

ser hechas o confirmadas por un estadístico cualificado y experimentado. Se especificarán también en el protocolo la posibilidad y circunstancias de los análisis intermedios.

4.7 El investigador y el monitor garantizarán que la recogida de datos ha sido realizada correctamente y el estadístico garantizará la integridad de los datos durante su tratamiento.

4.8 El resultado de los análisis se presentará de forma que facilite la interpretación de su relevancia clínica, por ejemplo, mediante estimaciones de la importancia del efecto terapéutico o de sus diferencias y los intervalos de confianza, más que indicar el grado de significación.

4.9 Se dará explicación de los datos que faltan, que son espúreos o que no han sido utilizados durante los análisis estadísticos. Se documentarán todas las omisiones de este de forma que se pueda permitir su revisión.

## **CAPITULO V GARANTIA DE CALIDAD**

5.1 El promotor utilizará un sistema de garantía de calidad que incluya todos los elementos descritos en el presente capítulo y en las partes correspondientes del glosario.

5.2 Todas las observaciones y hallazgos deben ser verificables. Esto es particularmente importante para la credibilidad de los datos y para garantizar que las conclusiones que se presentan se han derivado correctamente de los datos primarios. Por ello, se especificará y justificará el proceso de verificación. El muestreo estadísticamente controlado puede ser un método aceptable de verificación de datos en cada ensayo.

5.3 Se aplicará el control de calidad en cada estadio del tratamiento de datos para garantizar que todos los datos son fiables y se han procesado correctamente.

5.4 La auditoría del promotor será realizada por personas o entidades independientes de las responsables del ensayo.

5.5 Cualquiera de las recomendaciones, requisitos o documentos a los que se refiere la presente guía, o todos ellos, deben estar disponibles ya que pueden estar sujetos a una auditoría por parte del promotor o de una organización independiente nombrada para ello o por las autoridades competentes (inspección).

5.6 Los lugares, instalaciones y laboratorios de investigación, así como todos los datos (incluidos los datos originales) y la documentación deben estar disponibles para su inspección por parte de las autoridades competentes.

## **ESPAÑA. MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.**

La Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, dispone en su artículo 95, apartado 2, que para la circulación y uso de los medicamentos y productos sanitarios que se les asimilen, se requerirá autorización previa. Para los demás productos y artículos sanitarios se podrá exigir autorización previa individualizada o el cumplimiento de condiciones de homologación, señalando en el apar-

tado 4 del mismo artículo que el procedimiento de autorización asegurará que se satisfacen las garantías de eficacia, tolerancia, pureza y estabilidad que marquen la legislación sobre medicamentos y demás disposiciones que sean de aplicación. En especial, se exigirá la realización de ensayos clínicos controlados.

Por su parte, la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, dedica el Título III a regular la realización de ensayos clínicos de medicamentos.

Partiendo de los conceptos básicos sobre el ensayo clínico contenidos en la citada Ley del Medicamento, se hace necesario determinar mediante el presente reglamento las funciones y responsabilidades concretas de los agentes implicados en la realización de ensayos clínicos, así como los requisitos necesarios para su autorización, en el sector de los medicamentos, que actualiza y sustituye lo expresado en el Real Decreto 944/1978, de 14 de abril, y la Orden Ministerial de 3 de agosto de 1982.

La calificación como producto en fase de investigación clínica de las nuevas entidades químicas o biológicas por parte de la Administración antes de permitir la realización de ensayos clínicos en humanos, pretende velar por la seguridad e integridad física y proteger los derechos de los individuos que participen en el programa de investigación, y que ésta se realice de acuerdo con la metodología adecuada para garantizar la validez interna y externa de los ensayos clínicos. De este modo, los resultados obtenidos podrán ser utilizados para avalar la solicitud de autorización para la comercialización de dichos productos.

De acuerdo con la directiva 91/507/CEE, de 19 de julio, que modifica el anexo de la directiva 75/318/CEE, de 20 de mayo, todos los ensayos clínicos en todas las fases, incluyendo aquellos de biodisponibilidad y bioequivalencia, se realizarán según las normas de buena práctica clínica. Estas normas pretenden garantizar que los ensayos clínicos sean diseñados, realizados y comunicados de modo que se asegure que los datos sean fiables y que se protejan los derechos de los sujetos. El seguimiento de dichas normas mejorará la calidad de la investigación clínica y permitirá el mutuo reconocimiento entre las Administraciones Sanitarias de los diferentes Estados con respecto a los resultados de los ensayos clínicos realizados. Por ello, en este reglamento se hace referencia a la necesidad de seguir las normas de buena práctica clínica y se recogen los aspectos mínimos que serán de obligado cumplimiento para los ensayos clínicos con medicamentos.

El presente Real Decreto se dicta al amparo de lo dispuesto en el artículo 149.1.1ª y 16ª de la Constitución, en concordancia con el artículo 2.1 y 2 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

En su virtud, a propuesta del Ministro de Sanidad y Consumo, oídos los sectores afectados, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión de 16 de abril de 1993,

DISPONGO:

### **Título I Consideraciones generales y principios básicos**

*Artículo 1. Ambito de aplicación.*

Este Real Decreto se refiere a todos los ensayos clínicos con medicamentos o pro-

ductos en fase de investigación clínica que se realicen en España, incluyendo radiofármacos, hemoderivados, alérgenos, plantas medicinales y todas aquellas sustancias consideradas como medicamentos en el artículo 8 de la Ley 25/1990 del Medicamento.

*Artículo 2. Definición de ensayo clínico con medicamentos.*

1. De acuerdo con el artículo 59 de la Ley 25/1990 del Medicamento, se considera ensayo clínico toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su aplicación a seres humanos, orientada hacia alguno de los siguientes fines:

- a) Poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos referentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano.
- b) Establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada.
- c) Conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad.

2. Se considerará siempre evaluación experimental aquel estudio en el que los sujetos sean asignados a uno u otro grupo de intervención terapéutica de forma aleatoria, o bien se condicione, directa o indirectamente, el proceso de prescripción médica habitual.

3. Se considerará siempre evaluación experimental aquel estudio en que se utilice una sustancia no autorizada como especialidad farmacéutica o bien se utilice una especialidad farmacéutica en condiciones de uso distinto de las autorizadas.

4. No se considera ensayo clínico la administración de la sustancia o medicamento a un solo paciente en el ámbito de la práctica

médica habitual con el único propósito de conseguir un beneficio para el mismo, de acuerdo con lo previsto en el artículo 23 de este Real Decreto referente al uso compasivo de medicamentos. La práctica médica y la libertad profesional de prescripción del médico no ampararán, en ningún caso, ensayos clínicos no autorizados, ni la utilización de remedios secretos o no declarados a la autoridad sanitaria.

*Artículo 3. Tipos de ensayos clínicos según sus objetivos.*

De acuerdo con los objetivos perseguidos y la información disponible se distinguen los siguientes tipos de ensayos clínicos en el desarrollo de un fármaco:

1. Ensayos clínicos en fase I: constituyen el primer paso en la investigación de una sustancia o medicamento nuevo en el hombre. Son estudios de farmacocinética y farmacodinámica que proporcionarán información preliminar sobre el efecto y la seguridad del producto en sujetos sanos o en algunos casos en pacientes, y orientarán la pauta de administración más apropiada para ensayos posteriores.

2. Ensayos clínicos en fase II: representan el segundo estadio en la evaluación de una nueva sustancia o medicamento en el ser humano. Se realizan en pacientes que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés. Tienen como objetivo: proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto, establecer la relación dosis-respuesta del mismo, conocer las variables empleadas para medir eficacia y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la fase I. Por lo general, estos ensayos clínicos serán con-

trolados y con asignación aleatoria a los tratamientos.

3. Ensayos clínicos en fase III: son ensayos clínicos destinados a evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada. Se realizan en una muestra de pacientes más amplia que en la fase anterior y representativa de la población general a la que iría destinado el medicamento. Estos estudios serán preferentemente controlados y aleatorizados.

4. Ensayos clínicos en fase IV: son ensayos clínicos que se realizan con un medicamento después de su comercialización. Estos ensayos podrán ser similares a los descritos en las fases I, II y III si estudian algún aspecto aún no valorado o condiciones de uso distintas de las autorizadas como podría ser una nueva indicación. Estos estudios serán preferentemente controlados y aleatorizados.

#### *Artículo 4. Tipos de ensayos clínicos según el número de centros participantes.*

1. Ensayo clínico unicéntrico: es aquel realizado por un solo investigador o equipo de investigación en un centro hospitalario o extrahospitalario.

2. Ensayo clínico multicéntrico: es aquel realizado en dos o más centros con un mismo protocolo y un coordinador que se encargará del procesamiento de todos los datos y del análisis de los resultados.

#### *Artículo 5. Tipos de ensayos clínicos en función de su metodología.*

1. Ensayo clínico controlado: es el que comporta una comparación con un grupo

control o testigo. El ensayo clínico controlado aleatorizado incluye al menos dos grupos de voluntarios, pacientes o sanos, cuya asignación a un tratamiento experimental o control se realiza al azar de forma que ni el sujeto ni el médico responsable de su selección o tratamiento puedan influir en su asignación. Tanto la selección de sujetos como los períodos de tratamiento y seguimiento han de tener lugar simultáneamente en todos los grupos. En la mayoría de los casos es la única forma científicamente válida para evaluar la eficacia y seguridad de una intervención terapéutica. Estos ensayos pueden ser:

a) Ensayo clínico con grupos cruzados: ensayo clínico en el que los tratamientos experimental y control son administrados a cada individuo en períodos sucesivos que han sido determinados aleatoriamente, lo que permite a cada sujeto ser su propio control.

b) Ensayo clínico con grupos paralelos: ensayo clínico en el cual uno o varios grupos de sujetos son asignados a recibir el tratamiento experimental al mismo tiempo que otro grupo recibe el tratamiento control.

c) Ensayo clínico secuencial: es aquel en el que poniendo a prueba una hipótesis específica, el número de sujetos no está prefijado de antemano, sino que depende de los resultados que se van obteniendo a lo largo del mismo.

2. Ensayo clínico no controlado: es el que no comporta una comparación con un grupo control o testigo.

*Artículo 6. Tipos de ensayos clínicos según su grado de enmascaramiento.*

Según las medidas que se tornen para evitar la subjetividad de los resultados se distinguen los siguientes tipos de ensayos clínicos:

1. Abierto o no ciego: son aquellos ensayos en los que tanto el sujeto como el investigador conocen el grupo de tratamiento al que aquél ha sido asignado.

2. Simple ciego: son aquellos ensayos en los que el sujeto desconoce el grupo de tratamiento al que pertenece.

3. Doble ciego: son aquellos ensayos en los que tanto el sujeto como el investigador desconocen la asignación a los grupos de tratamiento.

4. Evaluación ciega por terceros: en estos ensayos clínicos se recurre, para evaluar la respuesta, a una tercera persona que desconoce el tratamiento que está recibiendo cada sujeto.

*Artículo 7. Ensayo clínico piloto.*

Es aquel que se realiza como paso previo a otros estudios más amplios con el fin de conocer datos que permitan un diseño más adecuado, establecer su viabilidad, así como determinar el tamaño de la muestra para posteriores estudios. Debe especificarse, siempre que proceda, esta característica.

*Artículo 8. Protocolización de un ensayo clínico.*

a) Las características de un ensayo clínico estarán íntegramente definidas en un protocolo y la realización del ensayo se ajustará al contenido del protocolo autorizado tal y como se especifica en el apartado 2 del artículo 66 de la Ley del Medicamento.

b) Se define como protocolo el documento que establece la razón de ser del estudio, sus objetivos, diseño, metodología y análisis previsto de sus resultados así como las condiciones bajo las que se realizará y desarrollará el ensayo.

c) Todo protocolo de ensayo clínico estará redactado, al menos, en la lengua española oficial del Estado. Incluirá los siguientes apartados básicos:

1. Resumen. 2. Índice. 3. Información general. 4. Justificación y objetivos. 5. Tipo de ensayo clínico y diseño del mismo. 6. Selección de los sujetos. 7. Descripción del tratamiento. 8. Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta. 9. Acontecimientos adversos. 10. Aspectos éticos. 11. Consideraciones prácticas. 12. Análisis estadístico.

Anexo I. Cuaderno de recogida de datos.

Anexo II. Manual del investigador.

Anexo III. Procedimientos normalizados de trabajo.

Anexo IV. Memoria analítica de las muestras a utilizar.

El contenido de cada uno de estos apartados queda descrito a título orientativo en el anexo 1 de este Real Decreto.

*Artículo 9. Producto en fase de investigación clínica (PEI).*

1. Se denomina producto en fase de investigación clínica aquel que ha sido calificado como tal por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y se destina únicamente a ser utilizado, por expertos calificados por su formación científica y experiencia para la investigación en personas para valorar su seguridad y eficacia.

2. La calificación de producto en fase de investigación clínica se otorgará mediante Resolución de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios en la que se enumerarán las indicaciones concretas que pueden ser objeto de investigación clínica y con las limitaciones, plazos, condiciones, requisitos y garantías que, en su caso, se establezcan. Contra esta Resolución podrá interponerse recurso ordinario en el plazo de un mes, de conformidad con lo establecido en el artículo 114 de la Ley de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

3. Necesitan obtener la calificación de producto en fase de investigación clínica antes de poder ser utilizados en investigación clínica en nuestro país las entidades químicas o biológicas que no sean principio activo de especialidades farmacéuticas registradas en España.

4. Para obtener la calificación de producto en fase de investigación clínica se garantizará la calidad del producto y que éste es apto para la investigación clínica en las indicaciones propuestas mediante los estudios preclínicos necesarios para establecer su perfil farmacológico y toxicológico. Si la fase de investigación lo justifica serán necesarios además datos de estudios clínicos previos.

5. La calificación de productos en fase de investigación clínica tendrá una validez de dos años, salvo que en la resolución se indique otro plazo menor, y sin perjuicio de su ulterior renovación o prórroga.

6. La extensión de la información requerida dependerá del plan de investigación propuesto, de la novedad del producto, de los riesgos previsibles y de los conocimientos

previos sobre el producto o la indicación en estudio.

7. La documentación que avala la autorización del producto en fase de investigación clínica se concibe como una información científica que se actualizará de forma periódica en base a los hallazgos preclínicos y clínicos obtenidos en cada fase del programa de investigación propuesto. En cualquier momento, la documentación que obra en poder de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios será suficiente para justificar cada ensayo clínico propuesto.

8. El contenido de la documentación presentada para la solicitud de producto en fase de investigación clínica será tratado de forma confidencial, sin perjuicio de la información que resulte necesaria para las actuaciones propias de las inspecciones de las Administraciones Sanitarias sobre ensayos clínicos.

#### *Artículo 10. Respeto a postulados éticos.*

1. Todos los ensayos clínicos habrán de contar, antes de poder ser realizados, con el informe previo del correspondiente Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC).

2. Los ensayos clínicos se realizarán en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos, siguiéndose a estos efectos los contenidos en la declaración de Helsinki y sucesivas actualizaciones. Se obtendrá y documentará el consentimiento informado, libremente expresado, de cada uno de los sujetos del ensayo antes de su inclusión, en los términos del artículo 12 del presente Real Decreto.

3. Sólo se podrán realizar ensayos clínicos cuando se cumplan todos los principios siguientes:

- a) Los datos preclínicos sobre el producto en estudio sean razonablemente suficientes para garantizar que los riesgos para el sujeto en quien se realiza el ensayo son admisibles.
- b) El estudio se base en los conocimientos actuales disponibles, la información buscada suponga, presumiblemente, un avance en el conocimiento científico sobre el ser humano o para mejorar su estado de salud y su diseño minimice los riesgos para los sujetos participantes en el mismo.
- c) La importancia de la información buscada justifique el riesgo al que se exponen los sujetos participantes en el ensayo clínico.

*Artículo 11 . Sujetos del ensayo.*

1. Es sujeto del ensayo la persona sana o enferma que participa en un ensayo clínico, después de haber otorgado libremente su consentimiento informado. En los ensayos clínicos sin beneficio directo para la salud de los voluntarios participantes, el riesgo que estos sujetos asuman estará justificado en razón del beneficio esperado para la colectividad.

2. En menores de edad e incapaces y en personas con la autonomía o competencia disminuida para dar su consentimiento, sólo podrán realizarse ensayos de interés para su salud particular cuando no puedan ser efectuados en sujetos no afectados por estas condiciones especiales, debido a que la patología en estudio sea la propia de aquéllos. En estos

casos, el consentimiento se obtendrá de la forma que se indica en el apartado 5 del artículo 12.

3. No obstante, en los sujetos referidos en el apartado anterior podrán realizarse ensayos sin fines terapéuticos si el Comité Ético de Investigación Clínica determina que se cumple todo lo siguiente:

- a) La adopción de las medidas necesarias que garanticen que el riesgo sea mínimo.
- b) Las experiencias a que van a ser sometidos son equivalentes a las que corresponden a su situación médica, psicológica, social o educativa.
- c) Del ensayo se obtendrán conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación objeto de investigación, de vital importancia para entenderla, paliarla o curarla.
- d) Estos conocimientos no pueden ser obtenidos de otro modo.
- e) Existen garantías sobre la correcta obtención del consentimiento informado, de acuerdo con lo contemplado en el artículo 12 del presente Real Decreto.

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

5. Los sujetos participantes en ensayos sin interés terapéutico particular recibirán del promotor la compensación pactada por las molestias sufridas. La cuantía de la compensación económica estará en relación con las características del ensayo. pero en ningún

caso será tan elevada como para inducir a un sujeto a participar por motivos distintos del interés por el avance científico. En los casos extraordinarios de investigaciones sin fines terapéuticos en menores e incapaces o personas con la competencia o autonomía disminuidas, se tomarán las medidas necesarias para evitar la posible explotación de estos sujetos.

6. La contraprestación que se hubiere pactado por el sometimiento voluntario a la experiencia se percibirá en todo caso, si bien se reducirá equitativamente según la participación del sujeto en la experimentación, en el supuesto de que desista.

7. Todas las partes implicadas en un ensayo clínico guardarán la más estricta confidencialidad de forma que no se viole la intimidad personal ni familiar de los sujetos participantes en el mismo. Asimismo deberán tomarse las medidas apropiadas para evitar el acceso de personas no autorizadas a los datos del ensayo.

8. El tratamiento de los datos de carácter personal de los sujetos participantes en el ensayo se ajustará a lo establecido en la Ley Orgánica 5/1992, de 29 de octubre, de Regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal, en especial en lo que al consentimiento del afectado se refiere.

#### *Artículo 12. Consentimiento informado.*

1. Es imprescindible que el sujeto otorgue libremente su consentimiento informado antes de poder ser incluido en un ensayo clínico.

2. Todas las personas implicadas en un ensayo clínico evitarán cualquier influencia sobre el sujeto participante en el ensayo.

3. El consentimiento informado es el procedimiento que garantiza que el sujeto ha expresado voluntariamente su intención de participar en el ensayo clínico, después de haber comprendido la información que se le ha dado, acerca de los objetivos de estudio, beneficios, incomodidades y riesgos previstos, alternativas posibles, derechos y responsabilidades, tal como se recoge en el anexo 6, apartado 1. El documento de consentimiento informado (anexo 6, apartados 2 ó 3) acredita que dicho consentimiento ha sido otorgado.

4. El sujeto expresará su consentimiento preferiblemente por escrito (anexo 6, apartado 2) o, en su defecto, de forma oral ante testigos independientes del equipo investigador que lo declararán por escrito bajo su responsabilidad (anexo 6, apartado 3). En aquellos ensayos sin interés terapéutico particular para el sujeto, su consentimiento constará necesariamente por escrito.

5. En los casos de sujetos menores de edad e incapaces, el consentimiento lo otorgará siempre por escrito su representante legal (anexo 6, apartado 4), tras haber recibido y comprendido la información mencionada. Cuando las condiciones del sujeto lo permitan y, en todo caso, cuando el menor tenga doce o más años, deberá prestar además su consentimiento (anexo 6, apartado 2) para participar en el ensayo, después de haberle dado toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento. El consentimiento del representante legal y del menor, en su caso, será puesto en conocimiento del Ministerio Fiscal, previamente a la realización del ensayo.

6. En el caso excepcional en que por la urgencia de la aplicación del tratamiento no

fuera posible disponer del consentimiento del sujeto o de su representante legal en el momento de su inclusión en el ensayo clínico, este hecho será informado al Comité Ético de Investigación Clínica y al promotor por el investigador, explicando las razones que han dado lugar al mismo. En cualquier caso, esta situación estará prevista en el protocolo del ensayo clínico aprobado por el correspondiente Comité Ético de Investigación Clínica y únicamente procederá cuando tenga un específico interés terapéutico particular para el paciente. El sujeto o su representante legal será informado en cuanto sea posible y otorgará su consentimiento para continuar en el ensayo si procediera. Esta circunstancia excepcional sólo podrá aplicarse a ensayos clínicos con interés terapéutico particular para el paciente.

7. El sujeto participante en un ensayo clínico o su representante podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin expresión de causas, sin que por ello se derive para él responsabilidad ni perjuicio alguno.

*Artículo 13. Del seguro de los sujetos del ensayo.*

1. La iniciación de un ensayo clínico con productos en fase de investigación clínica o para nuevas indicaciones de medicamentos ya autorizados o cuando no exista interés terapéutico para el sujeto del ensayo, sólo podrá realizarse si previamente se ha concertado un seguro que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del mismo pudieran resultar para la persona en que hubiere de realizarse.

2. El promotor del ensayo es el responsable de la contratación de dicho seguro de responsabilidad civil y éste cubrirá las respon-

sabilidades del promotor, del investigador y sus colaboradores y del titular del hospital o centro donde el ensayo se realice.

3. Cuando por cualquier circunstancia el seguro no cubra enteramente los daños, el promotor del ensayo clínico, el investigador principal y el titular del hospital o centro donde se realice el ensayo, son solidariamente responsables, sin necesidad de que medie culpa, del daño que en su salud sufra el sujeto sometido al ensayo clínico, así como de los perjuicios económicos que de dicho daño directamente se deriven, siempre y cuando éste sea consecuencia del tratamiento con la sustancia o producto objeto del ensayo o de las medias terapéuticas o diagnósticas que se adopten durante la realización del mismo.

4. Ni la autorización administrativa ni el informe del Comité Ético de Investigación Clínica eximirán de responsabilidad al promotor del ensayo clínico, al investigador principal y sus colaboradores o al titular del hospital o centro donde se realice el ensayo.

5. Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud de la persona sujeta a ensayo, durante la realización del mismo y en el año siguiente a la terminación del tratamiento, se han producido como consecuencia del ensayo. Sin embargo, una vez concluido el año, el sujeto del ensayo está obligado a probar el nexo entre el ensayo y el daño producido.

6. A los efectos del régimen de responsabilidad previsto en el presente artículo, se considerará objeto de resarcimiento todos los gastos derivados del menoscabo en la salud del sujeto sometido al ensayo, así como los perjuicios económicos que de dicho menoscabo directamente se deriven, siempre que

éste sea consecuencia del sometimiento al ensayo clínico. No será objeto de resarcimiento bajo el régimen de responsabilidad previsto en el presente artículo, el daño que en su salud sufra el sujeto sometido al ensayo cuando éste sea inherente a la patología objeto de estudio, o se incluya dentro de los efectos secundarios propios de la medicación prescrita para dicha patología, así como de la evolución propia de su enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento.

7. El importe mínimo que en concepto de responsabilidad civil estará asegurado será de 30 millones de pesetas por sujeto sometido a ensayo clínico, en concepto de indemnización a tanto alzado. En caso de que dicha indemnización se fije como renta anual constante o creciente, el límite de cobertura de dicho seguro será de al menos tres millones de pesetas anuales por sujeto sometido a ensayo clínico. Se autoriza al Ministro de Sanidad y Consumo para revisar los límites anteriormente establecidos.

#### *Artículo 14. Promotor.*

1. Es promotor del ensayo clínico la persona física o jurídica que tiene interés en su realización, firma las solicitudes de autorización dirigidas al Comité Ético de Investigación Clínica o a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y se responsabiliza de él, incluyendo su organización, comienzo y financiación.

2. Las obligaciones del promotor son las siguientes:

- a) Establecer unos procedimientos normalizados de trabajo.
- b) Firmar junto con el investigador el protocolo y cualquier modificación del mismo.

c) Seleccionar al investigador más adecuado según su calificación y medios disponibles Y asegurarse de que éste llevará a cabo el estudio tal como está especificado en el protocolo.

d) Proporcionar toda la información básica y clínica disponible del producto en investigación y actualizar la misma a lo largo del ensayo.

e) Solicitar el informe del ensayo por parte del Comité Ético de Investigación Clínica y la autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios e informarles o solicitar su autorización, según proceda y sin perjuicio de la comunicación a las Comunidades Autónomas, en caso de modificaciones, violaciones del protocolo o interrupción del ensayo y las razones para ello.

f) Suministrar el medicamento que se va a investigar, garantizar que se han cumplido las normas de correcta fabricación y que las muestras están adecuadamente envasadas y etiquetadas. También es responsable de la conservación de muestras y sus protocolos de fabricación y control del registro de las muestras entregadas y de asegurarse que en el centro donde se realiza el ensayo existirá un procedimiento correcto de manejo, conservación y uso de dichas muestras.

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

h) Comunicar a las autoridades sanitarias y a los Comités Éticos de Investigación Clínica involucrados en el ensayo:

1º Los acontecimientos adversos graves e inesperados que puedan estar rela-

cionados con los tratamientos en investigación, ocurridos dentro o fuera de España.

2º Cualquier información derivada de estudios realizados en animales, que sugiera un riesgo significativo para los seres humanos, incluyendo cualquier hallazgo de teratogenicidad o carcionogenicidad. El promotor junto con el investigador tomarán las medidas necesarias para la protección de los sujetos del ensayo.

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

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

k) Acordar con el investigador las obligaciones en cuanto a procesamiento de datos, elaboración de informes y publicación de resultados. En cualquier caso, el promotor es responsable de elaborar los informes finales o parciales del ensayo y comunicarlos a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

#### *Artículo 15. Monitor.*

1. Es monitor del ensayo clínico el profesional capacitado con la necesaria competencia clínica elegido por el promotor, que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. Sirve de vínculo entre el pro-

motor y el investigador principal cuando estas condiciones no concurren en la misma persona.

2. Las obligaciones del monitor son las siguientes:

a) Trabajar de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo del promotor, visitar al investigador antes, durante y después del ensayo para comprobar el cumplimiento del protocolo, garantizar que los datos son registrados de forma correcta y completa, así como asegurarse de que se ha obtenido el consentimiento informado de todos los sujetos antes de su inclusión en el ensayo.

b) Cerciorarse de que los investigadores y el centro donde se realizará la investigación son adecuados para este propósito.

c) Asegurarse de que tanto el investigador principal como sus colaboradores han sido informados adecuadamente y garantizar en todo momento una comunicación rápida entre investigador y promotor.

d) Comprobar que el almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los medicamentos en investigación es seguro y adecuado.

e) Remitir al promotor informes de las visitas de monitorización de todos los contactos relevantes con el investigador.

#### *Artículo 16. Investigador.*

1. El investigador principal es quien dirige la realización práctica del ensayo y finna junto con el promotor la solicitud, corresponsabilizándose con él.

2. Solamente podrá actuar como investigador principal un profesional sanitario sufi-

cientemente calificado para evaluar la respuesta a la sustancia o medicamento objeto de estudio, con experiencia en investigación y en el área clínica del ensayo propuesto y con reconocidos criterios de ética e integridad profesional.

3. En todo caso, los ensayos clínicos en humanos se realizarán bajo la vigilancia de un médico con la necesaria competencia clínica.

4. Son obligaciones del investigador:

- a) Estar de acuerdo y firmar junto con el promotor el protocolo del ensayo.
- b) Conocer a fondo las propiedades de los medicamentos
- c) Obtener el consentimiento informado de los sujetos antes de su inclusión en el ensayo.
- d) Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta.
- e) Notificar inmediatamente los acontecimientos adversos graves o inesperados al promotor.
- f) Garantizar que todas las personas implicadas respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del ensayo.
- g) informar regularmente al Comité Ético de Investigación Clínica de la marcha del ensayo.
- h) Corresponsabilizarse con el promotor de la elaboración del informe final del ensayo, dando su acuerdo al mismo con su firma.

#### *Artículo 17. Normas de buena práctica clínica.*

1. Son aquellas normas según las cuales los ensayos clínicos son diseñados, realizados y comunicados de modo que se asegure

que los datos son fiables y que se protegen los derechos y la integridad de los sujetos, manteniendo la confidencialidad de sus datos.

2. Las normas de buena práctica clínica señalan las responsabilidades de los diferentes implicados en cada una de las fases de planificación y ejecución de un ensayo clínico y requieren la existencia de unos procedimientos preestablecidos por escrito que se apliquen de forma sistemática en la organización, dirección, recogida de datos, documentación y verificación de los ensayos clínicos (procedimientos normalizados de trabajo).

#### *Artículo 18. Muestras para investigación clínica.*

1. Las muestras de medicamentos o productos en fase de investigación clínica para utilización en ensayos clínicos serán proporcionadas gratuitamente por el promotor. En situaciones especiales podrán autorizarse ensayos en los que se contemplen otras vías de suministro. Todas las muestras sobrantes serán devueltas al promotor una vez finalizado el período de tratamiento del ensayo clínico.

2. El Director Técnico responsable de las muestras de un ensayo clínico garantizará la fabricación y adecuada calidad de las mismas según las normas de correcta fabricación. En caso de que las muestras sean productos de importación avalará la calidad de las mismas, debiendo para ello adoptar las comprobaciones y controles adecuados. Asimismo remitirá a las autoridades competentes muestras de los productos que serán utilizados en el ensayo clínico cuando le sean solicitadas.

3. Las muestras para un ensayo clínico irán envasadas y acondicionadas convenientemente.

temente. Su etiquetado o rotulación permitirá, en cualquier momento, su perfecta identificación. En la etiqueta constarán, como mínimo, los siguientes datos:

- a) Código del protocolo.
- b) Número de unidades y forma galénica.
- c) Vía de administración.
- d) Nombre y dirección de la entidad farmacéutica elaboradora.
- e) Nombre del Director Técnico responsable.
- f) Número de lote.
- g) Fecha de caducidad, si la hubiera.
- h) Condiciones especiales de conservación, si las hubiera.
- i) La inscripción «Muestra para investigación clínica».

En los ensayos de carácter doble ciego, el número de lote, el nombre y dirección de la entidad farmacéutica elaboradora y el nombre del técnico responsable de las muestras no se incluirán en la etiqueta, sino en el documento que contenga la identificación del tratamiento, con el fin de no romper la igualdad entre las muestras. Con este mismo fin, cuando difieran las fechas de caducidad o las condiciones de conservación de los productos en comparación, figurará en las etiquetas la más restrictiva de ellas.

4. La distribución al investigador de las muestras para ensayo se realizará a través del servicio de farmacia del hospital donde se realice la investigación. Dichos servicios acusarán recibo por escrito de la entrega de los productos y se responsabilizarán de su correcta conservación y dispensación; asimismo controlarán la medicación sobrante al final del ensayo. Si el ensayo se realiza en el medio extrahospitalario, las obligaciones fija-

das en este punto serán asumidas por los servicios farmacéuticos de las estructuras de atención primaria o, en caso de no existir, por los servicios de farmacia de los hospitales de referencia y, de forma extraordinaria, por el investigador principal del ensayo.

5. El promotor conservará en el archivo principal del ensayo los protocolos de fabricación y control de los lotes de productos fabricados para el ensayo clínico.

Asimismo las muestras de cada lote se conservarán hasta doce meses después de la fecha de caducidad.

#### *Artículo 19. Acontecimientos adversos.*

##### 1. Definiciones:

a) Acontecimiento adverso: es cualquier experiencia no deseable que ocurra a un sujeto durante un ensayo clínico, se considere o no, relacionada con los productos en investigación.

b) Acontecimiento adverso grave: es aquel que produce la muerte, amenaza la vida, produce incapacidad permanente o da lugar a hospitalización o prolongación de la misma.

Además se considerarán siempre graves las anomalías congénitas y los procesos malignos.

c) Acontecimiento adverso inesperado: es una experiencia no descrita (en naturaleza, gravedad o frecuencia) en el manual del investigador.

2. El investigador está obligado a notificar de forma inmediata al promotor del estudio los acontecimientos adversos graves o inesperados. El promotor notificará a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y a los Comités Éticos de

Investigación Clínica involucrados en el ensayo los acontecimientos graves e inesperados que puedan estar relacionados con los tratamientos en investigación que hayan ocurrido tanto en España como en otros países, en el formulario de notificación recogido en el anexo 8 en los plazos que se establezcan, sin perjuicio de la comunicación a las Comunidades Autónomas. Los acontecimientos adversos graves esperados, los no graves y aquellos que se consideren no relacionados con los tratamientos en estudio serán incluidos de forma tabulada en el informe anual o final del ensayo clínico.

*Artículo 20. Aspectos económicos.*

1. Todos los aspectos económicos relacionados con el ensayo clínico quedarán reflejados en un contrato entre cada centro donde se vaya a realizar el ensayo y el promotor. Las Administraciones Sanitarias competentes para cada Servicio de Salud especificarán los requisitos comunes y condiciones de financiación y el Consejo Interterritorial de Sistema Nacional de Salud podrá acordar los principios generales de coordinación.

2. En el contrato constará el presupuesto inicial del ensayo especificando los costes indirectos que aplicará el centro, así como los costes directos extraordinarios, considerando como tales aquellos gastos ajenos a los que hubiera habido si el sujeto no hubiera participado en el ensayo, como análisis y exploraciones complementarias añadidas, cambios en la duración de la atención a los enfermos, reembolso por gastos a los pacientes, compra de aparatos y compensación para los sujetos del ensayo e investigadores. También constarán los términos y plazos de los pagos, así

como cualquier otra responsabilidad subsidiaria que contraigan ambas partes.

3. Los Comités Éticos de Investigación Clínica podrán conocer el presupuesto del ensayo y evaluarán algunos de los contenidos de los presupuestos tales como las compensaciones para los sujetos participantes en el ensayo.

*Artículo 21. Archivo de la documentación del ensayo.*

1. El promotor del ensayo es responsable del archivo de la documentación del ensayo.

2. El investigador se ocupará de que los códigos de identificación de los sujetos se conserven durante al menos quince años después de concluido o interrumpido el ensayo.

3. Las historias clínicas de los pacientes y demás datos originales se conservarán el máximo período de tiempo que permita el hospital, la institución o la consulta privada donde se haya realizado el ensayo.

4. El promotor o el propietario de los datos conservará toda la restante documentación relativa al ensayo durante el período de validez del medicamento. Estos documentos incluirán:

- a) El protocolo, incluyendo su justificación, objetivos, diseño estadístico y metodología del ensayo, con las condiciones en las que se efectúe y gestione, así como los pormenores de los productos de investigación que se empleen.
- b) Los procedimientos normalizados de trabajo.
- c) Todos los informes escritos sobre el protocolo y los procedimientos.
- d) El manual del investigador.
- e) El cuaderno de recogida de datos de cada sujeto.

- f) El informe final.
- g) El certificado de auditoría, cuando proceda.

5. El promotor o el propietario subsiguiente conservará el informe final hasta cinco años después de haberse agotado el plazo de validez del medicamento.

6. Se documentará todo cambio que se produzca en la posesión de los datos.

7. Todos los datos y documentos se pondrán a disposición de las autoridades competentes si éstas así lo solicitan.

8. Se asegurará, en todo caso, la confidencialidad de los datos y documentos contenidos en el archivo.

#### *Artículo 22. Publicaciones.*

1. La publicación de los ensayos clínicos autorizados se realizará en revistas científicas y con mención del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.

2. Cuando se hagan públicos estudios y trabajos de investigación sobre medicamentos dirigidos a la comunidad científica, se harán constar los fondos obtenidos por el autor por o para su realización y la fuente de financiación.

3. Se mantendrá en todo momento el anonimato de los sujetos participantes en el ensayo.

4. Los resultados o conclusiones de los ensayos clínicos se comunicarán prioritariamente en publicaciones científicas antes de ser divulgados al público no sanitario. No se darán a conocer de modo prematuro o sensacionalista procedimientos de eficacia todavía no determinada o exagerar ésta.

5. La publicidad de productos en fase de investigación clínica está absolutamente

prohibida, tal como se recoge en la Ley 34/1988, de 11 de noviembre General de Publicidad.

#### *Artículo 23. Uso compasivo.*

1. Se entiende como uso compasivo la utilización, en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico, de productos en fase de investigación clínica, o también la utilización de especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, cuando el médico, bajo su exclusiva responsabilidad, considera indispensable su utilización.

2. Para utilizar un medicamento bajo las condiciones de uso compasivo se requerirá el consentimiento informado por escrito del paciente o de su representante legal, un informe clínico en el que el médico justifique la necesidad de dicho tratamiento, la conformidad del Director del centro donde se vaya a aplicar el tratamiento y la autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios para cada caso concreto.

3. El médico responsable comunicará a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios los resultados del tratamiento, así como los acontecimientos adversos que puedan ser debidos al mismo, sin perjuicio de la comunicación de reacciones adversas a las Comunidades Autónomas.

## **Título II. De la intervención administrativa sobre ensayos clínicos con medicamentos**

#### *Artículo 24. Autorización de ensayos clínicos.*

1. De acuerdo con lo dispuesto en el artículo 65 de la Ley del Medicamento. los ensa-

yos clínicos con sustancias o medicamentos contarán, para ser realizados en territorio nacional, con la autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, además del informe previo del correspondiente Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) acreditado.

2. La solicitud de autorización de un ensayo clínico será formulada por el promotor del estudio (o representante autorizado) mediante solicitud dirigida al Director general de Farmacia y Productos Sanitarios de acuerdo con el modelo que figura en el anexo 2A de este Real Decreto. En caso de ensayos con medicamentos registrados en España como especialidades farmacéuticas para condiciones distintas de las que fueron autorizadas, la solicitud se dirigirá al Comité Ético de Investigación Clínica, el cual trasladará la documentación al Ministerio de Sanidad y Consumo.

3. La solicitud irá acompañada de la siguiente documentación:

- a) Protocolo del ensayo (anexo 1).
- b) Compromiso del investigador (anexo 3).
- c) Informe de la realización y seguimiento del ensayo por parte del Comité Ético de Investigación Clínica debidamente acreditado según proceda (anexo 4).
- d) Conformidad de la Dirección del centro en que se realizará el ensayo (Dirección médica del hospital o Director gerente de atención primaria, o, en su caso, de la Dirección de la institución sanitaria de que depende dicho centro (anexo 5).

4. La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios comunicará al promotor y a las Comunidades Autónomas corres-

pondientes la recepción del ensayo y su posterior autorización expresa, cuando proceda.

*Artículo 25. Autorización de ensayos clínicos cuando el investigador actúa como promotor.*

Cuando el investigador sea a la vez el promotor que solicita la realización de un ensayo clínico con un preparado en trámite de registro o con un producto en fase de investigación clínica solicitado o concedido, podrá hacer referencia a la documentación presentada por el promotor del PEI o solicitud de registro con una autorización expresa del mismo.

*Artículo 26. Autorización previa de ensayos clínicos.*

1. Serán sometidos a un régimen de autorización previa por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios:

- a) El primer ensayo clínico con una sustancia calificada como producto en fase de investigación clínica. Cuando la solicitud de autorización de dicho ensayo se realice conjuntamente con la solicitud de calificación de la sustancia en estudio como producto en fase de investigación clínica, la autorización del ensayo se producirá en unidad de acto con la calificación del producto.
- b) El primer ensayo clínico de un promotor con un principio activo contenido en una especialidad farmacéutica registrada en España, que se refiera a una nueva indicación terapéutica.
- c) Ensayos clínicos sin interés terapéutico para el sujeto que no estén incluidos en el plan de investigación de un producto en fase de investigación clínica autorizado, excepto los ensayos de bioequivalencia con genéricos.

2. El régimen de autorización previa requiere la autorización explícita del ensayo por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios que tendrá lugar en los plazos siguientes: a partir del día de entrada de la solicitud de autorización del ensayo clínico en el Ministerio de Sanidad y Consumo, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios dispondrá de un plazo de sesenta días naturales para hacer las comprobaciones y observaciones correspondientes, solicitar la información pertinente o autorizar o denegar el ensayo clínico. A partir del día de entrada de la última información solicitada, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios dispondrá de treinta días para pronunciarse. Se considerarán desestimadas las solicitudes respecto de las cuales no haya recaído resolución expresa dentro de los mencionados plazos.

*Artículo 27. Procedimiento abreviado de autorización de ensayos clínicos.*

1. Serán sometidos a este régimen de autorización:

- a) Los ensayos clínicos con una sustancia calificada como producto en fase de investigación clínica en las indicaciones previstas en la autorización como producto en fase de investigación clínica, una vez que se hubiere autorizado el primero de acuerdo con lo establecido en el artículo 26 del presente Real Decreto.
- b) Ensayos clínicos con un principio activo contenido en una especialidad farmacéutica registrada en España que se refieran a una nueva indicación, cuando ya se haya autorizado para el mismo promotor algún ensayo clínico en esas condiciones.

c) Los ensayos clínicos con principios activos de especialidades farmacéuticas registradas en España que contemplen nuevas dosificaciones, nuevas combinaciones o en general, condiciones de uso distintas de las autorizadas.

d) Los ensayos clínicos con especialidades farmacéuticas registradas en España que se refieran a las condiciones de uso que figuran en su autorización sanitaria.

e) Estudios de bioequivalencia con genéricos.

2. Las solicitudes de autorización de los ensayos referidos en el apartado anterior se podrán entender estimadas si no ha recaído resolución expresa en el plazo de sesenta días naturales, a partir de la fecha de entrada de la solicitud de autorización en el Ministerio de Sanidad y Consumo.

3. En los casos en que la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios formule objeciones, ésta autorizará o denegará explícitamente el ensayo en el plazo de treinta días, contados a partir de la fecha de entrada en el Ministerio de Sanidad y Consumo de la última información solicitada. Se considerarán desestimadas las solicitudes respecto de las cuales no haya recaído resolución expresa dentro de los referidos plazos

*Artículo 28. Condiciones de la autorización.*

La autorización de un ensayo clínico fijará el plazo y las condiciones temporales de su realización. La prolongación de la validez de la autorización será solicitada y justificada por el promotor a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios o al Comité Ético de Investigación Clínica, en su caso, y se tramitará en los mismos plazos y con los

mismos efectos establecidos para el otorgamiento de la autorización inicial.

*Artículo 29. Denegación de ensayos clínicos.*

1. La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios formulará propuesta de resolución denegatoria de un ensayo clínico, cuando proceda, previo trámite de audiencia al promotor en los términos que establece al Ley de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

2. La resolución definitiva únicamente se producirá una vez se hayan examinado las alegaciones, en su caso, presentadas por el interesado.

3. La resolución definitiva se comunicará al Comité Ético de Investigación Clínica, a las Comunidades Autónomas y al promotor, el cual podrá interponer recurso ordinario en el plazo de un mes, conforme a lo establecido en el artículo 114 de la Ley de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

*Artículo 30. Modificaciones a los protocolos de ensayos clínicos autorizados.*

1. Cualquier modificación de un protocolo de ensayo clínico previamente autorizado será notificada a los Comités Éticos de Investigación Clínica involucrados en el mismo, a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y a las Comunidades Autónomas.

2. Cuando la modificación sea relevante requerirá el informe previo de los Comités Éticos de Investigación Clínica involucrados en el mismo y la autorización por parte de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Se consideran modificaciones

relevantes aquellas que supongan un aumento del riesgo para los sujetos participantes. La ampliación del número de centros inicialmente previstos necesitará autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

3. La solicitud de autorización de cualquier cambio relevante en las condiciones del ensayo inicialmente previstas será debidamente justificada. Para ello se utilizará el modelo especificado en el anexo 2B, acompañado de un resumen de; protocolo (anexo I), en el que se haya incluido la modificación propuesta, fechada y firmada por el promotor y el investigador, así como del informe previo del correspondiente Comité Ético de Investigación Clínica.

4. Las modificaciones se entenderán autorizadas si en el plazo de treinta días naturales siguientes a la entrada de la solicitud en el Ministerio de Sanidad y Consumo, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios no ha formulado objeciones a las mismas.

*Artículo 31. Suspensión de un ensayo clínico autorizado.*

1. La realización de un ensayo clínico se suspenderá por petición justificada del promotor o por decisión de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios en los siguientes supuestos previstos en el apartado 5 del artículo 65 de la Ley del Medicamento:

- a) Si se viola la Ley
- b) Si se alteran las condiciones de su autorización.
- c) No se cumplen los principios éticos recogidos en este Real Decreto.
- d) Para proteger a los sujetos del ensayo, o,

e) En defensa de la salud pública.

2. Las Comunidades Autónomas, por propia iniciativa o a propuesta del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente, podrán realizar una suspensión cautelar del ensayo clínico cuando se cumpla alguno de los supuestos previstos en el punto anterior, comunicándolo de inmediato a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

*Artículo 32. Informe final del ensayo clínico.*

Una vez terminada la realización del ensayo el promotor enviará a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios el informe final sobre los resultados del mismo, responsabilizándose con su firma junto con la del investigador de la veracidad de los datos reflejados en la comunicación y de su concordancia con los datos originales obtenidos. Cuando la duración del ensayo sea superior a un año, será necesario además que el promotor remita un informe anual sobre la marcha del mismo. En el caso de que la investigación no llegue a su fin, el promotor enviará a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios un informe que incluya los datos obtenidos hasta su suspensión y los motivos de ésta. Asimismo, notificará la finalización del ensayo al Comité Ético de Investigación Clínica y a las Comunidades Autónomas.

*Artículo 33. Importación de productos para ensayos clínicos.*

La autorización para la importación de los productos a utilizar en ensayos clínicos se ajustará a la normativa legal aplicable en cada caso y podrá ser concedida en unidad

de acto con la autorización del ensayo clínico y su período de validez será el mismo. El promotor deberá llevar un registro de los productos importados.

*Artículo 34. Continuación del tratamiento tras la finalización del ensayo.*

Toda continuación de la administración de los productos en ensayo clínico una vez finalizado éste, mientras no esté autorizado el medicamento para esas condiciones de uso, se regirá por las normas establecidas para el uso compasivo en el artículo 23 de este Real Decreto.

*Artículo 35. Autorización de un producto en fase de investigación clínica (PEI).*

1. El promotor solicitará la calificación de producto en fase de investigación clínica cuando pretenda realizar investigación clínica con alguna entidad química o biológica que no sea principio activo de alguna especialidad farmacéutica registrada en España.

2. La solicitud de producto en fase de investigación clínica se presentará de acuerdo con el contenido y formato especificados en el anexo 7.

3. Sólo se podrá iniciar el primer ensayo con un producto de los contenidos en el punto anterior cuando la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios haya autorizado la calificación de producto en fase de investigación clínica para las indicaciones solicitadas.

4. Dicha autorización tendrá lugar en los plazos siguientes: a partir del día de entrada de la solicitud de autorización del producto en fase de investigación clínica en el Ministerio de Sanidad y Consumo, la

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios dispondrá de un plazo de sesenta días naturales para hacer las comprobaciones y observaciones correspondientes, solicitar la información pertinente o conceder o denegar la calificación de producto en fase de investigación clínica. A partir del día de entrada de la última información solicitada, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios dispondrá de treinta días para pronunciarse. Se considerarán desestimadas las solicitudes respecto de las cuales no haya recaído resolución expresa dentro de los referidos plazos.

5. Los protocolos definitivos de ensayos clínicos contemplados en el plan de investigación que no se hayan presentado simultáneamente con la solicitud del producto en fase de investigación clínica podrán adjuntarse con posterioridad. En cualquier caso la autorización de un producto en fase de investigación clínica obliga al inicio en España de, al menos, un ensayo clínico de los previstos en el plan de investigación dentro del plazo de dos años naturales, a partir de la fecha de autorización de un producto en fase de investigación clínica.

*Artículo 36. Renovación de la calificación de producto en fase de investigación clínica.*

1. La autorización de un producto en fase de investigación clínica será renovada cada dos años hasta que se autorice la comercialización del producto o por el contrario, quedará sin efecto.

2. Ante la solicitud de renovación, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, a la vista del expediente y plan de investigación actualizados, de los informes finales de los ensayos realizados y de los

informes de los ensayos en curso, podrá renovar la autorización de producto en fase de investigación clínica o denegarla, previa audiencia del interesado, en los plazos establecidos en el artículo 35.4 de este Real Decreto.

*Artículo 37. Suspensión de la calificación de un producto en fase de investigación clínica.*

La calificación de un producto en fase de investigación clínica puede suspenderse a petición del promotor, si no se solicita la renovación a los dos años naturales de su autorización o por decisión motivada de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios si se cumple alguno de los supuestos del artículo 26 de la Ley del Medicamento que te sean aplicables o siempre que deje de estar justificada dicha calificación.

*Artículo 38. Autorización de centros para la realización de ensayos sin finalidad terapéutica.*

1. Los ensayos clínicos sin interés terapéutico para los sujetos de la investigación sólo podrán ser realizados en centros de investigación que autorice, para cada ensayo, el Ministerio de Sanidad y Consumo.

2. A tal efecto, el responsable del centro o unidad de investigación deberá solicitar la oportuna autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, la cual recabará un informe, en su caso, de la Administración sanitaria titular del centro, previo a la concesión de la autorización.

3. Contra la Resolución de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios podrá interponerse recurso ordinario en el plazo de un mes, de conformidad con lo establecido en el artículo 114 de la Ley de

Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

### **Título III De los Comités Éticos de Investigación Clínica**

*Artículo 39. Acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica.*

1. Los Comités Éticos de Investigación Clínica serán acreditados por la autoridad sanitaria competente en cada Comunidad Autónoma que habrá de comunicarlo al Ministerio de Sanidad y Consumo.

2. El Ministerio de Sanidad y Consumo quedará encargado de la coordinación y establecimiento de criterios comunes para la acreditación de los Comités.

3. La acreditación del Comité será renovada periódicamente por la autoridad sanitaria competente según los procedimientos y plazos que ésta determine, debiendo comunicarlo a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

*Artículo 40. Ambito de actuación y sistema de elección de miembros.*

El ámbito geográfico e institucional de actuación de cada Comité, así como el sistema de elección del Presidente, Secretario y miembros del Comité, será determinado por la Comunidad Autónoma correspondiente, que lo comunicará a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

*Artículo 41. Requisitos mínimos para la acreditación de un Comité Ético de Investigación Clínica.*

1. Estar formado como mínimo por siete miembros de los cuales, dos al menos, deben

ser ajenos a las profesiones sanitarias, debiendo ser uno de ellos Licenciado en Derecho.

2. Entre los miembros del citado Comité figurarán médicos, uno de los cuales será Farmacólogo Clínico, un Farmacéutico de hospital y algún miembro del personal de enfermería.

3. Garantía explícita, por parte del titular del centro, de que el Comité cuenta con los medios necesarios para realizar su cometido.

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

*Artículo 42. Funciones de los Comités Éticos de Investigación Clínica.*

El Comité Ético de Investigación Clínica ponderará los aspectos metodológicos, éticos y legales del protocolo propuesto, así como el balance de riesgos y beneficios. Para ello:

1. Evaluará la idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, su eficiencia científica (la posibilidad de alcanzar conclusiones válidas, con la menor exposición posible de sujetos) y la justificación de los riesgos y molestias previsibles, ponderadas en función de los beneficios esperados para los sujetos y la sociedad.

2. Evaluará la idoneidad del equipo investigador para el ensayo propuesto. Tendrá en cuenta su experiencia y capacidad investigadora para llevar adelante el estudio, en función de sus obligaciones asistenciales y de los compromisos previamente adquiridos con otros protocolos de investigación.

3. Evaluará la información escrita sobre las características del ensayo que se dará a los

posibles sujetos de la investigación, o en su defecto, a su representante legal, la forma en que dicha información será proporcionada y el tipo de consentimiento que va a obtenerse.

4. Comprobará la previsión de la compensación y tratamiento que se ofrecerá a los sujetos participantes en caso de lesión o muerte atribuibles al ensayo clínico y del seguro o indemnización para cubrir las responsabilidades especificadas en el artículo 13.2.

5. Conocerá y evaluará el alcance de las compensaciones que se ofrecerán a los investigadores y a los sujetos de la investigación por su participación.

6. Realizará el seguimiento del ensayo clínico desde su inicio hasta la recepción del informe final.

*Artículo 43. Normas generales de funcionamiento de los Comités Éticos de investigación Clínica.*

1. Sus miembros respetarán el principio de la confidencialidad, en lo que respecta a la documentación recibida para la evaluación del protocolo y la identidad de los pacientes.

2. Para que las decisiones sobre un protocolo concreto sean válidas, se requerirá la participación de como mínimo la mitad más uno de sus miembros, de los que, al menos, uno será ajeno a la profesión sanitaria.

3. En los casos que exista Comisión de Investigación o Comité de Ética Asistencial, será necesaria la presencia de, al menos, un miembro de cada una de ellas, para que la decisión del Comité Ético de Investigación Clínica sobre cada uno de los protocolos sea válida.

4. Cuando el Comité evalúe protocolos de investigación clínica con procedimientos qui-

rúrgicos, técnicas diagnósticas o productos sanitarios. contará, además con al menos una persona experta en el procedimiento o tecnología a evaluar.

5. Cuando lo estime oportuno, recabará el asesoramiento de personas expertas no pertenecientes al Comité, que respetarán el principio de confidencialidad.

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

7. Establecer un sistema que garantice que el protocolo aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica es idéntico al enviado a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y el mismo que finalmente se llevará a cabo.

8. Establecer un sistema de comunicación con los investigadores que le permita conocer cuando se ha producido un acontecimiento adverso mortal o grave e inesperado.

9. Elaborar y seguir para su funcionamiento unos procedimientos de trabajo específicos, marcar una periodicidad de reunión y un tiempo máximo de respuesta. Estos procedimientos deberán hacerse públicos.

10. Cada reunión del Comité quedará recogida en el acta correspondiente, en la que se detallarán los miembros asistentes. El acta reflejará explícitamente, que para cada estudio evaluado se han ponderado los aspectos contemplados en el artículo 42 del presente Real Decreto.

11. El Comité Ético de Investigación Clínica seguirá los procedimientos que las Comunidades Autónomas señalen en materia de comunicaciones a las autoridades así

como el resto de disposiciones que éstas desarrollen en cuanto a funcionamiento.

#### **Título IV Del cumplimiento de las normas de buena práctica clínica y de las inspecciones de buena práctica clínica**

*Artículo 44. Cumplimiento de las normas de buena práctica clínica.*

En todos los ensayos clínicos con medicamentos se seguirán las normas de buena práctica clínica (BPC).

*Artículo 45. Procedimientos normalizados de trabajo.*

1. Las normas de buena práctica clínica exigen la existencia de unos procedimientos normalizados de trabajo (PNT) que indiquen de forma detallada la conducta a seguir en cada uno de los aspectos relacionados con la organización, realización, recopilación de los datos, documentación y verificación de los ensayos clínicos. Es responsabilidad del promotor establecerlos y garantizar que su conocimiento y puesta en práctica sean obligados para todos aquellos que participan en un ensayo clínico, especialmente para el monitor del ensayo antes de iniciar éste.

2. Los aspectos que, como mínimo, serán regulados por los procedimientos normalizados de trabajo son los siguientes:

a) Identificación y calificación del investigador principal y sus colaboradores, determinación de la idoneidad del centro donde se realice el estudio, del laboratorio que determine los datos biológicos y clínicos complementarios y del Comité

Etico de Investigación Clínica.

b) Procedimiento de archivo de la documentación esencial del ensayo clínico: protocolo y enmiendas, cuadernos de recogida de datos e informes complementarios, notificación de acontecimientos adversos e informes de monitorización. Se definirán los tiempos de archivo, tanto en el centro de investigador como en el del promotor.

c) Procedimientos de monitorización, incluyendo periodicidad mínima, correcciones posibles en el cuaderno de recogida de datos y verificación de los datos originales.

d) Regulación de los procedimientos de suministro de medicación en estudio, registro de dispensación a los sujetos del ensayo y destino de ésta.

e) Procedimiento de notificación de acontecimientos adversos graves e inesperados.

f) Procedimiento para proporcionar la información adecuada al sujeto del ensayo y comprobar que éste ha otorgado su consentimiento informado para participar en el ensayo.

3. Cada uno de los aspectos aquí reseñados, se adaptarán a lo establecido en las «Normas de buena práctica clínica para ensayos clínicos con medicamentos en la Comunidad Europea» elaboradas por la Comisión de las Comunidades Europeas, así como a posteriores revisiones de estas normas.

*Artículo 46. Inspecciones por las autoridades sanitarias.*

1. Las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas tendrán faculta-

des inspectoras en materia de ensayos clínicos, pudiendo investigar incluso las historias clínicas individuales de los objetos del ensayo guardando siempre su carácter confidencial.

2. Con objeto de verificar la observancia de las normas de buena práctica clínica, las Comunidades Autónomas realizarán inspecciones a los Comités Éticos de Investigación Clínica, al centro de investigación o al promotor, sin perjuicio de lo previsto en el apartado 3 de este artículo.

3. Corresponden a la Administración General del Estado las funciones de inspección en los casos señalados en los apartados a) y c) del apartado 2 del artículo 105 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

4. La Administración General del Estado podrá suscribir convenios con las Comunidades Autónomas para el establecimiento de criterios y procedimientos para la realización de estas inspecciones.

#### *Artículo 47. Procedimiento de las inspecciones.*

1. Las inspecciones podrán ser realizadas durante el curso del ensayo o bien después de su finalización.

2. Una vez realizada la inspección, sus resultados serán comunicados por la autoridad sanitaria responsable al promotor, al investigador y al Comité Ético de Investigación Clínica, en un plazo de treinta días.

3. Como consecuencia de la inspección, la autoridad sanitaria responsable procederá a la interrupción cautelar del ensayo clínico, siempre que se produzca alguno de los supuestos previstos en el artículo 31 de este Real Decreto.

4. Para las anomalías detectadas en el curso de la inspección será de aplicación el Título IX sobre régimen sancionador de la Ley 25/1990, del Medicamento. Cuando se estime que estas anomalías afectan a la credibilidad de los datos obtenidos, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios invalidará éstos.

#### *Disposición adicional primera. Ensayos clínicos con productos sanitarios.*

Los ensayos clínicos con productos sanitarios se registrarán por los principios recogidos en el Título 1 sobre consideraciones generales y principios básicos y en el Título III de los Comités Éticos de Investigación Clínica, siempre que les sean aplicables.

#### *Disposición adicional segunda. Facultad de modificación.*

Se autoriza al Ministro de Sanidad y Consumo para modificar el contenido de los anexos del presente Real Decreto.

#### *Disposición transitoria primera. Validez de actuaciones de los Comités.*

Durante el primer año de vigencia de este Real Decreto se considerarán válidas las actuaciones de los Comités Éticos de Investigación Clínica que ya se hubieran constituido o, en su defecto, los de los Comités de Ensayos Clínicos existentes o constituidos con arreglo a la normativa anterior.

#### *Disposición transitoria segunda. Excepción del artículo 20.*

Lo dispuesto en el artículo 20 solamente será exigible a partir del año

siguiente a la entrada en vigor de este Real Decreto.

*Disposición derogativa única. Derogación normativa.*

Queda derogado el Real Decreto 944/1978, de 14 de abril, por el que se regulan los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y preparados medicinales, modificado por el Real Decreto 424/1988, de 29 de abril, y la Orden Ministerial de 3 de agosto de 1982, por la que se desarrolla el citado Real Decreto 944/1978.

*Disposición final única. Entrada en vigor.*

El presente Real Decreto entrará en vigor a los tres meses de su publicación en el «Boletín Oficial de Estado».

Dado en Madrid a 16 de abril de 1993.