en virtut, respectivament, dels capítols II i III del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014.

r) «Modificació substancial»: tot canvi de qualsevol aspecte de l'assaig clínic que es faci després de la notificació de la decisió a què es fa referència en els articles 8, 14, 19, 20 o 23 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014, i que pugui tenir repercussions importants en la seguretat o els drets dels subjectes d'assaig o en la fiabilitat i solidesa de les dades obtingudes en l'assaig clínic.

s) «Promotor»: individu, empresa, institució o organització responsable d'iniciar, gestionar i organitzar el finançament d'un assaig clínic.

t) «Investigador»: persona encarregada de la realització de l'assaig clínic en un centre d'assajos clínics.

u) «Investigador principal»: investigador responsable d'un equip d'investigadors que duen a terme un assaig clínic en un centre d'assajos clínics.

v) «Subjecte d'assaig»: persona que participa en un assaig clínic, bé com a receptor del medicament en recerca o bé com a control.

w) «Consentiment informat»: l'expressió lliure i voluntària per part d'un subjecte d'assaig clínic de la seva voluntat de participar en un assaig clínic determinat, després d'haver estat informat de tots els aspectes d'aquest que siguin pertinents per a la seva decisió de participar o, en el cas dels subjectes d'assaig menors o incapaços, una autorització o acord dels seus representants legalment designats d'incloure'ls en l'assaig clínic.

x) «Protocol»: document on es descriuen els objectius, el disseny, la metodologia, les consideracions estadístiques i l'organització d'un assaig clínic. El terme «protocol» comprèn les versions successives dels protocols i les seves modificacions.

y) «Manual de l'investigador»: recopilació de dades clíniques i no clíniques sobre el medicament en recerca que siguin pertinents per a l'estudi d'aquest medicament en éssers humans.

z) «Fabricació»: la fabricació total o parcial, així com les operacions de divisió, condicionament i etiquetatge (inclòs l'emascament).

aa) «Inici d'un assaig clínic»: primer acte de selecció d'un possible subjecte per a un assaig clínic concret, llevat que el protocol ho defineixi d'una altra manera.

ab) «Finalització d'un assaig clínic»: última visita de l'últim subjecte d'assaig, o un moment posterior segons ho defineixi el protocol.

ac) «Finalització anticipada d'un assaig clínic»: terminació prematura d'un assaig clínic per qualsevol motiu abans que es compleixin les condicions que assenyalen el protocol.

ad) «Paralització temporal d'un assaig clínic»: interrupció no prevista en el protocol de la realització d'un assaig clínic pel promotor, que té la intenció de reprendre'l.

ae) «Suspensió d'un assaig clínic»: interrupció de la realització d'un assaig clínic per un Estat membre.

af) «Bona pràctica clínic»: conjunt detallat de requisits de qualitat ètics i científics del disseny, la direcció, el desenvolupament, la monitorització, l'auditoria, el registre, l'anàlisi i l'informe dels assajos clínics que garanteixin la protecció dels drets, la seguretat i el benestar dels subjectes d'assaig, així com la fiabilitat i solidesa de les dades obtingudes en l'assaig clínic.

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

ah) «Esdeveniment advers»: qualsevol incident perjudicial per a la salut que sobrevegui a un subjecte d'assaig al qual s'ha administrat un medicament, encara que no tingui necessàriament relació causal amb aquest.

ai) «Esdeveniment advers greu»: qualsevol incident perjudicial per a la salut que, a qualsevol dosi, faci necessària l'hospitalització o la prolongació d'aquesta, produeixi invalidesa o incapacitat permanent o important, doni lloc a una anomalia o malformació congènita, posi en perill la vida o produeixi la mort.

aj) «Reacció adversa greu i inesperada»: reacció adversa greu la naturalesa, gravetat o desenllaç de la qual no siguin coherents amb la informació de seguretat de referència.

ak) «Informe de l'estudi clínic»: informe de l'assaig clínic presentat en un format de recerca fàcil i preparat de conformitat amb l'annex I, part I, mòdul 5, de la Directiva 2001/83/CE, i presentat en una sol·licitud d'autorització de comercialització.

2. S'han d'aplicar, a més, les definicions següents:

a) «Comitè d'ètica de la recerca (d'ara endavant CEI)»: òrgan independent i de composició multidisciplinari la finalitat principal del qual és la de vetllar per la protecció dels drets, seguretat i benestar dels subjectes que participin en un projecte de recerca biomèdica i oferir garantia pública en aquest sentit mitjançant un dictamen sobre la documentació corresponent del projecte de recerca, tenint en compte els punts de vista de les persones llegendes, en particular, els pacients, o les organitzacions de pacients.

b) «Comitè d'ètica de la recerca amb medicaments (d'ara endavant CEIM)»: comitè d'ètica de la recerca que a més està acreditat d'acord amb els termes d'aquest Reial decret per emetre un dictamen en un estudi clínic amb medicaments i en una recerca clínic amb productes sanitaris.

c) «Copromotors»: els promotors que duen a terme conjuntament un assaig clínic i que es troben sotmesos a les obligacions del promotor d'acord amb aquest Reial decret, llevat que mitjançant contracte escrit estableixin les seves responsabilitats respectives.

d) «Recerca clínic amb productes sanitaris»: qualsevol recerca sistemàtica en un o més subjectes humans per tal d'avaluar la seguretat o les prestacions d'un producte.

e) «Recerca clínic sense ànim comercial»: recerca portada a terme pels investigadors sense la participació de la indústria farmacèutica o de productes sanitaris que reuneix totes les característiques següents:

1r El promotor és una universitat, hospital, organització científica pública, organització sense ànim de lucre, organització de pacients o investigador individual.

2n La propietat de les dades de la recerca pertany al promotor des del primer moment de l'estudi.

3r No hi ha acords entre el promotor i terceres parts que permetin l'ús de les dades per a usos reguladors o que generin una propietat industrial.

4t El disseny, la realització, el reclutament, la recollida de dades i la comunicació de resultats de la recerca es mantenen sota el control del promotor.

5è Per les seves característiques, aquests estudis no poden formar part d'un programa de desenvolupament per a una autorització de comercialització d'un producte.

f) «Investigador coordinador»: investigador responsable de la coordinació dels investigadors dels centres participants en un assaig multicèntric.

g) «Investigador clínic contractat»: l'investigador contractat pel centre o entitats de recerca relacionades amb aquest per dur a terme un o diversos assajos clínics, sempre que tinguin la titulació exigible per desenvolupar les funcions que li són assignades i pugui desenvolupar-les en el marc assistencial del centre.

h) «Menor»: subjecte d'assaig, que segons 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, no ha arribat a l'edat legal per donar el seu consentiment informat.

i) «Monitor»: professional capacitada amb la formació i competència clínica i/o científica necessària, escollit pel promotor, que s'encarrega del seguiment directe de l'assaig. Serveix de vincle entre el promotor i l'investigador principal, quan aquests no concorrin en la mateixa persona. En cap cas el monitor no ha de formar part de l'equip investigador.

j) «Organització de recerca per contracte (d'ara endavant CRO)»: persona física o jurídica contractada pel promotor per fer funcions o deures del promotor en relació amb l'assaig clínic.

k) «Persona amb la capacitat modificada per donar el seu consentiment»: subjecte d'assaig que, per raons diferents a les de l'edat legal per donar el seu consentiment informat, no és capaç de prestar el seu consentiment informat, segons la llei nacional.

l) «Registre espanyol d'estudis clínics»: base de dades el titular de la qual és l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, accessible des de la seva pàgina web, d'ús lliure i gratuït per a tot usuari, que té com a objectiu servir de font d'informació en matèria d'estudis clínics als ciutadans.

Als efectes d'aquest Registre, es considera «un altre tipus d'estudi clínic» com qualsevol recerca que de manera prospectiva assigni les persones participants a una o més intervencions relacionades amb la salut que no siguin medicaments per estudiar els seus efectes en indicadors de salut.

m) «Representant legal del promotor»: persona acreditada pel promotor, per tal de representar-lo quan aquest promotor no estigui establert en un Estat membre de la Unió Europea.

n) «Representant legalment designat»: persona física o jurídica, autoritat o institució que, d'acord amb la llei nacional, té la capacitat d'atorgar el consentiment informat en nom de la persona amb la capacitat modificada per donar el seu consentiment o el menor.

ñ) «Subestudi»: estudi que forma part de l'assaig clínic però que pot estar relacionat o no amb l'objectiu principal d'aquest, en què participen de manera voluntària una part de les persones incloses en l'assaig clínic i per al qual se sol·licita un consentiment informat addicional, per exemple, subestudis farmacocinètics o farmacogenètics.

## CAPÍTOL II

### Protecció dels subjectes de l'assaig i consentiment informat

#### Article 3. *Requisits generals.*

1. Només es pot iniciar un assaig clínic objecte d'aquesta regulació quan el CEIM i l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris hagin considerat que es compleixen totes les condicions següents:

a) L'assaig clínic és èticament i metodològicament correcte i està dissenyat perquè s'obtinguin dades fiables i sòlides.

b) Els beneficis per al subjecte de l'assaig o per a la salut pública esperats justifiquen els riscos i els inconvenients previsibles, i se supervisa de manera constant el compliment d'aquesta condició. No obstant això, els drets, la seguretat, la dignitat i el benestar dels subjectes prevalen sobre qualsevol altre interès.



c) S'obté i documenta el consentiment informat de cadascun dels subjectes de l'assaig, lliurement expressat, abans d'incloure'l en l'assaig en els termes que preveuen els articles 4 a 8.

d) Es respecten els drets del subjecte a la seva integritat física i mental, i a la seva intimitat, i es protegeixen les dades de caràcter personal que el concerneixen, d'acord amb la Llei orgànica 15/1999, de 13 de desembre, de protecció de dades de caràcter personal, i la seva normativa de desplegament, així com amb la normativa europea vigent en la matèria.

e) L'assaig clínic ha estat dissenyat per reduir al mínim possible el dolor, la incomoditat, la por i qualsevol altre risc previsible per als subjectes de l'assaig i tant el nivell de risc com el grau d'incomoditat es defineixen específicament en el protocol i sota supervisió constant.

f) L'atenció sanitària que es dispensa i les decisions mèdiques que s'adopten sobre les persones són responsabilitat d'un metge, d'un odontòleg degudament qualificat o d'un altre professional sanitari, sempre amb vista a les seves competències per oferir les cures necessàries.

g) S'han facilitat al subjecte d'assaig o, si aquest no és capaç de donar el seu consentiment informat, al seu representant legalment designat, les dades de contacte d'una entitat que pot proporcionar-li informació addicional en cas de necessitat. En el cas de persones amb discapacitat, aquesta informació complementària s'ha d'oferir segons les regles marcades pel principi de disseny per a tots, de manera que els resulti accessible i comprensible.

h) No s'ha exercit en els subjectes de l'assaig cap influència indeguda, inclusivament de caràcter econòmic, perquè participin en l'assaig.

En aquest sentit, les persones que participin en assajos amb un possible benefici potencial directe per al subjecte de recerca o els seus representants legals poden rebre del promotor el reintegrament de les despeses extraordinàries i pèrdues de productivitat que es derivin de la participació de la persona en l'assaig. En situacions especials, el CEIM pot informar favorablement la compensació als subjectes de l'assaig per les molèsties derivades de la seva participació en aquest, sempre que s'asseguri que aquesta compensació no influeix en la decisió del subjecte de participar en l'estudi.

La contraprestació que s'hagi pactat per la participació voluntària en l'assaig clínic 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.

i) S'ha contractat l'assegurança o garantia financera equivalent a què es refereix l'article 9.2, o es disposa de la cobertura que preveu l'article 9.4 per als «assajos clínics de baix nivell d'intervenció».

2. Els assajos clínics s'han de fer d'acord amb la Declaració d'Hèlsinki sobre els principis ètics per a les recerques mèdiques en éssers humans, aprovada per l'Assemblea General de l'Associació Mèdica Mundial i tenint en compte el Conveni d'Oviedo per a la protecció dels drets humans i la dignitat de l'ésser humà pel que fa a les aplicacions de la biologia i la medicina, així com a qualsevol altra norma que pugui ser aplicable.

3. En cas que en l'assaig clínic es prevegi la recollida de mostres biològiques s'han d'establir les previsions oportunes perquè una vegada finalitzat l'assaig la seva utilització en recerca s'adeqüi al que preveu el Reial decret 1716/2011, de 18 de novembre, pel qual s'estableixen els requisits bàsics d'autorització i funcionament dels biobancs amb fins de recerca biomèdica i del tractament de les mostres biològiques d'origen humà, i es regula el funcionament i l'organització del Registre nacional de biobancs per a recerca biomèdica, especialment pel que fa als apartats corresponents del consentiment informat i possibles documents de transferència de material biològic.

## Article 4. *Consentiment informat.*

1. L'obtenció i el contingut del consentiment informat ha de seguir el que estipula l'article 29 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014, així com els articles 8 i 9 de la Llei 41/2002, de 14 de novembre.

2. Quan qui hagi d'atorgar el consentiment sigui una persona discapacitada, la informació se li ha d'oferir en formats adequats, segons les regles marcades pel principi de disseny per a tots, de manera que li resulti accessible i comprensible, i s'han d'arbitrar les mesures de suport pertinents per afavorir que pugui prestar per si mateix el seu consentiment.

3. En el cas de menors o persones amb la capacitat modificada i per donar el seu consentiment, havent donat el consentiment el seu representant legalment designat, quan aquests assoleixin o recuperin la capacitat de consentir, s'ha de demanar el seu consentiment per continuar participant en l'assaig clínic.

4. S'han de comunicar a la persona que participa en l'assaig, particularment en el cas de persones amb especial vulnerabilitat, les vies d'accés a la pràctica clínica habitual per a la seva patologia.

5. La persona participant en un assaig clínic, per si mateixa o amb l'assistència del seu representant legalment designat, o de la persona que hi està vinculada per raons familiars o de fet, poden revocar el seu consentiment en qualsevol moment, sense expressió de causa i sense que per això es derivi per a la persona participant cap responsabilitat ni perjudici. La retirada del consentiment no afecta les activitats efectuades sobre la base del seu consentiment abans d'haver-lo retirat, i garanteix al seu torn que ni les dades ni les mostres obtingudes sobre la base d'aquest consentiment es poden utilitzar en anàlisis ni estudis posteriors a la data de retirada llevat que se n'obtingui el consentiment per fer-ne ús posteriorment o, si la finalitat és legítima, es pugui obtenir la informació de fonts accessibles al públic.

6. Quan en l'assaig clínic es prevegi la recollida de mostres biològiques s'ha d'informar el possible participant del que es preveu en relació amb l'ús futur de les mostres. D'acord amb el Reial decret 1716/2011, de 18 de novembre, les mostres es poden destruir un cop hagi finalitzat l'assaig, incorporar-se a una col·lecció o a un biobanc autoritzat. En els dos últims casos s'ha d'informar del biobanc o de la persona responsable de la col·lecció, així com de la ubicació on es custodiaran les mostres.

7. Quan un assaig clínic s'hagi de portar a terme exclusivament a Espanya, sense perjudici del que disposen els apartats anteriors i malgrat el que disposen l'article 3 i els articles 5 a 8 d'aquest Reial decret, es pot permetre que l'investigador obtingui el consentiment informat pels mitjans simplificats que s'indiquen a l'apartat 2 de l'article 30 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014, sempre que es compleixin totes les condicions que estableix l'apartat 3 d'aquest article 30.

## Article 5. *Assajos clínics amb menors.*

1. Només es pot fer un assaig clínic amb menors si, a més de les condicions que estableixen els articles 3 i 4 d'aquest Reial decret, es compleixen totes les que s'enumeren a l'article 32 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014.

2. El CEIM que s'encarregui d'avaluar la part II de l'informe d'avaluació d'un assaig clínic amb menors ha de tenir entre els seus membres experts en pediatria o haver demanat assessorament sobre les qüestions clíniques, ètiques i psicosocials en l'àmbit de la pediatria.

3. És necessari que s'hagi obtingut el consentiment informat previ dels pares que no estiguin privats de la pàtria potestat o del representant legal del menor, a qui s'ha d'escoltar si, tot i ser menor de dotze anys, té prou seny. El document de consentiment informat dels pares és vàlid sempre que estigui signat per un d'ells amb el consentiment exprés o tàcit de l'altre que ha de quedar suficientment documentat, segons el que disposa l'article 156

del Codi civil. Quan les condicions del subjecte ho permetin i, en tot cas, quan el menor tingui dotze anys o més, ha de prestar a més el seu consentiment per participar en l'assaig.

*Article 6. Assajos clínics amb persones amb la capacitat modificada per donar el seu consentiment.*

1. Només es pot fer un assaig clínic en adults que no estiguin en condicions de donar el seu consentiment informat i que no l'hagin donat, ni s'hagin negat a donar-lo, amb anterioritat al començament de l'absència de capacitat, quan, a més del que indiquen els articles 3 i 4 d'aquest Reial decret, es compleixin totes les condicions enumerades a l'article 31 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014.

2. El protocol l'ha d'aprovar un CEIM que tingui 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 afectats.

3. És necessari que s'hagi obtingut el consentiment informat previ del representant legal de la persona participant en un assaig clínic o el consentiment de la persona vinculada a aquesta per raons familiars o de fet, segons que correspongui. En tot cas, l'investigador s'ha d'assegurar raonablement que no existeixen instruccions prèvies de la persona expressades en aquest sentit abans de presentar una modificació de la seva capacitat, i aquestes s'han de respectar. Aquesta eventualitat i la manera de procedir s'han de preveure en la documentació de l'assaig aprovada pel CEIM.

*Article 7. Assajos clínics en situacions d'urgència.*

1. No obstant el que disposen l'article 3.1.c) i els articles 4 a 6 d'aquest Reial decret, quan l'assaig clínic tingui un interès específic per a la població en què es duu a terme la recerca, i ho justifiquin raons de necessitat en l'administració del medicament en recerca, es pot sotmetre una persona a un assaig clínic sense obtenir el consentiment informat previ quan es compleixin totes les condicions enumerades a l'article 35, apartats 1 i 2, del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014.

2. En aquest cas, sempre que les circumstàncies ho permetin, s'ha de consultar prèviament les persones que hi estan vinculades per raons familiars o de fet.

3. Aquesta eventualitat i la manera de procedir s'han de preveure en la documentació de l'assaig aprovada pel CEIM, i la persona, o el seu representant legalment designat, ha d'estar informat tan aviat com sigui possible i ha d'atorgar, si escau, el seu consentiment per continuar en l'assaig o, si de cas, ratificar-lo.

4. Si el subjecte d'assaig o, si s'escau, el seu representant legalment designat no atorguen el seu consentiment, se'ls ha d'informar del seu dret a objectar a l'ús de les dades obtingudes de l'assaig clínic.

*Article 8. Assajos clínics amb dones embarassades o en període de lactància.*

Només es pot fer un assaig clínic amb dones embarassades o en període de lactància si, a més de les condicions que estableixen els articles 3 a 6 d'aquest Reial decret, es compleixen totes les condicions que enumera l'article 33 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014.

## CAPÍTOL III

### **Indemnització per danys i perjudicis i règim de responsabilitat**

*Article 9. Indemnització per danys i perjudicis.*

1. En els assajos clínics diferents dels «assaigs clínics de baix nivell d'intervenció», el promotor ha de vetllar perquè el subjecte d'assaig sigui indemnitzat pels eventuals

danys i perjudicis soferts com a conseqüència de l'assaig. Aquesta indemnització és independent de la capacitat financera del promotor, de l'investigador i del centre.

2. El promotor de l'assaig és el responsable que s'hagi contractat una assegurança o garantia financera que cobreixi els danys i perjudicis que assenyala l'apartat 1, alhora que les responsabilitats en què puguin incórrer el promotor, l'investigador principal i els seus col·laboradors, inclosos els investigadors clínics contractats, i l'hospital o centre on es porti a terme l'assaig clínic, la qual cosa ha de documentar prèviament a la realització de l'assaig, llevat que es tracti d'«assajos clínics de baix nivell d'intervenció».

3. En el cas d'assajos clínics enquadrats dins de la definició de «recerca clínica sense ànim comercial», es pot presentar una sol·licitud sense haver contractat l'assegurança o garantia financera a què fa referència l'apartat 2. Tanmateix, en cas de ser favorable el dictamen del CEIM, la resolució d'autorització queda supeditada a la presentació de la documentació esmentada al mateix CEIM en un termini de trenta dies naturals, i no es pot iniciar l'estudi fins que aquest no consideri que es disposa de l'assegurança o garantia financera exigides.

4. Els danys i perjudicis sobre el subjecte d'estudi que puguin resultar com a conseqüència d'un assaig clínic de baix nivell d'intervenció no requereixen estar coberts per un contracte d'assegurança o garantia financera dels que estableix l'apartat 2, si aquests estan coberts per l'assegurança de responsabilitat civil professional individual o col·lectiva o per una garantia financera equivalent del centre sanitari on es porti a terme l'assaig clínic.

5. Quan el promotor i l'investigador principal siguin la mateixa persona i l'assaig clínic es porti 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 s'assenyalen als apartats anteriors, amb l'objecte de fomentar la recerca.

6. Les actuacions dels «investigadors clínics contractats» referides a l'assistència mèdica al subjecte que, concorrent en el temps amb la realització de l'assaig, es porti a terme per raons alienes a aquell o no porti causa d'aquell, han d'estar emparades per una assegurança com la que empara la resta del personal de plantilla del centre per als aspectes no coberts per l'assegurança de l'assaig clínic.

#### Article 10. Règim de responsabilitat.

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

2. Als efectes del règim de responsabilitat que preveu aquest article, han de ser objecte de rescabament totes les despeses derivades del detriment en la salut o estat físic de la persona sotmesa a l'assaig clínic, així com els perjudicis econòmics que es derivin directament del detriment esmentat, sempre que aquest no sigui inherent a la patologia objecte d'estudi ni a l'evolució pròpia de la seva malaltia com a conseqüència de la ineficàcia del tractament.

3. L'import mínim que s'ha de garantir en concepte de responsabilitat és de 250.000 euros per persona sotmesa a assaig clínic, i es pot percebre en forma d'indemnització a preu fet o de renda equivalent al mateix capital. Es pot establir un capital assegurat màxim o import màxim de la garantia financera per assaig clínic i anualitat de 2.500.000 euros.

## CAPÍTOL IV

### Comitès d'ètica de la recerca amb medicaments

Article 11. *Supervisió i coordinació dels comitès d'ètica de la recerca amb medicaments.*

1. Els CEIM s'han de supervisar en els aspectes ètics, de formació i materials de la mateixa manera que la resta dels comitès d'ètica de la recerca (CEI), d'acord amb la normativa reguladora d'aquests últims.

2. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de facilitar el procediment d'avaluació i l'emissió del dictamen per part del CEIM en els assajos clínics amb medicaments amb l'objecte d'integrar l'avaluació d'un i de l'altre en una decisió única per assaig clínic, vàlida per a tot l'Estat. Perquè l'avaluació integrada sigui positiva, ho han de ser per separat l'avaluació de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i el dictamen del CEIM.

3. Per coordinar el dictamen en els assajos clínics amb medicaments, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de portar a terme les activitats següents:

a) Facilitar l'intercanvi d'informació entre l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i els CEIM.

b) Coordinar amb les comunitats autònomes, els òrgans supervisors dels CEI i els mateixos CEIM el desenvolupament i manteniment d'un sistema d'informació únic i integrat per als assajos clínics amb medicaments.

c) Gestionar la base de dades d'assajos clínics amb medicaments de la xarxa nacional de CEIM.

d) Proporcionar assessorament als CEIM en qüestions de procediment relatives als assajos clínics amb medicaments.

e) Qualsevol altra que, en relació amb les activitats dels CEIM, li atribueixi la normativa vigent.

Article 12. *Funcions dels comitès d'ètica de la recerca amb medicaments.*

1. Els CEIM, a més de les funcions que puguin tenir encomanades en la seva qualitat de CEI, han d'exercir les funcions següents en relació amb l'avaluació d'estudis clínics amb medicaments o productes sanitaris:

a) Avaluar els aspectes metodològics, ètics i legals i emetre el dictamen corresponent.

b) Avaluar les modificacions substancials dels estudis clínics autoritzats i emetre el dictamen corresponent.

c) Efectuar un seguiment de l'estudi, des que s'inicia fins que se'n rep l'informe final.

2. Per dur a terme aquestes funcions en matèria d'estudis clínics amb medicaments, han de tenir en compte el que estableix el capítol V.

Article 13. *Acreditació dels comitès d'ètica de la recerca amb medicaments.*

1. A més dels requisits que estableixen per a l'acreditació dels CEI la Llei 14/2007, de 3 de juliol, de recerca biomèdica, i la seva normativa de desplegament, els CEIM han de complir els requisits d'acreditació específics que fixa aquest Reial decret.

2. Els CEIM han de ser acreditats per l'autoritat sanitària competent en cada comunitat autònoma o, en el cas dels centres dependents de l'Administració General de l'Estat, per l'òrgan competent d'aquella. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris en coordinació amb les comunitats autònomes, a través del Comitè Tècnic d'Inspecció, ha de fixar els criteris específics comuns per a l'acreditació, inspecció i renovació de l'acreditació d'aquests comitès.

3. Aquesta acreditació l'ha de renovar periòdicament l'autoritat sanitària competent, sense perjudici del procediment previst per al manteniment de la seva acreditació com a

CEI, segons els procediments i terminis que determini el Comitè Tècnic d'Inspecció. Tant l'acreditació inicial com les seves renovacions s'han de notificar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, que les ha de fer públiques a la seva pàgina web, així com a qui determini la normativa vigent reguladora dels CEI.

#### Article 14. *Secretaria tècnica.*

1. Cada CEIM acreditat ha de disposar d'una secretaria tècnica professional i estable integrada en l'organigrama de la institució a la qual estigui adscrit o de les seves institucions de suport.

2. La secretaria tècnica té les funcions següents:

- a) Gestionar l'activitat del CEIM.
- b) Actuar com a interlocutora en nom del CEIM pel que fa a la comunicació amb tots els agents interessats, inclosa l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.
- c) Assegurar-se que se celebrin les reunions presencials i no presencials necessàries perquè el CEIM compleixi la seva comesa en els temps establerts.
- d) Retre, en col·laboració amb els membres del CEIM, els informes que se li sol·licitin des de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris o qualsevol altra autoritat competent per mantenir la seva acreditació com a CEIM.

3. La secretaria tècnica ha de disposar dels mitjans i la infraestructura següents:

- a) Una direcció exercida per un titulat superior amb coneixements de medicina, metodologia de la recerca, bioètica, farmacologia i regulació de medicaments i de la recerca biomèdica en general.
- b) Instal·lacions específiques que li permetin exercir les seves tasques en condicions que garanteixin la confidencialitat. Han de disposar d'un espai apropiat per portar a terme les reunions i per manejar i arxivar documents confidencials.
- c) Equipament informàtic amb prou capacitat per manejar tota la informació rebuda i generada pel comitè, així com connexió al sistema d'informació de la base de dades nacional d'estudis clínics amb medicaments i al «portal de la UE» i la «base de dades de la UE», quan estiguin disponibles.
- d) Un pressupost econòmic específic anual, aprovat per la direcció de la institució, destinat a les activitats de formació que s'organitzin per als membres del CEIM i, si s'escau, un pressupost destinat a dietes per assistència dels seus membres o possibles experts o convidats.

#### Article 15. *Composició dels comitès d'ètica de la recerca amb medicaments.*

1. El CEIM ha d'estar constituït per un mínim de deu membres, almenys un dels quals ha de ser un membre llec, aliè a la recerca biomèdica o a l'assistència clínica, que representi els interessos dels pacients.

Entre els membres d'aquest comitè hi han de figurar metges, un dels quals ha de ser farmacòleg clínic, un farmacèutic d'hospital o d'atenció primària i un diplomad o graduat en infermeria.

Si al centre hi ha una comissió de recerca o un comitè d'ètica assistencial, un membre de cadascun d'aquests ha de formar part del CEIM.

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

A més, almenys un dels seus membres ha de tenir formació acreditada en bioètica.

2. La composició del CEIM ha d'assegurar 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.

3. Els CEIM han de constar d'una presidència, una vicepresidència i una secretaria tècnica, les quals tenen, alhora, la consideració de membres del comitè.

La presidència exerceix la representació del comitè, i els vocals n'han d'elegir el titular de manera que se'n garanteixi la independència.

La vicepresidència s'elegeix de manera similar, i ha d'exercir les funcions de la presidència en els supòsits de vacant, absència o malaltia del titular.

La direcció de la secretaria tècnica correspon a la persona que s'esmenta a l'article 14.3.a).

Tots els membres del comitè tenen un vot amb el mateix valor, a excepció de la persona titular de la secretaria tècnica, que té veu però no vot.

4. Els CEIM han de garantir un sistema de renovació dels seus membres que permeti noves incorporacions de manera regular, alhora que es manté l'experiència del comitè.

5. La pertinença a un CEIM és incompatible amb tota classe d'interessos derivats de la fabricació i venda de medicaments i productes sanitaris. Els seus membres han de garantir la confidencialitat de la informació a què tinguin accés i han de fer pública una declaració de conflicte d'interès.

6. Les autoritats competents en matèria de CEIM han d'establir criteris pels quals les activitats dels seus membres puguin tenir una repercussió positiva en la seva carrera professional.

#### Article 16. *Normes generals de funcionament dels comitès d'ètica de la recerca amb medicaments.*

1. Ni el CEIM en el seu conjunt ni cap dels seus membres poden percebre directament ni indirectament cap remuneració del promotor de l'estudi.

2. La percepció de taxes per l'exercici de qualsevol de les funcions dels CEIM a què es refereix l'article 12 es regeix pel que disposa l'article 33.

No obstant això, l'acord entre el centre i el promotor per a l'abonament de les despeses administratives és possible, però s'ha de regular sempre com una condició econòmica més de les que preveu el contracte a què fa referència l'article 32.1 o l'ha de publicar l'autoritat sanitària competent, central o autonòmica, als seus butlletins oficials respectius i, en tot cas, no es poden establir mai sota concepte supeditat al compliment de qualsevol de les funcions del CEIM a què es refereix l'article 12.

3. Els CEIM han d'elaborar i seguir per al seu funcionament uns procediments normalitzats de treball que, com a mínim, es refereixin a:

- a) La composició i els requisits que han de complir els seus membres.
- b) La periodicitat de les reunions presencials i no presencials que com a mínim han d'assegurar el compliment dels terminis d'avaluació d'aquest Reial decret. Els CEIM han de fer públics els calendaris de les seves reunions amb informació sobre la seva disponibilitat per avaluar nous estudis clínics en cadascuna d'elles.
- c) El procediment per convocar els seus membres.
- d) Els aspectes relatius al funcionament administratiu.
- e) Els casos en què es pugui fer una revisió ràpida de la documentació corresponent a un estudi clínic i el procediment que s'ha de seguir en aquests casos, entre els quals hi ha els «assajos clínics de baix nivell d'intervenció».
- f) L'avaluació inicial dels protocols i sistema de seguiment dels estudis.
- g) Els mecanismes de presa de decisions ordinàries i extraordinàries que han d'incloure un procediment escrit per a l'adopció de decisions.
- h) La preparació i l'aprovació de les actes de les reunions.
- i) L'arxivament i la conservació de la documentació del comitè i de la relacionada amb els estudis clínics avaluats, d'acord amb l'apartat 7.
- j) Un procediment per declarar una incompatibilitat sobrevinguda sobre un membre del «CEIM» i les garanties per assegurar la confidencialitat en el seu funcionament intern.

4. Quan el CEIM no tingui els coneixements ni l'experiència necessaris per avaluar un determinat estudi clínic, ha de sol·licitar l'assessorament d'almenys alguna persona experta no pertanyent al comitè, que ha de respectar el principi de confidencialitat. Aquest assessorament s'ha de considerar específicament quan:

a) El comitè avaluï protocols de recerca clínica amb procediments quirúrgics, tècniques diagnòstiques, productes sanitaris o teràpies avançades. En aquest cas, requereix l'assessorament d'almenys una persona experta en el procediment o la tecnologia que s'hagi d'avaluar.

b) El comitè avaluï assajos clínics que es refereixin a subjectes amb especial vulnerabilitat. En aquest cas, requereix l'assessorament d'almenys una persona amb experiència en el tractament de la població que s'inclogui en l'assaig i, si s'escau, en el tractament de la malaltia.

5. L'investigador principal o els col·laboradors d'un estudi clínic no poden participar en l'avaluació, ni en el dictamen del seu propi protocol, encara que siguin membres del comitè. Quan es donin aquestes circumstàncies, a l'acta on es reflecteixi l'avaluació de l'assaig per part del comitè hi ha de quedar constància que s'ha respectat aquest principi.

6. Les reunions no presencials es poden celebrar mitjançant una multiconferència telefònica, videoconferència o qualsevol altre sistema anàleg, de manera que els membres del CEIM assisteixin a la reunió en qüestió utilitzant el sistema indicat, sempre que s'asseguri la comunicació entre ells en temps real i, per tant, la unitat d'acte.

Cada reunió del CEIM ha de quedar recollida a l'acta corresponent, en la qual s'ha de detallar, com a mínim, els membres, presencials o no, i els assessors assistents, si s'escau, s'ha d'indicar que per a cada estudi avaluat s'han ponderat els aspectes que preveu la normativa aplicable i s'ha de recollir la decisió adoptada sobre cada estudi.

7. Els comitès han de conservar tots els documents essencials relacionats amb cada estudi clínic avaluat durant almenys tres anys després de la seva finalització o durant un període més llarg, si així ho estableix l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris en col·laboració amb les comunitats autònomes. El contingut de l'arxiu relatiu a assajos clínics s'ha d'indicar a les instruccions per a la realització d'assajos clínics a Espanya que publiqui l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

## CAPÍTOL V

### **Presentació, validació i procediment d'avaluació i autorització dels assajos clínics amb medicaments**

#### *Secció 1a Disposicions comunes*

#### *Article 17. Requisits per portar a terme assajos clínics.*

1. Els assajos clínics amb medicaments estan subjectes a l'autorització prèvia de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, després d'una avaluació científica i ètica de les parts I i II.

2. Per poder iniciar un assaig clínic amb medicaments en un centre es requereix:

a) El dictamen favorable emès per un CEIM del territori nacional d'acord amb el que indica l'article 24, que és únic i vinculant.

b) La resolució d'autorització de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

c) La conformitat de la direcció del centre participant, que s'ha d'expressar mitjançant la signatura del contracte entre el promotor i el centre a què es refereix l'article 32. Només cal la conformitat expressa de la direcció del centre participant en el cas dels assajos clínics en què el promotor/investigador pertanyi al centre i no es requereixi signatura de contracte.

Aquest contracte es pot formalitzar en qualsevol moment, i esdevé efectiu quan l'assaig clínic sigui autoritzat per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i disposi del dictamen favorable del CEIM per a la realització de l'assaig al centre esmentat.



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

*Article 18. Col·laboració i intercanvi d'informació entre l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i els CEIM.*

1. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'establir els mecanismes i procediments de col·laboració i intercanvi d'informació en matèria d'estudis clínics amb medicaments i recerques clíniques amb productes sanitaris amb els CEIM, que s'han de fer públics.

2. Tot això s'ha de plasmar en un «memoràndum de col·laboració» que reculli i identifiqui les responsabilitats dels CEIM i de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, així com els aspectes que, d'acord amb el que preveuen els articles 22 i següents, han de ser objecte d'avaluació i responsabilitat per part de cadascun d'ells, amb la finalitat de garantir la màxima eficiència i garanties en l'avaluació i permetre, en els assajos clínics multinacionals portats a terme a la Unió Europea, disposar d'una decisió única per a Espanya.

3. El «memoràndum de col·laboració» ha d'establir quines parts de l'expedient de sol·licitud s'han de presentar en castellà i quines es poden acceptar en una llengua que es compregui generalment en l'àmbit mèdic, com recull el Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014.

*Article 19. Intercanvi d'informació entre l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i les comunitats autònomes.*

1. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'establir amb els òrgans competents de les comunitats autònomes el marc de col·laboració i un procediment d'intercanvi d'informació en matèria d'estudis clínics amb medicaments i recerques clíniques amb productes sanitaris.

2. A les instruccions per a la realització d'assajos clínics a Espanya publicades per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris hi han de constar els punts de contacte de les comunitats autònomes als quals cal remetre la informació mentre no estigui disponible el procés esmentat.

*Article 20. Aspectes d'un assaig clínic que requereixen avaluació.*

1. El CEIM i l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris han d'avaluar la documentació de l'assaig clínic.

2. L'avaluació s'ha de diferenciar en dues parts, denominades part I i part II de l'informe d'avaluació:

a) La part I inclou els aspectes que s'enumeren a l'article 6 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014.

b) La part II inclou els aspectes que s'enumeren a l'article 7 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014. L'avaluació relacionada amb el que recull el paràgraf h) de l'apartat 1 de l'article 7 esmentat ha d'incloure les previsions en relació amb la recollida, l'emmagatzematge i el possible ús futur de les mostres biològiques dels subjectes de l'assaig obtingudes al mateix centre o en centres col·laboradors, incloses les mostres de preselecció de subjectes, i s'ha d'assegurar que no es porti a terme cap procediment que impedeixi en el futur l'aplicació del que disposa l'article 3.2 del Reial decret 1716/2011, de 18 de novembre.

3. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i els CEIM han d'acordar en el «memoràndum de col·laboració» la distribució de responsabilitats per a l'avaluació de les sol·licituds.

4. D'acord amb l'article 29.5 del Reial decret llei 9/2014, de 4 de juliol, pel qual s'estableixen les normes de qualitat i seguretat per a la donació, l'obtenció, l'avaluació, el

processament, la preservació, l'emmagatzematge i la distribució de cèl·lules i teixits humans i s'aproven les normes de coordinació i funcionament per al seu ús en humans, en els assajos clínics de teràpia cel·lular, a més del que disposa l'apartat 2, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de sol·licitar un informe a l'Organització Nacional de Trasplantaments. Aquest informe s'ha de remetre en la forma i els terminis necessaris per complir els requisits que fixa el Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014.

#### *Secció 2a Procediment d'autorització d'un assaig clínic*

##### *Article 21. Presentació de les sol·licituds i recepció de les notificacions.*

1. Els promotors han de presentar les seves sol·licituds i comunicacions i rebre les notificacions a través del portal que s'esmenta a l'article 80 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014 («el portal de la UE»), dirigides a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i al CEIM que hagi acceptat l'avaluació.

2. La documentació que ha d'acompanyar la sol·licitud d'autorització i dictamen de l'assaig clínic es recull a l'annex I del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014, a les directives europees vigents i, si s'escau, a les instruccions per a la realització d'assajos clínics a Espanya que, en desplegament de l'annex I esmentat, publiqui l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

##### *Article 22. Validació de la sol·licitud.*

1. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de valorar l'acceptació o no del caràcter d'«assaig clínic» per a l'estudi, i ha de verificar que la sol·licitud és completa respecte als documents de la part I per procedir a l'avaluació a què fa referència l'article 6 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014.

2. El CEIM ha de verificar que la sol·licitud és completa respecte als documents de la part II per procedir a l'avaluació a què fa referència l'article 7 de l'esmentat Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014.

3. La validació s'ha de fer de manera que es compleixin els terminis i el procediment que preveu l'article 5 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014.

##### *Article 23. Part I de l'informe d'avaluació.*

1. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris és l'encarregada de comunicar al promotor la part I de l'informe d'avaluació, i ha d'integrar els aspectes que hagi avaluat el CEIM, de manera que s'efectuï la notificació al promotor en els terminis i segons el procediment que indica l'article 6 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014.

2. La participació del CEIM en l'avaluació sobre la part I ha d'estar fixada en el memoràndum de col·laboració a què fa referència l'article 18, així com els terminis per transmetre a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris el seu informe, de manera que es pugui complir el que indica l'apartat anterior.

3. En el cas d'una avaluació coordinada per un Estat membre notificador, s'ha de tenir en compte el que indica l'apartat 2 de l'article 8 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014.

##### *Article 24. Part II de l'informe d'avaluació.*

El CEIM és responsable d'elaborar la part II de l'informe d'avaluació de manera que es compleixin els terminis i el procediment que preveu l'article 7 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014.

Article 25. *Resolució d'autorització.*

1. La persona titular de la Direcció de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, en un termini de cinc dies segons el que preveu l'article 8 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014, ha de dictar una resolució en què autoritzi l'assaig clínic, l'autoritzi amb condicions o en denegui l'autorització.

2. La resolució dictada posa fi a la via administrativa, per la qual cosa l'interessat pot interposar un recurs potestatiu de reposició d'acord amb el que estableixen els articles 116 i 117 de la Llei 30/1992, de 26 de novembre, de règim jurídic de les administracions públiques i del procediment administratiu comú, o contenciós administratiu, de conformitat amb la Llei 29/1998, de 13 de juliol, de la jurisdicció contenciosa administrativa.

3. L'autorització de l'assaig clínic s'ha d'entendre sense perjudici de l'aplicació, quan sigui procedent, de la Llei 9/2003, de 25 d'abril, per la qual s'estableix el règim jurídic de la utilització confinada, alliberament voluntari i comercialització d'organismes modificats genèticament.

Article 26. *Modificació de les condicions d'autorització d'assajos clínics.*

1. No es pot portar a efecte cap «modificació substancial» en les condicions autoritzades per a un assaig clínic sense el dictamen favorable previ del CEIM i l'autorització de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

Tanmateix, si es donen circumstàncies que puguin posar en perill la seguretat dels subjectes participants, el promotor i l'investigador han d'adoptar les mesures urgents oportunes per protegir els subjectes de tot risc immediat. El promotor ha d'informar com més aviat millor tant l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris com el CEIM d'aquestes circumstàncies i de les mesures adoptades.

2. Com a norma general, el CEIM i l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris han d'avaluar els aspectes sobre els quals ja s'hagin pronunciat en l'informe d'avaluació inicial a què fan referència els articles 23 i 24, sense perjudici que el «memoràndum de col·laboració» a què fa referència l'article 18 determini un repartiment diferent de les tasques.

3. La sol·licitud s'ha de presentar davant l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i davant el CEIM que va avaluar la sol·licitud inicial segons el que indiquen el capítol III i l'article 25 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014, les directives europees vigents i, si s'escau, la part corresponent de les instruccions per a la realització d'assajos clínics a Espanya publicades per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

4. La validació i l'avaluació de la part II de la modificació substancial per part del CEIM, quan sigui procedent, ha de ser conforme als terminis i procediment d'avaluació que estableixen els articles 20, 21 i 22 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014.

5. La validació i l'avaluació de la part I de la modificació substancial per part de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de ser conforme al que indiquen els articles 17, 18, 21 i 22 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014.

6. La resolució d'autorització s'ha d'emetre tenint en compte el que indiquen els articles 19, 20 i 23 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014, i segons el que indica l'article 25 d'aquest Reial decret. No obstant això, en el cas de modificacions rellevants que només impliquin canvis en aspectes inclosos en la part II de l'informe d'avaluació, l'autorització s'ha d'entendre concedida o denegada en la data en què el CEIM comuniqui al promotor el seu dictamen amb les conclusions de la part II de l'informe d'avaluació.

*Article 27. Suspensió i revocació de l'autorització de l'assaig clínic.*

1. L'autorització de l'assaig clínic s'ha de suspendre o revocar, d'ofici o a petició justificada del promotor, mitjançant una resolució de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris en els supòsits que indica l'article 77 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014.

2. La resolució per la qual se suspengui o revoqui l'autorització de l'assaig l'ha d'adoptar l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris amb la instrucció prèvia del procediment oportú, amb audiència a l'interessat, que s'ha de pronunciar en el termini de set dies naturals a comptar de la notificació de l'inici del procediment.

Una vegada adoptada la resolució, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de notificar la decisió adoptada, amb indicació expressa dels motius, al CEIM, a la Comissió Europea, a l'Agència Europea 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 poden dictar resolució de suspensió cautelar de l'assaig clínic en els casos que preveu l'apartat 1 i ho han de notificar immediatament, junt amb un informe motivat degudament detallat, a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, la qual, d'acord amb el que estableix l'apartat 2, ha de resoldre la suspensió o revocació de l'autorització de l'assaig o, si s'escau, l'aixecament de la mesura cautelar.

4. La resolució dictada posa fi a la via administrativa, per la qual cosa l'interessat pot interposar un recurs potestatiu de reposició d'acord amb el que estableixen els articles 116 i 117 de la Llei 30/1992, de 26 de novembre, o contenciós administratiu, de conformitat amb la Llei 29/1998, de 13 de juliol.

*Article 28. Mesures correctores que ha d'adoptar l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.*

1. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, d'ofici, o a petició justificada del CEIM, pot exigir al promotor una modificació de qualsevol aspecte de l'assaig.

2. La resolució per la qual s'exigeixi la modificació de qualsevol aspecte de l'assaig s'ha d'adoptar amb la instrucció prèvia del procediment oportú, amb audiència a l'interessat, que s'ha de pronunciar en el termini de set dies naturals a comptar de la notificació de l'inici del procediment.

3. La resolució dictada posa fi a la via administrativa, per la qual cosa l'interessat pot interposar un recurs potestatiu de reposició d'acord amb el que estableixen els articles 116 i 117 de la Llei 30/1992, de 26 de novembre, o contenciós administratiu, de conformitat amb la Llei 29/1998, de 13 de juliol.

*Article 29. Comunicació d'incompliments greus.*

1. Els incompliments greus del protocol autoritzat o d'aquest Reial decret que hagin ocorregut a Espanya han de ser comunicats pel promotor, sense demores indegudes i a tot estirar en el termini de set dies naturals a partir de la data en què hagi tingut coneixement de l'incompliment, a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i al CEIM pels mitjans que indica l'article 21.

2. A aquests efectes, s'entén per incompliment greu el que pot comprometre significativament la seguretat i els drets dels subjectes d'assaig o la fiabilitat i solidesa de les dades obtingudes en l'assaig clínic.

3. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'informar les autoritats sanitàries de les comunitats autònomes dels incompliments greus que afectin directament centres que pertanyin a la seva comunitat.

*Article 30. Finalització, paralització temporal i finalització anticipada d'un assaig clínic i presentació de resultats.*

1. El promotor ha de comunicar la data de finalització de l'assaig clínic a Espanya, la data de finalització en tots els països en què s'hagi efectuat l'assaig, així com qualsevol paralització temporal de l'assaig i els seus resultats segons els terminis i el procediment que indiquen els articles 37 i 38 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014.

2. En cas de finalització anticipada de l'assaig, la comunicació ha d'indicar els motius d'aquesta acció i ha d'especificar les mesures de seguiment, sense perjudici que posteriorment es remeti l'informe de resultats que requereixen els annexos IV i V del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014. Aquesta informació s'ha de transmetre a les autoritats sanitàries de les comunitats autònomes d'acord amb el que especifica l'article 19. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de publicar la data de finalització de l'assaig clínic i els motius en el cas de finalització anticipada.

## CAPÍTOL VI

### **De la continuació del tractament després de l'assaig**

*Article 31. Continuació del tractament amb un medicament sense autorització de comercialització a Espanya una vegada finalitzat l'assaig.*

La continuació en l'administració d'un medicament en recerca sense autorització de comercialització a Espanya als subjectes que ja no participen en un assaig clínic, mentre no es comercialitzi de forma efectiva el medicament a Espanya per a aquestes condicions d'ús, es regeix per les normes que estableix el Reial decret 1015/2009, de 19 de juny, pel qual es regula la disponibilitat de medicaments en situacions especials. El subministrament d'aquests medicaments s'ha d'ajustar al que estableix el paràgraf f) de l'article 39.3, si el promotor obté alguna informació sobre l'administració i l'ús del medicament en qüestió en aquestes condicions.

## CAPÍTOL VII

### **Aspectes econòmics**

*Article 32. 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 cadascun dels centres en què es porti a terme l'assaig. S'ha de remetre al CEIM una memòria econòmica del projecte que inclogui tots els aspectes reflectits en el contracte de tots els centres participants.

2. Les administracions sanitàries competents de cada servei de salut han d'establir els requisits comuns i les condicions de finançament i han d'acordar un model de contracte únic vàlid per a tot el Sistema Nacional de Salut. Aquest model de contracte únic s'ha d'elaborar de conformitat amb els principis generals de coordinació que acordi el Consell Interterritorial del Sistema Nacional de Salut i requereix, amb caràcter previ a la seva utilització, l'aprovació d'aquest.

3. En el contracte s'ha de fer constar:

a) El pressupost inicial de l'assaig, que ha d'especificar els costos indirectes que aplica el centre, així com els costos directes extraordinaris, que corresponen a les despeses alienes a les que hi hagués hagut si el subjecte no hagués participat en l'assaig, com ara:

1r Anàlisis i exploracions complementàries afegides.

- 2n Canvis en la durada de l'atenció als malalts.
  - 3r Reemborsament per despeses als pacients.
  - 4t Compra d'aparells i compensació per als subjectes de l'assaig i investigadors.
- b) Els termes i terminis dels pagaments.
  - c) Qualsevol altra responsabilitat subsidiària que contreguin les parts, d'acord amb les condicions que estableix cada centre.

4. Els centres no poden requerir imports addicionals als que preveu la memòria econòmica presentada al CEIM, tret dels que, si s'escau, s'aprovin de conformitat amb el que preveu l'article 31 i el que s'indica a l'article 16.

#### Article 33. Taxes.

1. De conformitat amb l'article 87 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014, s'exigeix el pagament d'una taxa única per l'avaluació d'un assaig clínic, independentment del fet que siguin diversos organismes els que intervinguin en l'avaluació. Aquesta taxa s'ha de fixar en la legislació vigent de manera transparent i segons el principi de recuperació dels costos. El promotor l'ha d'abonar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris que s'encarrega de transferir al CEIM la part corresponent a l'avaluació.

2. En cap cas es pot requerir el pagament de taxes que no estiguin emparades sota el marc legal corresponent per part dels centres pel que fa a la realització de l'assaig ni en relació amb el compliment de qualsevol de les funcions d'un CEIM relacionades amb les avaluacions indicades a l'article 12.

3. Els estudis clínics que es corresponguin amb la definició de «recerca clínica sense ànim comercial» es beneficien de les exempcions de taxes o de taxes reduïdes, d'acord amb el que preveu el text refós de la Llei de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris, aprovat pel Reial decret legislatiu 1/2015, de 24 de juliol.

## CAPÍTOL VIII

### Medicaments utilitzats en un assaig clínic

#### Article 34. *Fabricació i importació dels medicaments en recerca o medicaments auxiliars.*

1. La fabricació i importació de medicaments en recerca per utilitzar-los en l'àmbit d'un assaig clínic únicament la poden efectuar els fabricants i importadors de medicaments que disposin de l'autorització corresponent d'acord amb el que estableix el Reial decret 824/2010, de 25 de juny, pel qual es regulen els laboratoris farmacèutics, els fabricants de principis actius d'ús farmacèutic i el comerç exterior de medicaments i medicaments en recerca.

2. No s'exigeix aquesta autorització per al reetiquetatge o el recondicionament, en cas que s'efectuï en un servei de farmàcia autoritzat d'un centre participant, sempre que els medicaments en recerca estiguin destinats a ser utilitzats únicament en hospitals, centres de salut o clíniques que participin en el mateix assaig clínic.

3. Quan en el context d'un assaig clínic específic, el promotor del qual és un investigador o un grup d'investigadors, un servei de farmàcia autoritzat d'un centre participant vulgui efectuar una operació de fabricació diferent de les que s'indiquen anteriorment, ha de sol·licitar una autorització prèvia a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i únicament es pot utilitzar el medicament en l'assaig clínic concret. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'acordar amb les comunitats autònomes els procediments de verificació de les normes de fabricació correcta de medicaments aplicables en aquests casos.

4. Així mateix, no han de disposar de l'autorització com a fabricant i importador de medicaments que s'indica a l'apartat 1 els centres vinculats al Sistema Nacional de Salut en què s'elaborin medicaments de teràpia avançada en fase de recerca per utilitzar-los en

assajos clínics autoritzats per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, sense perjudici de l'exigència de normes de qualitat específiques.

5. En la fabricació de medicaments en recerca s'han de seguir les normes de fabricació correcta de la Unió Europea aplicables.

6. El fabricant ha de disposar de manera permanent i contínua d'una persona qualificada o d'un director tècnic, de conformitat amb el que estableix el Reial decret 824/2010, de 25 de juny, que estableix també les responsabilitats d'aquesta persona qualificada o director tècnic.

En el cas d'un medicament en recerca procedent d'un altre país i que disposi d'una autorització de comercialització en el país en qüestió, si no es pot obtenir la documentació per la qual se certifica que cada lot de fabricació es va fabricar segons pràctiques correctes de fabricació equivalents com a mínim a les que s'han indicat anteriorment, la persona qualificada o director tècnic ha de vetllar perquè cada lot de fabricació hagi estat objecte de totes les anàlisis, proves o comprovacions pertinents i necessàries per confirmar-ne la qualitat.

7. L'autorització per a la importació dels medicaments en recerca, per utilitzar-los en l'àmbit d'un assaig clínic, es considera atorgada si, un cop transcorreguts seixanta dies naturals des de la recepció de la sol·licitud, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris no comunica objeccions motivades al promotor, sempre que s'hagi autoritzat l'assaig.

8. La sol·licitud d'autorització d'importació de medicaments en recerca es pot sol·licitar en unitat d'acte amb la sol·licitud de realització de l'assaig clínic al qual estiguin destinats.

L'autorització de fabricació o importació de medicaments hemoderivats, estupefaents o psicòtrops es regeix per la normativa específica en la matèria.

#### Article 35. *Etiquetatge.*

1. L'etiquetatge dels medicaments en recerca o auxiliars s'ha d'ajustar al que estableixen els articles 66 a 68 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014, tenint en compte el que estableixen les directrius detallades de les normes de fabricació correcta aplicables a medicaments en recerca de la Unió Europea i, si s'escau, les instruccions de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

2. Llevat d'excepcions justificades, ha d'estar escrit com a mínim en la llengua oficial de l'Estat.

#### Article 36. *Adquisició de medicaments per a assajos clínics.*

1. Els magatzems majoristes i els laboratoris farmacèutics poden subministrar al promotor d'un assaig clínic autoritzat els medicaments que s'inclouen a l'assaig en qüestió, després que el promotor hagi presentat l'autorització emesa per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris per a l'assaig.

2. Si els medicaments que s'han d'utilitzar en un assaig clínic procedeixen d'un altre país, s'ha de tenir en compte el que estableix l'article 34 pel que fa a la importació de medicaments en recerca.

#### Article 37. *Medicació sobrant d'un assaig clínic.*

1. En cas de medicaments en recerca i medicaments auxiliars comercialitzats a Espanya, una vegada finalitzat l'assaig clínic, es poden usar en la pràctica clínica habitual, en les condicions que estipula l'autorització de comercialització corresponent, els envasos sobrants que estiguin inalterats, és a dir, que no s'hagin modificat ni a l'envàs primari ni al secundari, i sempre sota l'autorització expressa i prèvia del promotor.

2. En cas de medicaments en recerca no comercialitzats a Espanya, una vegada finalitzat l'assaig clínic el promotor pot sol·licitar la utilització dels envasos sobrants inalterats per continuar el tractament fora de l'assaig d'acord amb el que indica l'article 31.

## CAPÍTOL IX

### Normes de bona pràctica clínica

#### Article 38. *Normes de bona pràctica clínica.*

1. El promotor d'un assaig clínic i l'investigador garanteixen que l'assaig clínic es porta a terme de conformitat amb el protocol i amb els principis de la bona pràctica clínica.

2. Sense perjudici d'altres disposicions, el promotor i l'investigador, en elaborar el protocol i aplicar aquest Reial decret i el protocol, han de tenir en compte degudament les normes de qualitat i les directrius de la Conferència Internacional d'Harmonització (ICH) sobre bona pràctica clínica.

3. En el cas d'assajos clínics amb medicaments de teràpia avançada, s'han de seguir addicionalment les normes de bona pràctica clínica específiques per a medicaments de teràpia avançada.

4. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de posar a disposició pública les directrius sobre bona pràctica clínica que preveu aquest article.

#### Article 39. *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 l'autorització adreçada al CEIM 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 s'efectuïn i les dades es generin, documentin i comuniquin d'acord amb el protocol, les normes de bona pràctica clínica i el que estableix aquest Reial decret. Ha de disposar de procediments normalitzats de treball que garanteixin estàndards de qualitat en totes les fases de la documentació d'un esdeveniment advers, recollida de dades, validació, avaluació, arxivament, comunicació i seguiment.

b) Signar, juntament 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 duu a terme l'estudi tal com especifica el protocol.

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

e) Sol·licitar el dictamen del CEIM i l'autorització de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, així com comunicar-los l'inici de l'assaig, els incompliments greus del protocol i informació necessària addicional, amb l'aportació de les autoritzacions que s'escaigui i sense perjudici de les comunicacions que hagin d'efectuar a les comunitats autònomes, d'acord amb l'article 19.

f) Subministrar de forma gratuïta els medicaments en recerca, garantir que s'han complert les normes de fabricació correcta i que les mostres estan envasades i etiquetades adequadament. També és responsable de la conservació de les mostres i els seus protocols de fabricació i control, del registre de les mostres lliurades i d'assegurar-se que al centre on s'efectua l'assaig hi ha establert un procediment correcte de gestió, conservació i ús de les mostres en qüestió.

Per als assajos clínics el promotor dels quals és un investigador del centre o una entitat no lucrativa de caràcter científic, o per als quals hi hagi un acord comú amb la



direcció del centre en què s'ha de dur a terme l'assaig clínic, es poden acordar amb el centre altres mètodes de subministrament, especialment quan el tractament dels pacients que participen en l'assaig, o part d'aquest tractament, sigui el que rebrien en cas que haguessin decidit no participar-hi.

g) Assegurar que la participació d'un subjecte en l'assaig clínic no li suposa un cost addicional al cost que hauria hagut de fer front en el context de la pràctica clínica habitual.

h) Designar el monitor que ha de supervisar el progrés de l'assaig.

i) Comunicar les sospites de reaccions adverses greus i inesperades de conformitat amb el que estableixen els articles 49 a 53.

j) Proporcionar a l'investigador, a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i al CEIM, de manera immediata, qualsevol informació important relacionada amb l'assaig clínic a la qual tingui accés mentre dura l'assaig.

k) Complir les obligacions d'indemnització per danys i perjudicis segons el que preveu l'article 9. 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.

l) Acordar amb l'investigador les obligacions quant al tractament de dades, l'elaboració d'informes i la publicació de resultats. En tot cas, el promotor és responsable d'elaborar l'informe final i els informes anuals de l'assaig, així com de comunicar-los a qui correspongui.

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

n) Complir les obligacions que imposa el registre espanyol d'estudis clínics per a la publicació dels assajos dels quals és promotor.

ñ) Acordar amb l'investigador, la direcció del centre i el CEIM modes de distribució alternativa en els casos en què el centre no disposi d'un servei de farmàcia. En aquest cas, el promotor pot enviar els medicaments en recerca al centre de recerca i l'investigador del centre en qüestió ha d'assumir les responsabilitats relatives a l'administració correcta, la custòdia i el lliurament dels medicaments en qüestió, d'acord amb el que especifica el protocol de l'estudi.

4. El promotor d'un assaig clínic pot delegar la totalitat o una part de les seves tasques a un particular, una organització de recerca per contracte (CRO), una institució o un organisme, que ha de disposar d'un sistema de garantia i control de qualitat.

5. Les obligacions del promotor que estableixen les normes de bona pràctica clínica que s'hagin delegat són aplicables al particular, la CRO, l'empresa, la institució o l'organisme contractat. No obstant això, en aquests casos, el promotor continua sent el responsable de garantir que la realització de l'assaig clínic i les dades finals generades a l'estudi s'ajusten al que disposa aquest Reial decret. Tota delegació de funcions del promotor en relació amb un assaig clínic ha de quedar documentada específicament en un contracte entre les dues parts.

6. El promotor i l'investigador poden ser la mateixa persona.

7. Si un assaig clínic té més d'un promotor, tots els copromotors assumeixen la responsabilitat del promotor que estableix aquest article, llevat que decideixin una altra cosa en un contracte que estableixi les responsabilitats respectives. Si el contracte no especifica a quin copromotor s'atribueix una responsabilitat concreta, la responsabilitat en qüestió recau en tots.

8. Sense perjudici del que disposa l'apartat 7, tots els copromotors són responsables conjuntament de designar:

a) Un promotor responsable per al compliment de les obligacions del promotor quant als procediments d'autorització que estableix el capítol V.

b) Un promotor responsable per ser el punt de contacte que rebí i respongui a totes les preguntes dels subjectes d'assaig, els investigadors, el CEIM o l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris relacionades amb l'assaig clínic.

- c) Un promotor responsable per aplicar les mesures correctores que se li imposin.

Article 40. *Monitor.*

- 1. 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, en funció del tipus d'estudi, per comprovar el compliment del protocol, garantir que les dades es registren de manera correcta i completa, així com assegurar-se que s'ha obtingut el consentiment informat de tots els subjectes abans d'incloure'ls a l'assaig.

- b) Assegurar-se que els investigadors i el centre en què s'efectua la recerca 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 en tot moment una comunicació ràpida entre l'investigador i el promotor, especialment pel que fa a la supervisió de la seguretat de l'assaig.

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

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

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

- 2. El monitor no pot formar part, en cap cas, de l'equip investigador.

Article 41. *Investigador.*

- 1. L'investigador és qui dirigeix i es responsabilitza de la realització pràctica de l'assaig clínic en un àmbit concret.

- 2. Només pot actuar com a investigador un metge o una persona que exerceixi una professió reconeguda a Espanya per portar a terme les recerques per a les quals l'habiliten la seva formació científica i la seva experiència en l'atenció sanitària requerida.

- 3. Són responsabilitats de l'investigador:

- a) Signar juntament amb el promotor el protocol de l'assaig.

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

- c) Garantir que el consentiment informat es recull de conformitat amb el que estableix aquest Reial decret.

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

- e) Seguir les instruccions respecte a la comunicació d'esdeveniments adversos que estableix el protocol.

- f) Comunicar immediatament al promotor els incompliments greus del protocol.

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

- h) Informar regularment el CEIM del progrés de l'assaig.

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

- 4. Cada persona que participi en la realització d'un assaig ha d'estar capacitada per la seva titulació, formació i experiència per executar les tasques que tingui assignades. Així mateix, l'investigador ha de garantir que els seus col·laboradors estiguin informats sobre el protocol, sobre els medicaments en recerca i sobre les seves funcions en l'estudi.

- 5. L'investigador principal pot delegar tasques als membres de l'equip d'investigadors. Aquesta delegació no eximeix l'investigador de ser responsable de la realització de l'assaig de conformitat amb la legislació vigent. Al full de delegació de responsabilitats de l'investigador de cada assaig clínic s'ha de fer constar no només el personal participant,

sinó també els investigadors col·laboradors en els quals hagi delegat la realització d'alguna funció, així com les seves funcions i responsabilitats. Si hi ha canvis, hi han de quedar reflectits.

6. El personal contractat ha de tenir l'autorització de la direcció del centre sanitari, en la qual s'ha d'especificar si té accés o no a la història clínica i a les dades de caràcter personal dels subjectes que participen en l'assaig. Aquesta autorització es pot materialitzar de dues maneres, mitjançant:

- a) La signatura d'un contracte, si és personal contractat pel centre.
- b) Un document independent d'accés, si és personal contractat per tercers.

#### Article 42. *Publicacions.*

1. El promotor està obligat a publicar els resultats, tant positius com negatius, dels assajos clínics autoritzats, preferentment, en revistes científiques abans de ser divulgats al públic no sanitari, independentment de les obligacions de publicació de l'informe dels resultats al Registre espanyol d'estudis clínics (REEC) i del que estableix sobre això el Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014.

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 com a resultat d'aquells o per a dur-los a terme, i la font de finançament.

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

4. 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. No s'ha de donar publicitat a resultats intermedis que puguin comprometre la fiabilitat dels resultats finals de l'assaig.

5. La publicitat de medicaments d'ús humà en recerca queda prohibida terminantment, tal com estableixen el text refós de la Llei de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris, el Reial decret 1416/1994, de 25 de juny, pel qual es regula la publicitat dels medicaments d'ús humà, el Reial decret 1907/1996, de 2 d'agost, sobre publicitat i promoció comercial de productes, activitats o serveis amb finalitat sanitària pretesa, i la Llei 34/1988, d'11 de novembre, general de publicitat.

6. En tots els casos, per fer públics els resultats generals de les recerques una vegada finalitzades, s'han de seguir les directives de la Comissió Europea i, si s'escau, les instruccions de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

7. Quan un subestudi d'un assaig clínic finalitzi en una data posterior a la resta de l'assaig, s'ha de publicar el resum dels resultats l'any següent a la finalització, sense que això suposi un retard en la presentació dels resultats de la resta de l'assaig.

#### Article 43. *Contingut i conservació de l'arxiu mestre de l'assaig clínic.*

1. L'arxiu mestre de l'assaig clínic ha de complir el que estableixen els articles 57 i 58 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014. El contingut d'aquest arxiu ha de tenir en compte les orientacions suplementàries sobre això publicades per la Comissió Europea.

2. El promotor i l'investigador han de conservar el contingut de l'arxiu mestre en format paper o digital de cada assaig clínic durant un mínim de vint-i-cinc anys després de la finalització de l'assaig, o durant un període més llarg si així ho disposen altres requisits aplicables, com en el cas que l'estudi es presenti com a base per al registre d'un medicament en què s'ha de complir l'annex I del Reial decret 1345/2007, d'11 d'octubre, o un acord entre el promotor, l'investigador i el centre.

3. El contingut de l'arxiu mestre s'ha de conservar de manera que es pugui posar fàcilment a disposició de les autoritats competents, en cas que ho sol·licitin.

4. La història clínica del subjecte de l'assaig s'ha de custodiar d'acord amb el que disposa la Llei 41/2002, de 14 de novembre, i de conformitat amb el període màxim permès per l'hospital, la institució o la consulta privada.

5. S'ha de documentar tota transferència de la propietat del contingut de l'arxiu mestre, i el propietari nou ha d'assumir les responsabilitats que estableix aquest article.

6. El promotor ha de nomenar les persones de la seva organització responsables dels arxius, l'accés als quals s'ha de limitar a les persones designades.

7. Els suports utilitzats per conservar els documents essencials han de ser, amb caràcter general, de format electrònic, i han de garantir que els documents romanguin complets i llegibles durant el període previst de conservació i que estiguin a disposició de les autoritats competents en cas que els sol·licitin. Qualsevol modificació dels registres s'ha de poder traçar de manera que se'n pugui conèixer la dada inicial i la corregida, així com la data i la signatura de l'autor.

Aquesta documentació s'ha d'arxivar, agrupada preferentment per protocols, en un lloc que permeti garantir la confidencialitat de la informació durant el temps d'arxivament requerit.

En el cas que hi hagi processos judicials oberts, s'han de conservar els documents essencials mentre no hi hagi una decisió judicial ferma.

## CAPÍTOL X

### **Verificació del compliment de les normes de bona pràctica clínica**

Article 44. *Disposicions generals en matèria d'inspecció.*

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

2. Les autoritats de l'Administració General de l'Estat i de les comunitats autònomes competents s'han d'ajudar mútuament a l'efecte d'aquestes inspeccions.

3. En l'activitat d'inspecció de bona pràctica clínica s'han de complir els requisits quant a la protecció de les dades de caràcter personal que estableix la Llei orgànica 15/1999, de 13 de desembre.

4. Les inspeccions s'han d'efectuar de conformitat amb les directives elaborades en l'àmbit europeu per donar suport al reconeixement mutu de les conclusions de les inspeccions dins la Unió Europea.

5. La relació amb les autoritats competents dels Estats membres de la Unió Europea en matèria d'inspecció de bona pràctica clínica s'ha de dur a terme a través de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

6. Si una autoritat sanitària d'un Estat membre de la Unió Europea sol·licita informació relativa a una inspecció mitjançant un escrit motivat, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de remetre l'informe corresponent. Per a això ha de sol·licitar, si s'escau, aquest informe a les autoritats competents de la comunitat autònoma en què estigui radicat el centre.

7. De la mateixa manera, si cal demanar informació a un altre Estat membre sobre una inspecció que s'hi ha efectuat, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris s'ha d'adreçar a l'organisme competent d'aquest Estat, mitjançant un escrit motivat, i li ha de requerir la informació corresponent.

8. Les autoritats competents d'altres països que efectuïn inspeccions de bona pràctica clínica a Espanya ho han de notificar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris amb prou temps. El promotor és el responsable d'informar l'autoritat competent de l'altre país sobre aquesta obligació de notificació. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'informar de la inspecció la comunitat autònoma on es trobi el centre a inspeccionar.

9. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'informar l'Agència Europea de Medicaments sobre les inspeccions efectuades a Espanya i sobre els resultats corresponents. Per a això, les comunitats autònomes han d'enviar a l'Agència Espanyola

de Medicaments i Productes Sanitaris la informació de les inspeccions que efectuïn en el format acordat al Comitè Tècnic d'Inspecció.

**Article 45. Procediment d'inspecció.**

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

2. Una vegada finalitzada cada inspecció, els inspectors han d'aixecar una acta d'inspecció reglamentària que ha de signar l'inspector o els inspectors actuants, així com els inspeccionats. En aquesta acta s'han de fer constar els fets i les troballes més rellevants que hagin resultat de les actuacions inspectores.

3. Posteriorment, els inspectors han de redactar un informe sobre el compliment de les bones pràctiques clíniques i dels requisits que estableix aquest Reial decret que s'ha d'ajustar al format europeu acordat en l'àmbit comunitari. Abans d'adoptar l'informe, s'ha de donar a l'entitat inspeccionada corresponent l'oportunitat de presentar-hi comentaris.

4. Aquest informe s'ha de posar a disposició de les parts inspeccionades, de les autoritats competents a Espanya i del promotor, i se n'han de salvaguardar els aspectes confidencials. Amb una sol·licitud prèvia motivada, l'informe es pot posar a disposició del CEIM corresponent, si no ha estat objecte directe de la inspecció, així com de les autoritats sanitàries de la Unió Europea, de l'Agència Europea de Medicaments i de les autoritats sanitàries amb les quals hi hagi acords establerts.

5. En cas que durant la inspecció s'hagin trobat incompliments greus, segons defineix l'article 52.2 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014, o s'hagi donat lloc a l'adopció de les mesures cautelars que preveu l'article 109 del text refós de la Llei de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris, l'autoritat sanitària que va adoptar la mesura cautelar n'ha d'informar de manera immediata el promotor, el CEIM i les altres autoritats sanitàries en funció de les seves competències.

## CAPÍTOL XI

### Comunicacions

**Article 46. Sistemes d'informació.**

1. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris és el punt nacional de contacte que estableix l'article 83 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014.

2. Totes les comunicacions entre els agents implicats en la sol·licitud, l'avaluació i l'autorització dels assajos clínics amb medicaments s'han de dur a terme, quan estiguin disponibles, a través del portal de la UE i de la base de dades de la UE als quals fan referència els articles 80 i 81 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014.

3. Fins que els sistemes d'informació als quals fa referència l'apartat 2 estiguin disponibles o com a complement d'aquests sistemes:

a) L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'incloure en la base de dades europea d'assajos clínics (EudraCT) les dades relatives als assajos clínics amb medicaments d'ús humà que es duguin a terme al territori nacional.

b) L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de mantenir el sistema d'informació d'assajos clínics amb medicaments d'ús humà que es duguin a terme al territori nacional. Aquest sistema d'informació ha de servir com a únic punt de contacte

per al promotor en tot el que tingui relació amb els seus assajos clínics, i ha de redirigir la informació, segons que correspongui, a la mateixa Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i als CEIM, així com a les autoritats competents de les comunitats autònomes i al REEC.

4. El sistema d'informació al qual fa referència l'apartat anterior ha de servir igualment per a tot tipus de comunicació i transmissió de resolucions entre l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i els CEIM amb el promotor, així com per a les comunicacions i la transmissió de dictàmens o altres documents entre el CEIM i l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

#### Article 47. *Registre espanyol d'estudis clínics.*

1. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de mantenir a la seva pàgina web un registre d'estudis clínics amb medicaments d'ús humà.

2. El REEC ha d'incloure la informació següent:

a) De manera obligatòria, els assajos clínics amb medicaments d'ús humà autoritzats per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, d'acord amb aquest Reial decret.

b) De manera obligatòria, els estudis postautorització de tipus observacional que s'hagin d'efectuar i hagin estat classificats per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

c) De manera voluntària, com passa amb altres bases de dades similars, altres tipus d'estudis clínics promoguts per entitats públiques o privades, nacionals o internacionals, sempre que tinguin almenys un centre participant radicat a Espanya que inclogui casos o, fins i tot sense incloure'n, que tingui una contribució espanyola que es consideri significativa.

3. El registre d'un assaig o estudi clínic al REEC és compatible amb la seva inclusió en altres registres nacionals o internacionals. El REEC ha d'incloure informació prospectiva en l'àmbit d'aplicació corresponent des de la seva posada en funcionament.

4. El REEC ha d'incloure per a cada estudi la informació relacionada a l'annex, que inclou el conjunt de dades requerides a la plataforma internacional de registres d'assajos clínics de l'Organització Mundial de la Salut. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de publicar la correspondència entre aquests camps i els del formulari de sol·licitud d'autorització de l'assaig clínic que se li hagi remès en el cas dels assajos clínics amb medicaments, així com els del formulari de sol·licitud de classificació d'estudis observacionals.

5. En tots els casos, els promotors han de fer públics en aquest registre els resultats de les recerques registrades una vegada finalitzades. Per a això, s'ha de seguir l'estàndard i els terminis que indiquen les directives de la Comissió Europea i, si s'escau, les instruccions publicades per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

#### Article 48. *Procediment per a la publicació d'un estudi al REEC.*

1. El REEC està dirigit a proporcionar informació fiable i comprensible als ciutadans, de manera que la informació continguda en alguns camps pot estar limitada pel que fa a extensió i ha d'estar redactada en un llenguatge senzill i accessible al ciutadà sense coneixements científics especials.

Amb l'objectiu que el REEC sigui inclòs en la Plataforma internacional de registres d'assajos clínics de l'Organització Mundial de la Salut, tota la informació ha d'estar disponible en espanyol i en anglès.

2. El promotor és el responsable de la qualitat, exactitud i actualització periòdica de tota la informació de l'estudi que s'inclogui en el REEC. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de verificar abans de la seva inclusió que les dades són completes i adequades per als seus objectius.

3. El registre de l'estudi s'ha de tramitar, en tot cas, després d'haver obtingut totes les autoritzacions que escaiguin segons la normativa vigent i abans de la inclusió del primer subjecte en registre, independentment del fet que l'estudi hagi estat registrat amb anterioritat en un altre registre públic, inclòs o no en la Plataforma internacional de registres d'assajos clínics de l'Organització Mundial de la Salut.

4. Amb caràcter general, la publicació dels estudis clínics s'ha de dur a terme d'acord amb algun dels procediments establerts als apartats 5, 6 i 7.

5. La informació dels assajos clínics amb medicaments, comuna amb el Registre d'assajos clínics de la Unió Europea, ha de ser publicada per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris en el moment de l'autorització de l'assaig. El promotor d'un assaig clínic amb medicaments disposa d'un termini màxim de catorze dies naturals a partir de la notificació d'aquesta autorització per completar la informació addicional necessària en el REEC, amb un resum breu sobre l'assaig i els centres participants.

6. Per a la inscripció en el REEC d'estudis postautorització de tipus observacional, el promotor hi ha d'incloure les dades de l'estudi abans que s'iniciï o en un termini màxim de catorze dies naturals després de l'obtenció de les autoritzacions corresponents segons la normativa vigent per a aquells estudis que requereixen autorització prèvia.

7. El promotor del tipus d'estudis previstos a l'article 47.2.c) pot optar de manera voluntària per la inscripció de les seves dades en el REEC una vegada l'estudi disposi d'un dictamen favorable d'un CEI i, si s'escau, l'autorització administrativa corresponent. El dictamen del CEI s'ha de remetre a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris en sol·licitar la inscripció en el registre.

No obstant això, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris es reserva la potestat última de verificar la informació rebuda i admetre'n la publicació al «REEC» o, en el supòsit que la informació no pugui ser validada, de no incloure-la.

En qualsevol cas, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de publicar un document que relacioni les normes que s'han d'emplenar per a la inscripció dels estudis en el REEC.

8. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot decidir fer pública una informació parcial sobre un assaig clínic o un estudi postautorització de tipus observacional en què el promotor hagi incomplert els terminis de remissió de la informació, fent constar expressament les dades del promotor, així com els motius pels quals la informació del registre és parcial. I això independentment de l'exercici de les accions sancionadores que puguin escaure, en aplicació de la legislació vigent.

9. És responsabilitat del promotor actualitzar periòdicament la informació inclosa en el REEC. Aquesta actualització és obligatòria respecte a la data d'inici de l'estudi a Espanya, els centres participants, la data de finalització del reclutament a Espanya, les modificacions substancials que comportin un canvi en les dades incloses en el registre i la data de finalització de l'estudi a Espanya. L'actualització s'ha de fer de manera global i, en tot cas, amb una periodicitat anual fins a la conclusió de l'estudi i la publicació dels seus resultats.

## CAPÍTOL XII

### Vigilància de la seguretat dels medicaments en recerca

Article 49. *Obligacions dels investigadors en el registre i comunicació d'esdeveniments adversos.*

1. L'investigador ha de registrar i documentar els esdeveniments adversos o els resultats de laboratori anòmals que el protocol consideri crucials per a l'avaluació de seguretat i els ha de comunicar al promotor d'acord amb els requisits de comunicació i dins dels terminis que especifica el protocol, de conformitat amb el que indica l'article 41 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014.

2. L'investigador ha de comunicar al promotor els esdeveniments adversos greus sense demores indegudes i en un termini de vint-i-quatre hores a partir del moment en què

en tingui coneixement, llevat que, per a determinats esdeveniments adversos greus, el protocol disposi que no es requereix una comunicació immediata. L'investigador, quan escaigui, ha d'enviar al promotor un informe de seguiment per permetre-li avaluar si l'esdeveniment advers greu té repercussions en la relació benefici-risc de l'assaig clínic. En les comunicacions inicials i en les de seguiment s'ha d'identificar els subjectes de l'assaig únicament mitjançant el codi d'identificació del subjecte en l'assaig, específic per a cadascun d'ells.

3. En cas que s'hagi comunicat la mort d'un subjecte participant en un assaig clínic, l'investigador ha de proporcionar al promotor i al CEIM tota la informació complementària que se li sol·liciti.

4. Si l'investigador té coneixement d'un esdeveniment advers greu que guardi una suposada relació causal amb el medicament en recerca, que s'hagi produït després de la finalització de l'assaig clínic en un subjecte tractat per ell, ha de comunicar al promotor sense demora indeguda l'esdeveniment advers greu esmentat.

5. En qualsevol cas, s'ha de tenir en compte el que especifiquen les directrius de la Comissió Europea o, si s'escau, els procediments establerts en les instruccions per a la realització d'assajos clínics a Espanya publicades per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

#### *Article 50. Altres obligacions del promotor en el registre, avaluació i comunicació d'esdeveniments adversos.*

1. El promotor ha de mantenir un registre detallat de tots els esdeveniments adversos que li comuniquin els investigadors. Aquests esdeveniments adversos 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 el balanç entre els beneficis i els riscos de l'assaig, la qual cosa inclou una avaluació contínua de la seguretat dels medicaments en recerca utilitzant tota la informació al seu abast. Així mateix, ha de comunicar sense demores indegudes en el termini de quinze dies naturals a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i al CEIM, pels mitjans que indica l'article 21, qualsevol informació que afecti de manera important la relació benefici-risc de l'assaig, a excepció de les sospites de reaccions adverses greus i inesperades, que s'han de comunicar de conformitat amb l'article 51. Aquesta comunicació s'ha de fer d'acord amb les directrius de la Comissió Europea o, si s'escau, amb els procediments establerts en les instruccions per a la realització d'assajos clínics a Espanya publicades per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

3. El promotor ha de comunicar ràpidament als investigadors qualsevol informació important que pugui afectar negativament la seguretat dels subjectes o la realització de l'assaig. La comunicació de la informació esmentada ha de ser concisa i pràctica. La comunicació s'ha d'ajustar als criteris i al procediment especificat en les directrius de la Comissió Europea.

#### *Article 51. Notificació de sospites de reacció adversa greus i inesperades 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, a la vegada, inesperades, associades als medicaments en recerca de les quals hagi tingut coneixement, que hagin ocorregut en l'assaig clínic, tant si ocorren a Espanya com en altres països. Addicionalment, s'han de notificar les sospites de reaccions adverses greus i, a la vegada, inesperades ocorregudes fora de l'assaig de conformitat amb els criteris establerts a les directrius de la Comissió Europea.

2. En tots els casos, la notificació esmentada s'ha de fer a través de la base de dades europea Eudravigilance\_CTM.



3. El termini de notificació de les sospites de reaccions adverses greus i inesperades per part del promotor a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris depèn de la gravetat de la reacció i es determina de la manera següent:

a) En cas de sospites de reaccions adverses greus i inesperades mortals o que posin en perill la vida, com més aviat millor i, en qualsevol cas, en el termini de set dies després que el promotor hagi tingut coneixement de la reacció.

b) En cas de sospites de reaccions adverses greus i inesperades no mortals o que no posin en perill la vida, com a molt tard quinze dies després que el promotor hagi tingut coneixement de la reacció.

c) En cas de sospites de reaccions adverses greus i inesperades, mortals o que posin en perill la vida, que en un principi no hagin estat considerades així, com més aviat millor i, en qualsevol cas, com a molt tard set dies després que el promotor hagi tingut coneixement que la reacció és mortal o posa en perill la vida.

Quan sigui necessari per garantir la notificació ràpida, el promotor pot efectuar una notificació inicial incompleta que ha de ser completada en la mesura que sigui possible en els vuit dies següents.

4. La notificació de reaccions adverses greus i inesperades per part del promotor a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris s'ha d'ajustar, en tot cas, als criteris i al procediment que especifiquen els articles 42, 45 i 46 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014.

*Article 52. Intercanvi d'informació sobre assajos clínics amb els òrgans competents de les comunitats autònomes.*

1. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de proveir un sistema pel qual les sospites de reaccions adverses, que siguin a la vegada greus i inesperades, associades al medicament en recerca i que hagin ocorregut en pacients inclosos en l'assaig clínic a Espanya estiguin disponibles per als òrgans competents de les comunitats autònomes en temps real a través del sistema d'informació d'assajos clínics.

2. Mentre no es disposi d'un sistema d'intercanvi d'informació electrònic vàlid per a totes les comunitats autònomes, tal com s'indica a l'article 19, la notificació a les comunitats autònomes per part del promotor s'ha de fer segons els criteris que es fixin en les instruccions corresponents de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

*Article 53. Informe anual de seguretat i altres informes de seguretat.*

1. Els promotors d'assajos clínics han de preparar un informe anual de seguretat en què s'avaluï la seguretat del medicament en recerca tenint en compte tota la informació disponible. Aquest informe s'ha de comunicar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i al CEIM.

2. Independentment de l'informe anual de seguretat, el promotor ha de preparar un informe d'avaluació «ad hoc» sempre que hi hagi un problema de seguretat rellevant. Aquest informe s'ha de presentar immediatament a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i al CEIM segons el que indica l'apartat anterior.

3. La presentació de l'informe anual de seguretat i altres informes de seguretat per part del promotor s'ha d'ajustar, en tot cas, als criteris i al procediment que especifiquen els articles 43, 45 i 53 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014.

4. Els promotors d'assajos clínics en què els medicaments en recerca, exclosos els placebos, estiguin autoritzats i, segons el protocol de l'assaig clínic, s'utilitzin de conformitat amb els termes de l'autorització de comercialització poden presentar un informe simplificat segons les instruccions per a la realització d'assajos clínics a Espanya que publiqui l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

## CAPÍTOL XIII

### Infraccions

#### Article 54. *Infraccions administratives en matèria d'assajos clínics.*

Constitueixen infraccions administratives les que preveu el capítol II del títol IX del text refós de la Llei de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris, i s'han de sancionar d'acord amb el que estableix l'article 114 d'aquest mateix text refós.

#### Disposició addicional primera. *Comitès ètics de recerca clínica.*

1. En el termini de dos anys a comptar de l'entrada en vigor d'aquest Reial decret, els comitès ètics de recerca clínica poden ser acreditats com a CEIM per les autoritats sanitàries competents de les comunitats autònomes, tenint en compte per a això els criteris que estableix el capítol IV.

2. Una vegada transcorregut el termini referit de dos anys, els comitès ètics de recerca clínica que no siguin acreditats com a CEIM poden continuar assumint aquelles funcions dels comitès d'ètica de la recerca no relacionades amb l'avaluació d'estudis clínics amb medicaments o productes sanitaris fins que es compleixin les previsions que estableix la disposició transitòria tercera de la Llei 14/2007, de 3 de juliol.

3. Les referències als comitès ètics de recerca clínica que preveu el text refós de la Llei de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris, s'entenen fetes als CEIM en els termes que preveu aquest Reial decret.

#### Disposició addicional segona. *Estudis observacionals.*

Sense perjudici del que estableixen el capítol IV i els articles 18, 47 i 48, els estudis observacionals que defineix el paràgraf k) de l'article 2.1 es regeixen per la seva normativa específica.

#### Disposició addicional tercera. *Assajos clínics amb productes sanitaris.*

1. Les recerques clíniques amb productes sanitaris es regeixen pels principis ètics, metodològics i de protecció dels subjectes de l'assaig que preveu aquest Reial decret, tenint en compte el que estableix la reglamentació de productes sanitaris.

2. El CEIM ha d'emetre un dictamen sobre les recerques clíniques amb productes sanitaris. Amb aquesta finalitat, s'ha de tenir en compte, en particular, el que estableix l'article 16.4.a). Quan aquestes recerques es facin en diversos centres, el dictamen ha de ser emès per un CEIM del territori nacional i ha de ser únic i vinculant.

3. L'inici de recerques clíniques amb productes sanitaris que tinguin el marcatge CE i s'utilitzin en les mateixes indicacions que preveu el procediment d'avaluació de la conformitat s'ha de notificar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris sempre que en aquestes recerques es practiqui alguna intervenció que modifiqui la pràctica clínica habitual.

#### Disposició addicional quarta. *Òrgans col·legiats de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.*

En el termini d'un any a partir de l'entrada en vigor d'aquest Reial decret, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de plantejar al Ministeri d'Hisenda i Administracions Públiques una proposta de racionalització dels òrgans col·legiats que depenguin de l'Agència, d'acord amb el que preveu el Reial decret 776/2011, de 3 de juny, pel qual se suprimeixen determinats òrgans col·legiats i s'estableixen criteris per a la normalització en la creació d'òrgans col·legiats en l'Administració General de l'Estat i els seus organismes públics.

Disposició addicional cinquena. *No-increment de despesa de personal.*

Les mesures que inclou aquesta norma no poden suposar un increment de dotacions ni de retribucions ni d'altres despeses de personal.

Disposició addicional sisena. *Aplicació d'aquest Reial decret als serveis sanitaris de les Forces Armades.*

Mentre no es despleguin les previsions que conté la disposició addicional segona del text refós de la Llei de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris, en l'aplicació d'aquest Reial decret als serveis sanitaris de les Forces Armades s'han d'observar les normes següents:

a) Correspon al Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat l'acreditació com a CEIM dels serveis sanitaris de les Forces Armades.

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, en el seu àmbit de competències.

Disposició addicional setena. *Adopció d'instruccions de desenvolupament.*

Es faculta l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris per a l'adopció de les normes de bona pràctica clínica i les instruccions per a la realització d'assajos clínics a Espanya, que ha de mantenir actualitzades a la seva pàgina web.

Disposició transitòria primera. *Règim transitori relatiu a les funcions d'avaluació d'estudis clínics amb medicaments o productes sanitaris dels comitès ètics de recerca clínica.*

Durant els dos anys següents a l'entrada en vigor d'aquest Reial decret, els comitès ètics de recerca clínica ja acreditats a l'entrada en vigor d'aquesta norma han d'assumir les funcions dels comitès d'ètica de la recerca amb medicaments relacionades amb l'avaluació d'estudis clínics amb medicaments o productes sanitaris i han de ser supervisats i coordinats, pel que fa a les funcions esmentades, de la mateixa manera que aquests.

Disposició transitòria segona. *Procediment per a les sol·licituds d'autorització i modificació d'assajos clínics, comunicacions i notificacions abans de la plena funcionalitat del portal de la UE i de la base de dades de la UE.*

1. Fins a la data de plena aplicació del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014, de conformitat amb el que disposa el seu article 99, la presentació de sol·licituds i comunicacions i la recepció de notificacions, esmentades als articles 21.1, 26.3, 30.1, 51.2, 51.4 i 53.3 d'aquest Reial decret, s'han d'ajustar al que preveuen els paràgrafs següents tenint en compte el que disposa l'article 46, apartats 3 i 4:

a) Les sol·licituds d'autorització i dictamen de l'assaig clínic, així com totes les comunicacions posteriors, les ha de presentar pel promotor únicament per via o mitjà electrònic i de manera simultània a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i al CEIM que accepti l'avaluació a proposta del promotor, de conformitat amb el que preveu l'article 27.6 de la Llei 11/2007, de 22 de juny, d'accés electrònic dels ciutadans als serveis públics, llevat que es justifiqui que no es té garantit l'accés i la disponibilitat dels mitjans tecnològics necessaris. En qualsevol cas, si no es produeix aquesta presentació simultània, s'ha de tenir en consideració, a l'efecte de tramitació del procediment, la data de la sol·licitud presentada en últim lloc.

b) Per fer l'enviament per mitjans electrònics hi ha habilitat el Portal d'assajos clínics amb medicaments del Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat, al qual es pot accedir des de la seu electrònica de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

Alternativament es pot fer l'enviament telemàtic sense certificat digital reconegut presentant en el registre de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris o dels CEIM, segons correspongui, el justificant de l'enviament telemàtic signat de manera manuscrita.

c) Les notificacions de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris al promotor s'han de fer de manera electrònica. Per a això, el promotor ha de comparèixer a la seu electrònica de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. Així mateix, el CEIM ha de fer les seves notificacions per correu electrònic.

d) Per fer l'enviament per mitjans electrònics i rebre notificacions electròniques, els promotors han de disposar d'un equip informàtic, connexió a Internet i certificat digital reconegut emès per algun dels prestadors que estan inscrits en el registre de la Secretaria d'Estat de Telecomunicacions i per a la Societat de la Informació de conformitat amb el que estableix l'article 30 de la Llei 59/2003, de 19 de desembre, de signatura electrònica. A més, per rebre notificacions electròniques, els promotors han de disposar de compte de correu electrònic i haver manifestat el seu consentiment en presentar la sol·licitud.

e) Quan un promotor, per falta de recursos, no pugui efectuar una notificació de sospita de reacció adversa greu i inesperada a la base de dades Eudravigilance\_CTM, la pot notificar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris seguint el procediment establert a les instruccions per a la realització d'assajos clínics a Espanya publicades per l'Agència esmentada.

2. De conformitat amb el que preveu l'article 98 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014, durant l'any següent a la data de plena aplicació del Reglament esmentat el promotor pot optar per sol·licitar l'autorització d'un assaig clínic de conformitat amb l'article 21.1 d'aquest Reial decret o de la manera indicada a l'apartat anterior. En aquest últim cas, les notificacions posteriors referents a l'assaig s'han de seguir fent d'acord amb el que preveu aquesta disposició fins a tres anys després de la data d'aplicació plena del Reglament (UE) esmentat.

*Disposició transitòria tercera. Procediment per a l'autorització d'un assaig clínic abans de la plena funcionalitat del portal de la UE i de la base de dades de la UE.*

Fins a la data de plena aplicació del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014, de conformitat amb el que disposa el seu article 99, el procediment d'autorització d'un assaig clínic, regulat als articles 21 a 30 d'aquest Reial decret, s'ha d'ajustar a les regles següents:

a) Per a la validació d'una sol·licitud, el promotor ha de presentar una sol·licitud que contingui tots els documents necessaris respecte a la part I i la part II. En el cas d'assajos clínics amb un medicament no autoritzat en algun país de l'Espai Econòmic Europeu que contingui un principi actiu o una combinació de principis actius no autoritzats a Espanya, ha de sol·licitar la qualificació de producte en fase de recerca clínica per al medicament esmentat.

L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i el CEIM han de notificar al promotor si la sol·licitud de la part I i de la part II, respectivament, són completes en el termini màxim de deu dies naturals. Si alguna de les parts està incompleta ho han de comunicar al promotor fixant un termini màxim de deu dies naturals perquè el promotor presenti les seves observacions. Aquest termini s'ha d'ampliar a trenta dies naturals en el cas d'assajos clínics que compleixin la definició de «recerca clínica no comercial».

Si el promotor no contesta en el termini indicat es considera que ha desistit de la seva sol·licitud, i així se li ha de notificar. Si el promotor presenta documentació complementària que permeti completar la sol·licitud, el CEIM o l'Agència, segons correspongui, ha de comunicar al promotor en el termini de cinc dies naturals el calendari d'avaluació, que comença a comptar a partir de l'endemà de la data de recepció de la documentació esmentada, que té, als efectes del que preveu aquest article, la consideració de data de sol·licitud vàlida.

b) En relació amb la part I de l'informe d'avaluació, regulada a l'article 23 d'aquest Reial decret, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris és l'encarregada d'enviar al promotor les conclusions de la part I de l'informe d'avaluació, i ha d'integrar els aspectes que hagin estat avaluats pel CEIM en els terminis indicats a l'article 6 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014. No obstant això, el termini d'avaluació es compta a partir de la data de sol·licitud vàlida.

c) Respecte a la part II de l'informe d'avaluació, regulada a l'article 24, s'ha de tenir en compte que el termini d'avaluació es compta a partir de la data de sol·licitud vàlida.

d) Sobre la resolució d'autorització, regulada a l'article 25, la persona titular de la Direcció de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, en un termini de cinc dies a partir de l'última data de notificació al promotor de les conclusions de la part I o part II, ha de dictar una resolució que autoritzi l'assaig clínic, l'autoritzi amb condicions o li denegui l'autorització.

e) 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:

1r Assajos clínics en què l'Agència esmentada hagi comunicat objeccions al promotor dins del termini de quaranta-cinc dies a què es refereix l'article 6 del Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014.

2n Assajos clínics amb medicaments que requereixen la qualificació de producte en fase de recerca clínica.

3r Assajos clínics amb medicaments de teràpia avançada, així com assajos clínics amb medicaments que continguin organismes modificats genèticament.

En aquests supòsits, si, una vegada transcorregut el termini de cinc dies previst al paràgraf d), no s'ha notificat a l'interessat la resolució, es pot entendre desestimada la sol·licitud.

Per a l'autorització d'assajos clínics posteriors amb un medicament en recerca prèviament qualificat de producte en fase de recerca clínica, s'ha d'actualitzar, quan sigui necessari, la documentació esmentada a l'article 22.1.

f) En relació amb la modificació de les condicions d'autorització d'assajos clínics, regulada a l'article 26, s'ha de tenir en compte que el termini d'avaluació es compta a partir de la data de sol·licitud vàlida.

g) En darrer terme, i en relació amb l'aplicació de l'article 30, s'ha de tenir en compte que, independentment del resultat de l'assaig clínic, en el termini d'un any a partir de la seva finalització el promotor ha de remetre a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i al CEIM el resum dels resultats de l'assaig de conformitat amb el que estableixen les directrius europees vigents.

Disposició derogatòria única. *Derogació normativa.*

Queden derogades totes les disposicions del mateix rang o inferior que s'oposin al que estableix aquest Reial decret i, en particular, el Reial decret 223/2004, de 6 de febrer, pel qual es regulen els assajos clínics amb medicaments, així com l'Ordre SCO/256/2007, de 5 de febrer, per la qual s'estableixen els principis i les directrius detallades de bona pràctica clínica i els requisits per autoritzar la fabricació o importació de medicaments en recerca d'ús humà.

Disposició final primera. *Modificació de l'Estatut de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris aprovat pel Reial decret 1275/2011, de 16 de setembre, pel qual es crea l'agència estatal «Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris» i se n'aprova l'Estatut.*

S'afegeix un nou article a l'Estatut de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris aprovat pel Reial decret 1275/2011, de 16 de setembre, pel qual es crea l'agència estatal «Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris» i se n'aprova l'Estatut, en el tenor següent:

«Article 28 bis. *El Comitè de Productes Sanitaris.*

1. El Comitè de Productes Sanitaris és l'òrgan col·legiat per a l'assessorament tècnic, científic i clínic en matèria de seguretat, eficàcia i qualitat de productes sanitaris en tots els procediments desenvolupats per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, tant en qualitat d'autoritat competent com en qualitat d'organisme notificat.

2. Són funcions del Comitè de Productes Sanitaris:

a) Proposar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris la realització dels estudis i les recerques que consideri necessaris en relació amb els productes sanitaris.

b) Assessorar l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris en els aspectes relacionats amb la seguretat, l'eficàcia clínica, el funcionament, la qualitat, la informació i el correcte ús dels productes sanitaris.

c) Assessorar l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris en l'exercici de la funció d'avaluació dels incidents adversos que a aquesta li competeix en el marc del Sistema de Vigilància de Productes Sanitaris, així com en l'avaluació dels riscos que puguin presentar els productes sanitaris comercialitzats.

d) Prestar assessorament tècnic als representants espanyols en els grups de treball i reunions en matèria de productes sanitaris que se celebrin a la Unió Europea i altres organismes internacionals.

e) Informar sobre mètodes d'assaig i normes tècniques.

f) Assessorar sobre les mesures que s'han d'adoptar encaminades a la salvaguarda de la salut pública i la protecció dels pacients i usuaris en matèria de productes sanitaris, així com en les recomanacions que s'han d'emetre per a la protecció de la salut de la població, la utilització segura dels productes i el seguiment i tractament dels pacients.

g) Emetre un informe a sol·licitud de la Direcció de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, en els procediments de certificació "CE" dels productes sanitaris.

h) Informar sobre qualsevol altra qüestió en matèria de productes sanitaris.

3. El Comitè de Productes Sanitaris ha d'estar constituït pels vocals següents:

a) Cinc vocals per raó del seu càrrec:

1r La persona titular de la Direcció de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris o persona en qui delegui.

2n La persona que exerceixi la direcció del Departament de Productes Sanitaris de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

3r La persona responsable de l'Àrea de vigilància i control del mercat del Departament de Productes Sanitaris de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

4t La persona responsable de l'Àrea de certificació de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

5è La persona que presideixi el Comitè Tècnic d'Inspecció.

b) Quatre vocals en representació de:

1r El Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat.

2n L'Institut de Salut Carlos III, a proposta del seu màxim òrgan de direcció.

3r L'Institut Nacional de Toxicologia i Ciències Forenses, a proposta del seu màxim òrgan de direcció.

4t El Consell Superior d'Investigacions Científiques, a proposta del seu màxim òrgan de direcció.

4. En virtut del que disposa l'article 29.3, el Comitè pot requerir la col·laboració de tots els experts que consideri oportuns.

5. Ha d'actuar com a president la persona titular de la Direcció de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, o la persona que designi aquesta com a substituta, i com a secretari un dels vocals de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. En cas de vacant, absència o malaltia, la presidència del Comitè correspon a la persona que exerceixi la direcció del Departament de Productes Sanitaris de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

6. El Comitè de Productes Sanitaris ha de portar a terme les reunions que les seves funcions d'assessorament requereixin, en resposta a les necessitats de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, funcionant en ple o en comissions de conformitat amb la normativa que estableixi el seu Reglament de funcionament intern.

Igualment, pot celebrar les seves reunions a distància i emetre els informes i adoptar les decisions per procediment escrit, sense necessitat de recórrer a la reunió presencial dels seus membres.»

Disposició final segona. *Títol competencial.*

Aquest Reial decret es dicta a l'empara del que disposa l'article 149.1.16a de la Constitució espanyola, que atribueix a l'Estat la competència exclusiva en matèria de legislació sobre productes farmacèutics.

Disposició final tercera. *Facultat de desplegament.*

Es faculta la persona titular del Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat per dictar les disposicions necessàries per al desplegament d'aquest Reial decret, així com per actualitzar-ne l'annex, de conformitat amb l'avenç dels coneixements científics i tècnics i d'acord amb les orientacions de la Unió Europea. En particular, es faculta la persona titular del Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat per revisar els límits que estableix l'article 10.3.

Disposició final quarta. *Entrada en vigor.*

Aquest Reial decret entra en vigor als vint dies de la seva publicació al «Butlletí Oficial de l'Estat», llevat de l'apartat 1 de l'article 21, l'article 22, els apartats 1 i 3 de l'article 23 i l'apartat 1 de l'article 25, que entren en vigor en la data en què el Reglament (UE) núm. 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014, sigui plenament aplicable de conformitat amb el que disposa el seu article 99.

Madrid, 4 de desembre de 2015.

FELIPE R.

El ministre de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat,  
ALFONSO ALONSO ARANEGUI

## ANNEX

### Dades que ha d'incloure el REEC

1. Número d'identificació de l'estudi en el registre primari.
2. Data de registre en el REEC.
3. Números d'identificació secundaris.
4. Resum breu amb justificació de la realització de l'estudi.
5. Font de finançament o de suport material.
6. Promotor.
7. Contacte per a consultes del públic en general.
8. Contacte per a consultes científiques.
9. Títol públic de l'estudi.
10. Títol científic de l'estudi i acrònim, si l'estudi en té.
11. Països on es preveu reclutar subjectes participants.
12. Centres de l'assaig.
13. Malaltia o problema de salut objecte de l'estudi.
14. Intervencions que s'investiguen.
15. Criteris principals d'inclusió i d'exclusió.
16. Tipus i àmbit de l'estudi.
17. Data de reclutament del primer participant a Espanya.
18. Mida de la mostra (nombre de subjectes a incloure).
19. Estat de l'estudi (no iniciat; reclutament iniciat; reclutament conclòs, interromput o suspès temporalment; finalitzat a Espanya; finalitzat a tots els països participants).
20. Objectiu i variables principals i moments en què s'ha de dur a terme l'avaluació.
21. Objectius i variables secundaris de l'estudi i moments en què s'ha de dur a terme l'avaluació.
22. Data del dictamen del CEIM i de l'autorització per part de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris o per part de la comunitat autònoma corresponent (quan escaigui).
23. Portal de l'estudi (si escau).
24. Resultats de l'estudi (el registre ha de contenir un vincle a les publicacions científiques de l'estudi. La presentació dels resultats s'ha d'ajustar, si s'escau, a l'estàndard Unió Europea).
25. Data de l'última modificació del registre en el REEC.