

I. DISPOSICIONS GENERALS

MINISTERI DE LA PRESIDÈNCIA, RELACIONS AMB LES CORTS I MEMÒRIA DEMOCRÀTICA

14960 *Reial decret 957/2020, de 3 de novembre, pel qual es regulen els estudis observacionals amb medicaments d'ús humà.*

La recerca clínica amb medicaments és la base de la generació de coneixement que, en darrera instància, permet millorar la pràctica clínica en benefici dels pacients. La recerca clínica amb medicaments inclou els assajos clínics i els estudis observacionals, tots dos definits al Reglament (UE) número 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. Al seu torn, 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, recull a l'article 58 la definició d'«estudi observacional» i el diferencia d'«assaig clínic».

Els estudis observacionals amb medicaments d'ús humà són un instrument essencial per obtenir dades sobre les seves condicions d'ús, seguretat i efectivitat en el context real de l'assistència sanitària, la qual cosa permet complementar la informació de què es disposa sobre aquests i perfilar les condicions en què els beneficis dels medicaments superen els seus riscos, a més d'aportar informació per posicionar el lloc del medicament en la terapèutica.

Aquests estudis, atès el seu caràcter observacional, s'han de dur a terme respectant les condicions reals de la pràctica clínica, particularment en aquells que són de seguiment prospectiu, i estan subjectes, d'acord amb el Reial decret 577/2013, de 26 de juliol, pel qual es regula la farmacovigilància de medicaments d'ús humà, a una regulació específica diferent de la dels assajos clínics. Actualment, aquesta regulació sotmet la seva realització a una autorització administrativa i inclou la intervenció del Comitè de Coordinació d'Estudis Postautorització.

Així mateix, els últims anys s'han publicat diverses normes que tenen un impacte clar sobre els requisits i els procediments establerts per dur a terme estudis observacionals amb medicaments i que permeten orientar el sentit d'una nova normativa que reculli aquests canvis.

Així, en l'àmbit europeu, s'han publicat les directrius sobre bones pràctiques de farmacovigilància europees en relació amb els estudis postautorització de seguretat de tipus observacional. Aquestes directrius tracten de facilitar el compliment de les obligacions dels titulars d'una autorització de comercialització que iniciïn, gestionin o financin aquests estudis. Així mateix, aquestes obligacions estan previstes a la Directiva 2010/84/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 15 de desembre de 2010, que modifica, pel que fa a la farmacovigilància, la Directiva 2001/83/CE, per la qual s'estableix un codi comunitari sobre medicaments per a ús humà, i al Reglament (CE) número 1235/2010 del Parlament Europeu i del Consell, de 15 de desembre de 2010, que modifica el Reglament (CE) número 726/2004, pel qual s'estableixen procediments comunitaris per a l'autorització i el control dels medicaments d'ús humà i veterinari i pel qual es crea l'Agència Europea de Medicaments, i el Reglament (CE) núm. 1394/2007 sobre medicaments de teràpia avançada.

En l'àmbit estatal, el 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, clarifica les definicions aplicables per fer-les consistents amb les que estableix el Reglament (UE) número 536/2014 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 d'abril de 2014, i introdueix el terme d'estudi observacional. Aquesta norma estableix a més, al capítol IV, la funció dels comitès d'ètica de la recerca amb medicaments

(d'ara endavant CEIm), la funció d'avaluar els aspectes metodològics, ètics i legals dels estudis clínics, ja siguin assajos clínics o estudis observacionals amb medicaments, i les normes que preveu el capítol esmentat són complementàries del que disposa aquest Reial decret.

L'experiència adquirida al llarg d'aquests anys ha posat en evidència la complexitat del procediment i una càrrega burocràtica que avui dia es considera desproporcionada per a aquest tipus d'estudis, i n'entorpeix la realització.

Igualment, s'ha constatat la dificultat dels investigadors per interpretar la terminologia de la classificació dels estudis, requisit que estableix l'Ordre SAS/3470/2009, de 16 de desembre, per la qual es publiquen les directrius sobre estudis postautorització de tipus observacional per a medicaments d'ús humà.

A fi de simplificar els procediments vigents fins a la data, i tenint en consideració el caràcter merament observacional d'aquest tipus d'estudis amb medicaments que ja formen part de la pràctica clínica, s'elimina el requisit de classificació dels protocols dels estudis, així com l'autorització prèvia de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris en els casos en què era preceptiva. Igualment, se suprimeix el Comitè de Coordinació d'Estudis Postautorització, atès que es considera que les seves tasques eren coincidents amb les funcions que exerceixen els CEIm.

D'aquesta manera, els requisits previs a l'inici dels estudis observacionals amb medicaments es limiten al dictamen favorable del CEIm i a l'acord del centre sanitari on s'atengui els subjectes participants. A més, s'han de complir les condicions d'accés a les dades personals dels subjectes participants establertes pel responsable del tractament de les dades.

No obstant això, en el cas dels estudis observacionals amb medicaments de seguiment prospectiu, es possibilita que les comunitats autònomes despleguin normativa pròpia sobre la base de les seves competències, a fi de sotmetre la realització d'aquests estudis a determinats requisits addicionals. A més, es preveu que, entre els programes desenvolupats per titulars d'una autorització de comercialització mitjançant els quals reben i registren informació sobre l'ús dels seus medicaments, aquells que compleixin els criteris per ser considerats un estudi observacional amb medicaments s'han de dur a terme de conformitat amb el que preveu aquest Reial decret.

Finalment, aquest Reial decret modifica l'Estatut de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, aprovat pel Reial decret 1275/2011, de 16 de setembre, amb la finalitat de suprimir el Comitè de Coordinació d'Estudis Postautorització, modificar la composició del Comitè de Medicaments d'Ús Humà, del Comitè de Seguretat de Medicaments d'Ús Humà i del Comitè de Productes Sanitaris, així com crear el Comitè Tècnic de l'Àrea de Certificació. Així mateix, modifica el Reial decret 1090/2015, de 4 de desembre, amb l'objecte de precisar la composició dels CEIm.

Aquest Reial decret s'ajusta als principis de bona regulació a què es refereix l'article 129 de la Llei 39/2015, d'1 d'octubre, del procediment administratiu comú de les administracions públiques, en particular als principis de necessitat, eficàcia, proporcionalitat, seguretat jurídica, transparència i eficiència. I així, aquest Reial decret persegueix un interès general atès que simplifica el procediment per poder portar a terme els estudis observacionals amb medicaments, i d'aquesta manera en facilita la realització, al mateix temps que es porta a terme una racionalització dels òrgans col·legiats de l'Administració General de l'Estat als quals la normativa vigent atribueix competències en matèria d'estudis postautorització de caràcter observacional. A més, implica la regulació imprescindible per atendre aquesta situació, atès que no hi ha altres mesures menys restrictives de drets per fer-ho, comporta una reducció de les càrregues administratives, és coherent amb l'ordenament jurídic, nacional i europeu, sobre la matèria i és plenament respectuós amb la normativa vigent en matèria de protecció de dades de caràcter personal. Així mateix, en compliment del principi de transparència, durant el seu procediment d'elaboració s'ha afavorit la participació activa dels destinataris potencials de la norma a través del tràmit d'informació pública.

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'un informe previ 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 disposen la Llei orgànica 3/2018, de 5 de desembre, de protecció de dades personals i garantia dels drets digitals, i el seu Estatut, aprovat pel Reial decret 428/1993, de 26 de març. Així mateix, s'han consultat, entre d'altres, les comunitats autònomes i les ciutats de Ceuta i Melilla.

Aquest Reial decret es dicta d'acord amb la competència exclusiva que té l'Estat en matèria de legislació sobre productes farmacèutics, de conformitat amb el que disposa l'article 149.1.16a de la Constitució espanyola.

En virtut d'això, a proposta del ministre de Sanitat, de la ministra d'Hisenda i de la ministra de Política Territorial i Funció Pública, d'acord amb el Consell d'Estat i amb la deliberació prèvia del Consell de Ministres a la reunió del dia 3 de novembre de 2020,

DISPOSO:

CAPÍTOL I

Disposicions generals

Article 1. *Objecte i àmbit d'aplicació.*

Aquest Reial decret té per objecte establir les condicions per a l'avaluació, la realització i el seguiment dels estudis observacionals amb medicaments d'ús humà que es duguin a terme a Espanya.

Les referències fetes a medicaments en aquest Reial decret s'entenen efectuades únicament a medicaments d'ús humà.

Article 2. *Definicions.*

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

a) «Estudi observacional amb medicaments»: qualsevol recerca que impliqui la recollida de dades individuals relatives a la salut de persones, sempre que no compleixi qualsevol de les condicions requerides per ser considerada un assaig clínic que estableix l'article 2.1.i) del 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, i que es dugui a terme amb algun dels propòsits següents:

1r Determinar els efectes beneficiosos dels medicaments, així com els seus factors modificadors, inclosa la perspectiva dels pacients, i la seva relació amb els recursos utilitzats per assolir-los.

2n Identificar, caracteritzar o quantificar les reaccions adverses dels medicaments i altres riscos per a la seguretat dels pacients relacionats amb el seu ús, inclosos els possibles factors de risc o modificadors d'efecte, així com mesurar l'efectivitat de les mesures de gestió de riscos.

3r Obtenir informació sobre els patrons d'utilització dels medicaments en la població.

Els estudis observacionals amb medicaments han de tenir com a finalitat complementar la informació ja coneguda del medicament sense interferir en la pràctica clínica habitual.

b) «Estudi observacional amb medicaments de seguiment prospectiu»: qualsevol estudi observacional amb medicaments en què els subjectes són seguits durant un període de temps fins que s'esdevé la variable de resultat, i aquesta encara no s'ha produït en el moment de l'inici de l'estudi.

c) «Inici de l'estudi»: data en què s'inclou el primer pacient en l'estudi o, en estudis amb fonts d'informació secundàries, la data en què s'inicia l'extracció de la informació.

d) «Finalització de l'estudi»: data en què està completament disponible el conjunt mínim de dades requerit per portar a terme l'anàlisi estadística que ha d'aportar els resultats relatius a l'objectiu primari de l'estudi.

e) «Font d'informació o font de les dades»: origen de les dades que s'utilitzen per dur a terme l'estudi. Es considera primària quan la informació s'obtingui directament del subjecte participant o del professional sanitari per motiu de l'estudi. Es considera secundària quan la informació provingui de dades ja existents, com per exemple la història clínica del subjecte participant.

f) «Modificació substancial»: qualsevol canvi, a partir de l'obtenció del dictamen favorable del comitè d'ètica de la recerca amb medicaments (d'ara endavant, CEIm), de qualsevol aspecte de l'estudi observacional que pugui tenir repercussions importants en la seguretat, el benestar físic o mental dels subjectes participants, o que pugui afectar els resultats obtinguts a l'estudi i la seva interpretació, així com la inclusió de noves fonts de finançament.

g) «Programa de suport a pacients»: sistema organitzat en què un titular d'una autorització de comercialització rep i recull informació de subjectes individuals relacionada amb la utilització dels seus medicaments.

h) «Promotor»: individu, empresa, institució o organització responsable d'iniciar, gestionar i organitzar el finançament d'un estudi observacional amb medicaments.

i) «Investigador»: persona encarregada de dur a terme l'estudi observacional amb medicaments.

j) «Investigador principal»: investigador responsable d'un equip d'investigadors que duen a terme un estudi observacional amb medicaments.

k) «Investigador coordinador»: investigador responsable de la coordinació dels investigadors dels centres participants en un estudi que es dugui a terme a més d'un centre, servei o establiment sanitari.

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

m) «Protocol»: document on es descriuen els objectius, el disseny, la metodologia, les consideracions estadístiques i l'organització d'un estudi observacional amb medicaments. El terme «protocol» comprèn les versions successives dels protocols i les seves modificacions. La seva estructura i contingut es detallen a l'annex I.

2. Així mateix, s'han d'aplicar les definicions de «Medicament d'ús humà», «Reacció adversa», «Reacció adversa greu», «Estudi clínic», «Assaig clínic», i «Pràctica clínica habitual», que recull l'article 2.1, paràgrafs a), c), d), h), i) i m), respectivament, del Reial decret 1090/2015, de 4 de desembre, així com les de «Comitè d'ètica de la recerca amb medicaments», «Recerca clínica sense ànim comercial», i «Registre espanyol d'estudis clínics», que recull l'article 2.2, paràgrafs b), e) i l), respectivament, del mateix Reial decret 1090/2015, de 4 de desembre.

3. Per la seva banda, també s'ha d'aplicar la definició d'«Estudi postautorització de seguretat» que conté l'article 2.17 del Reial decret 577/2013, de 26 de juliol, pel qual es regula la farmacovigilància de medicaments d'ús humà.

CAPÍTOL II

Condicions per dur a terme els estudis observacionals amb medicaments

Article 3. *Característiques dels estudis observacionals amb medicaments.*

1. Els promotors dels estudis observacionals amb medicaments han de tenir en compte les directrius de la Comissió Europea i les instruccions per dur a terme estudis

observacionals amb medicaments que publiqui l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris a la seva pàgina web, i que ha d'elaborar en col·laboració amb els CEIm i les administracions sanitàries competents de les comunitats autònomes.

2. Queda prohibida la planificació, la realització o el finançament d'estudis observacionals amb la finalitat de promoure la prescripció dels medicaments objecte d'estudi.

Respecte d'això, els programes de suport a pacients que prevegin el registre d'informació sobre la utilització de medicaments mitjançant contactes planificats amb els pacients només es poden portar a terme a Espanya en el context d'un protocol que prevegi com a objectius algun dels que descriu l'article 2.1.a).

3. Quan es tracti d'un estudi observacional amb medicaments de seguiment prospectiu, el protocol ha d'expressar explícitament els procediments que s'utilitzaran per garantir que la realització de l'estudi no modifica els hàbits de prescripció o de dispensació dels medicaments, que han de seguir els canals habituals.

4. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, en col·laboració amb els CEIm i les administracions sanitàries competents de les comunitats autònomes, ha de promoure l'harmonització de criteris i actuacions en matèria d'estudis observacionals amb medicaments, i ha de facilitar la gestió de l'avaluació dels protocols per part dels CEIm.

Article 4. *Requisits previs a l'inici dels estudis observacionals amb medicaments.*

1. D'acord amb el que preveu l'article 12 del Reial decret 1090/2015, de 4 de desembre, així com el capítol III del present Reial decret, amb caràcter previ al seu inici, tots els estudis observacionals amb medicaments requereixen el dictamen favorable d'un CEIm acreditat a Espanya. Aquest dictamen és únic, vinculant i reconegut a tot el territori nacional. L'obtenció del dictamen del CEIm ha de seguir el procediment que regula el capítol III.

2. En el cas d'estudis observacionals amb medicaments de seguiment prospectiu, un cop obtingut el dictamen favorable del CEIm, les autoritats sanitàries competents poden establir requisits addicionals perquè es puguin iniciar aquests estudis als centres de la seva competència.

L'establiment d'aquests requisits s'ha de justificar en criteris de factibilitat o pertinència, però no en aspectes de l'estudi ja avaluats pel CEIm corresponent.

No es poden establir requisits addicionals als estudis el promotor dels quals sigui una Administració pública o en els quals quedi acreditat que es tracta d'una recerca clínica sense ànim comercial.

3. Els estudis que impliquin l'obtenció d'informació directament del subjecte participant o del professional sanitari que l'atén en un centre, servei o establiment sanitari requereixen la conformitat prèvia del responsable d'aquest al protocol i a la resta de documentació que ha obtingut el dictamen favorable del CEIm.

La conformitat s'ha d'expressar mitjançant la signatura d'un contracte amb el promotor. Aquest contracte no és necessari en els casos en què el promotor pertanyi al centre, servei o establiment sanitari on es duu a terme l'estudi, i n'hi ha prou d'obtenir la conformitat expressa del responsable d'aquest.

Article 5. *Consentiment informat i protecció de les dades personals dels subjectes participants.*

1. Els estudis observacionals amb medicaments que comportin entrevistar el subjecte participant requereixen el seu consentiment informat.

No obstant això, seguint les disposicions aplicables de la normativa vigent i els principis ètics per a les recerques mèdiques en éssers humans, es pot eximir de sol·licitar el consentiment informat, sempre que el CEIm consideri que la recerca observacional té un valor social important, que la seva realització no seria factible o viable sense aquesta dispensa, i que implica uns riscos mínims per als participants.

2. Per a la sol·licitud del consentiment informat s'han de tenir en compte, si s'escau, les normes i principis ètics relatius a les previsions en relació amb la recollida, l'emmagatzematge i el possible ús futur de les mostres biològiques dels subjectes.

3. Els promotors dels estudis que utilitzin alguna font d'informació que inclogui el tractament de dades personals han de tenir en compte el que preveuen el Reglament (UE) 2016/679 del Parlament Europeu i del Consell, de 27 d'abril de 2016, relatiu a la protecció de les persones físiques pel que fa al tractament de dades personals i a la lliure circulació d'aquestes dades i pel qual es deroga la Directiva 95/46/CE, i la Llei orgànica 3/2018, de 5 de desembre, de protecció de dades personals i garantia dels drets digitals, i, en particular, el següent:

a) El promotor ha d'haver avaluat i mitigat, mitjançant les mesures apropiades en cada cas, l'impacte que la realització de l'estudi pot tenir en la protecció de dades personals.

b) El promotor i els investigadors de l'estudi han de garantir la confidencialitat de les dades dels subjectes participants.

c) Sense perjudici del que disposa l'apartat 1, és necessari el consentiment del subjecte participant tret que sigui aplicable una altra base legítima per al tractament de les seves dades personals d'entre les que esmenten els articles 6.1 i 9.2 del Reglament (UE) 2016/679 del Parlament Europeu i del Consell, de 27 d'abril de 2016. A més, el promotor i els investigadors han d'aplicar els criteris que regeixen el tractament de dades en la recerca en salut de conformitat amb la disposició addicional dissetena de la Llei orgànica 3/2018, de 5 de desembre.

d) Les condicions d'accés a les dades personals s'han de detallar en el protocol, incloses les condicions de la seva transmissió internacional fora de l'àmbit de l'Espai Econòmic Europeu, si això està previst.

4. Quan es tracti d'un estudi amb dades anònimes o que s'hagin sotmès a un tractament de pseudonimització, el protocol ha de recollir el procediment seguit per aconseguir aquesta anonimització o pseudonimització.

5. L'accés a les dades dels subjectes participants s'ha d'efectuar, en tot cas, en les condicions que estableixi el responsable del tractament d'aquestes dades, de manera que es garanteixi el compliment de la normativa sobre protecció de dades personals.

Article 6. *Garanties de transparència i informació.*

1. El promotor ha de portar a terme la publicació en el Registre espanyol d'estudis clínics (d'ara endavant, REec) de la informació sobre els estudis observacionals amb medicaments prevista als articles 47 i 48 del Reial decret 1090/2015, de 4 de desembre, atenent els criteris següents:

a) La publicació d'informació en el REec és obligatòria per als estudis observacionals amb medicaments de seguiment prospectiu i voluntària per a la resta d'estudis observacionals amb medicaments.

b) La informació que s'ha de publicar a l'inici de l'estudi ha d'incloure, almenys, el títol, el promotor, els medicaments objecte de l'estudi, l'objectiu principal i les fonts de finançament.

c) La informació publicada a l'inici de l'estudi s'ha d'actualitzar en cas que es vegi afectada per modificacions substancials i, un cop finalitzat, el promotor ha d'aportar informació sobre els resultats obtinguts, tant positius com negatius, ja sigui mitjançant un resum de resultats o mitjançant una referència bibliogràfica de la publicació científica que els contingui.

2. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'habilitar la inclusió d'informació dels estudis observacionals amb medicaments que es portin a terme a Espanya en el REec.

Els procediments, els terminis i el format de les dades que ha d'incloure el REec s'han d'indicar a les instruccions per dur a terme estudis observacionals amb medicaments que publiqui l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris a la seva pàgina web.

3. Independentment de les obligacions de publicació en el REec, el promotor està obligat a publicar els resultats dels estudis observacionals amb medicaments, tant positius com negatius, preferentment en revistes científiques. La publicació s'ha d'efectuar, en tot cas, abans que els resultats es divulguin al públic no sanitari.

En les publicacions que derivin de la realització dels estudis observacionals amb medicaments s'han de fer constar les fonts de finançament de l'estudi.

Article 7. Aspectes econòmics.

1. Quan es requereixi la signatura del contracte a què es refereix l'article 4.3, s'hi han de reflectir tots els aspectes econòmics relacionats amb l'estudi.

2. Els estudis observacionals amb medicaments estan exempts de l'obligatorietat de concertar una assegurança o una altra garantia financera específica.

3. La remuneració dels professionals sanitaris que participin en els estudis observacionals es limita a una compensació pel temps invertit i les despeses ocasionades, sense perjudici de la normativa aplicable a les retribucions que perceben els empleats públics, així com les normes internes de les entitats ocupadores dels investigadors relatives a aquesta qüestió.

4. Les compensacions que, si s'escau, rebin els subjectes participants no poden influir en la decisió del subjecte de participar en l'estudi.

5. Les fonts de finançament de l'estudi, així com les compensacions que es puguin establir per als professionals sanitaris i, si s'escau, per als subjectes participants, han de constar a la documentació que ha d'acompanyar la sol·licitud d'avaluació al CEIm, d'acord amb l'annex II.

6. Els estudis que es corresponguin amb la definició de «recerca clínica sense ànim comercial» es beneficien de les exempcions de qualsevol pagament de taxes, de conformitat amb l'article 33.3 del Reial decret 1090/2015, de 4 de desembre.

Article 8. Responsables de l'estudi.

1. A tots els estudis s'han d'identificar les figures del promotor i de l'investigador principal com a responsables últims de la recerca. Pot actuar com a promotor un dels investigadors de l'estudi.

Als estudis que es duguin a terme en més d'un centre, servei o establiment sanitari, s'ha d'identificar a més la figura de l'investigador coordinador com a responsable de la coordinació dels investigadors dels centres participants.

2. Les funcions d'altres persones que tot i no ser investigadors de l'estudi col·laboren en la seva execució han de quedar reflectides al protocol o bé s'han de documentar a l'arxiu mestre de l'estudi.

Article 9. Obligacions del promotor.

Els promotors d'un estudi observacional amb medicaments assumeixen les obligacions següents:

a) Signar el protocol i qualsevol modificació d'aquest, com a responsable últim de l'estudi, juntament amb l'investigador principal o, si s'escau, l'investigador coordinador als estudis que es duen a terme en més d'un centre.

b) Subministrar als investigadors el protocol de l'estudi.

c) Efectuar les sol·licituds necessàries per complir els requisits previs a la data d'inici de l'estudi, d'acord amb els procediments aplicables.

d) Respondre als requeriments de presentació d'informes de situació i informe final efectuats pel CEIm que va emetre el dictamen favorable i, si s'escau, per les autoritats sanitàries intervinents, sense perjudici del que disposa la normativa europea aplicable.

e) Comunicar la interrupció de l'estudi i les raons d'aquesta al CEIm que va emetre el dictamen favorable i, si s'escau, a les autoritats sanitàries implicades.

f) Assegurar la fiabilitat de les dades aplicant els controls de qualitat necessaris.

- g) Comunicar les sospites de reaccions adverses a les autoritats sanitàries d'acord amb el que estableix aquest Reial decret.
- h) Identificar les fonts de finançament de l'estudi i assegurar que es disposa dels mitjans necessaris per portar-lo a terme.
- i) Signar, si s'escau, el contracte amb l'entitat competent, d'acord amb el que disposa l'article 4.3.
- j) Fer públics els resultats de l'estudi, d'acord amb el que disposa l'article 6.3.
- k) Comunicar la informació resultant de l'estudi que pugui modificar la relació benefici-risc d'un medicament a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.
- l) Publicar la informació de l'estudi en el REec, d'acord amb el que disposa l'article 6.1.
- m) Respectar la confidencialitat de les dades dels subjectes participants.
- n) Conservar el contingut de l'arxiu mestre de l'estudi d'acord amb la normativa aplicable.
- ñ) Facilitar les inspeccions de les autoritats sanitàries.

Article 10. *Obligacions de l'investigador.*

1. Són responsabilitats de l'investigador les següents:

- a) Conèixer el protocol, així com la normativa vigent aplicable a la realització d'estudis observacionals amb medicaments, i assumir les obligacions que li corresponen d'acord amb aquesta normativa.
- b) Proporcionar la informació i obtenir el consentiment dels subjectes participants, d'acord amb el que preveu el protocol.
- c) Recollir, registrar i notificar les dades de manera correcta, i garantir-ne la veracitat i respondre'n de l'actualització i la qualitat en les auditories oportunes.
- d) Comunicar a les autoritats sanitàries o al promotor, segons sigui procedent, les sospites de reaccions adverses que sorgeixin al llarg de l'estudi.
- e) Respectar la confidencialitat de les dades dels subjectes participants, i acordar amb l'investigador principal o, si s'escau, amb l'investigador coordinador les obligacions pel que fa al tractament de dades.
- f) Facilitar les auditories i la monitorització del promotor i les inspeccions de les autoritats sanitàries.

2. Són obligacions específiques de l'investigador coordinador i, si no n'hi ha, de l'investigador principal, les següents:

- a) Signar el protocol i qualsevol modificació d'aquest, com a responsable últim de l'estudi, juntament amb el promotor.
- b) Corresponsabilitzar-se amb el promotor de l'elaboració dels informes de situació i els informes finals.
- c) Contribuir a difondre els resultats de l'estudi, en col·laboració amb el promotor.

CAPÍTOL III

Presentació, validació i procediment d'avaluació dels estudis observacionals amb medicaments per part del CEIm

Article 11. *Aspectes d'un estudi observacional amb medicaments que requereixen l'avaluació per part del CEIm.*

El CEIm, d'acord amb el que estipula l'article 12.1.a) del Reial decret 1090/2015, de 4 de desembre, ha d'avaluar els aspectes metodològics, ètics i legals de l'estudi següents:

- a) La confirmació que l'estudi està inclòs en l'àmbit d'aplicació d'aquest Reial decret, en particular la verificació del seu caràcter observacional i, si s'escau, del fet que es tracta d'un estudi de seguiment prospectiu.
- b) La justificació de l'estudi.

- c) Les característiques del disseny de l'estudi i si aquestes són adequades per respondre al seu objectiu.
- d) La fiabilitat i la solidesa de les dades que es poden obtenir amb la metodologia triada, les fonts d'informació seleccionades i la perspectiva de gènere aplicada a aquests estudis, inclosa la desagregació de les dades estadístiques per sexes.
- e) Els drets i les garanties dels subjectes participants en l'estudi.
- f) La necessitat, la modalitat i el contingut del consentiment informat dels subjectes.
- g) El compliment dels requisits per tenir la consideració, si s'escau, d'una recerca sense ànim comercial definits a l'article 2.2.e) del Reial decret 1090/2015, de 4 de desembre.
- h) La idoneïtat de les compensacions que es puguin establir per als investigadors i, si s'escau, per als subjectes participants.
- i) El compliment de la normativa vigent sobre protecció de dades personals.
- j) Les previsions en relació amb el maneig de les mostres biològiques dels subjectes participants obtingudes, si s'escau, amb motiu de l'estudi.
- k) Qualsevol altre element de l'estudi necessari per avaluar els seus aspectes metodològics, ètics i legals, no previst als paràgrafs anteriors i que el CEIm consideri necessari.

Article 12. Sol·licitud d'avaluació al CEIm i validació de la sol·licitud.

1. Els promotors han de presentar les seves sol·licituds en format electrònic al CEIm que hagi acceptat fer el dictamen. Aquestes sol·licituds s'han d'acompanyar de la documentació que enumera l'annex II.
2. El CEIm ha de verificar que la sol·licitud és completa respecte als documents de l'annex II per dur a terme l'avaluació de tots els aspectes que assenyalava l'article 11 i disposa d'un màxim de deu dies naturals per validar la sol·licitud a partir de la data de la seva presentació.

Article 13. Avaluació i emissió del dictamen per part del CEIm.

1. El CEIm ha d'avaluar la documentació corresponent, i ha d'emetre un dictamen en el termini de trenta dies naturals des de la data en què hagi validat la sol·licitud.
2. El CEIm pot sol·licitar aclariments al promotor de l'estudi, cas en què s'interromp el termini d'emissió del dictamen fins al seu compliment efectiu per part del promotor o, a manca d'això, fins al transcurs del termini concedit. Si no s'obté cap resposta en el termini indicat, el CEIm ha d'emetre un dictamen desfavorable a la realització de l'estudi.

CAPÍTOL IV

Seguiment dels estudis observacionals amb medicaments

Article 14. Modificacions del protocol.

1. Qualsevol modificació substancial del protocol d'un estudi observacional amb medicaments està sotmesa als mateixos requisits previs que van ser necessaris al seu inici, d'acord amb l'article 4. En particular, ha d'obtenir el dictamen favorable del mateix CEIm que va fer l'avaluació inicial.
2. El promotor ha de mantenir un registre de les modificacions no substancials del protocol. En cas que se sol·liciti posteriorment una modificació substancial, han de figurar a la documentació d'aquesta les modificacions no substancials.
3. També s'ha de disposar de documentació sobre les modificacions no substancials a l'arxiu mestre de l'estudi a què es refereix l'article 17.

Article 15. *Comunicació de sospites de reaccions adverses.*

1. Els professionals sanitaris han de notificar al Sistema espanyol de farmacovigilància les sospites de reaccions adverses a medicaments, d'acord amb el que preveu l'article 53.2 del 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.

2. El protocol ha d'especificar els casos de sospites de reaccions adverses que, un cop detectats a partir de fonts d'informació primària, ha de registrar sistemàticament el professional sanitari i s'han de transmetre al promotor.

Així mateix, aquests casos s'han de notificar a les autoritats sanitàries, amb la indicació a la comunicació que s'adreça a aquest efecte de la seva procedència d'un estudi observacional amb medicaments. Aquesta notificació s'ha d'efectuar atenent els criteris següents:

a) Si el promotor no és titular d'una autorització de comercialització, aquest ha d'efectuar les comunicacions al Sistema espanyol de farmacovigilància, a través de l'adreça web posada a disposició per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris o de qualsevol altre mitjà que s'estableixi a aquest efecte.

b) Si el promotor és titular d'una autorització de comercialització de medicaments, aquest ha d'efectuar les comunicacions a la base de dades Eudravigilance seguint els procediments establerts a les bones pràctiques de farmacovigilància europees.

c) No obstant el que preveuen els paràgrafs a) i b), als estudis iniciats, finançats o gestionats per titulars d'una autorització de comercialització, aquests són els responsables de la comunicació dels casos de sospites de reaccions adverses dels medicaments sota la seva titularitat a la base de dades Eudravigilance, seguint els procediments establerts a les bones pràctiques de farmacovigilància europees.

3. Qualsevol modificació relacionada amb el responsable de la comunicació dels casos de sospita de reacció adversa a què es refereix l'apartat 2 s'ha d'incloure al protocol i/o al contracte entre el promotor i el responsable, si s'escau, de la comunicació.

4. El responsable ha d'efectuar la comunicació als destinataris que assenyalen l'apartat 2 dins dels quinze dies naturals següents a la data de la seva recepció, per als casos greus, i dins dels noranta dies naturals des de la seva recepció per als casos no greus.

Article 16. *Comunicació a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris d'informació de seguiment i resultats de l'estudi.*

1. El promotor de l'estudi observacional amb medicaments ha de comunicar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris la informació resultant d'aquest quan pugui comportar la modificació de la relació benefici-risc d'un medicament, amb la finalitat d'avaluar-ne l'impacte en les condicions d'autorització de comercialització, en coordinació amb les autoritats competents dels estats membres de la Unió Europea.

Aquesta comunicació és prèvia i independent de la seva publicació en una revista científica o en el REec.

2. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot sol·licitar al promotor de qualsevol estudi informació addicional a la que estigui publicada si considera que els seus resultats poden tenir un impacte en la relació benefici-risc d'un medicament.

3. En tots els estudis postautorització de seguretat iniciats, gestionats o finançats per titulars d'una autorització de comercialització de medicaments, aquests han d'enviar electrònicament a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris l'informe final en el termini de dotze mesos a partir de la finalització de l'estudi, i informes de situació si li són requerits. Per fer-ho, s'han de seguir les especificacions que recullen les bones pràctiques de farmacovigilància europees.

Article 17. *Arxiu dels documents de l'estudi.*

1. La documentació relativa a l'estudi observacional amb medicaments constitueix l'arxiu mestre d'aquest i ha de constar dels documents essencials que permetin la supervisió de la seva realització i de la qualitat de les dades obtingudes. Aquests documents han de demostrar el compliment per part del promotor i dels investigadors dels requisits establerts per als estudis observacionals amb medicaments.

2. L'arxiu mestre de l'estudi observacional amb medicaments ha de proporcionar la base per a les auditories i per a les inspeccions de les autoritats sanitàries competents.

3. Els documents que formen part de l'arxiu mestre i les condicions d'arxivament de la documentació s'han d'indicar a les instruccions per dur a terme estudis observacionals amb medicaments que publiqui l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris a la seva pàgina web.

Article 18. *Inspeccions.*

Les autoritats sanitàries competents han de verificar el compliment de la normativa reguladora dels estudis observacionals amb medicaments que es duguin a terme a Espanya, a través de les inspeccions corresponents i d'acord amb els procediments que s'estableixin.

Article 19. *Infraccions i sancions.*

Constitueixen infraccions administratives les que preveu l'article 111 del text refós de la Llei de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris, i se sancionen d'acord amb el que estableix l'article 114 del mateix cos legal. Així mateix, són aplicables les disposicions generals, el règim de prescripció i altres mesures que preveu el capítol II del títol IX del text refós de la Llei de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris.

Disposició transitòria única. *Règim transitori aplicable als estudis observacionals amb medicaments ja classificats.*

Als estudis observacionals amb medicaments que hagin estat objecte d'una resolució de classificació per part de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris abans de l'entrada en vigor d'aquest Reial decret no els és aplicable aquest, i s'han de regir per la normativa vigent en el moment d'obtenir la resolució de classificació esmentada.

Disposició derogatòria única. *Derogació normativa.*

1. Queden derogades totes les normes del mateix rang o inferior en allò en què contradiguin el que disposa aquest Reial decret o s'hi oposin.

2. En particular, queden derogades expressament les disposicions següents:

a) Els articles 2.16, 2.18, i el capítol VI del Reial decret 577/2013, de 26 de juliol, pel qual es regula la farmacovigilància de medicaments d'ús humà.

b) L'Ordre SAS/3470/2009, de 16 de desembre, per la qual es publiquen les directrius sobre estudis postautorització de tipus observacional per a medicaments 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.*

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, queda modificat de la manera següent:

U. Se suprimeix el paràgraf f) de l'apartat 2 de l'article 17, es reordenen alfabèticament els paràgrafs restants, i s'afegeixen dos paràgrafs, k) i l), amb la redacció següent:

- «k) El Comitè de Productes Sanitaris.
- l) El Comitè Tècnic de l'Àrea de Certificació.»

Dos. S'afegeix un paràgraf c) a l'apartat 4 de l'article 18 amb el text següent:

«c) Un vocal nomenat pel Consell Rector de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, a proposta de la persona titular de la direcció de l'Agència, per un període de dos anys, en representació dels interessos dels pacients.»

Tres. S'afegeix un paràgraf d) a l'apartat 5 de l'article 19 amb el text següent:

«d) Un vocal nomenat pel Consell Rector de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, a proposta de la persona titular de la direcció de l'Agència, per un període de dos anys, en representació dels interessos dels pacients.»

Quatre. El paràgraf b) de l'apartat 4 de l'article 20 queda redactat de la manera següent:

«b) Dotze vocals nomenats pel Consell Rector, per un període de quatre anys, un en representació de les organitzacions de consumidors i usuaris i els altres onze entre experts de prestigi reconegut i dedicació a l'àmbit de les ciències i les tècniques relacionades amb el medicament veterinari, a proposta de:

- 1r Un per l'Associació Empresarial de la Indústria Farmacèutica Veterinària.
- 2n Un pel Consell General de Col·legis Oficials de Veterinaris.
- 3r Un pel Consell General de Col·legis Oficials de Farmacèutics.
- 4t Vuit pel Consell Rector de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, a proposta de la persona titular de la direcció de l'Agència, amb la conformitat prèvia de la persona titular de la Secretaria General d'Agricultura i Alimentació del Ministeri d'Agricultura, Pesca i Alimentació.»

Cinc. L'article 23 queda suprimit.

Sis. Els apartats 1, 2 i 3 de l'article 28 bis queden redactats de la manera següent:

«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 en qualitat d'autoritat competent.

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 es duguin a terme 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) Informar sobre qualsevol altra qüestió en matèria de productes sanitaris.

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

a) Quatre 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 que presideixi el Comitè Tècnic d'Inspecció.

b) Cinc vocals en representació de:

1r El Ministeri de Sanitat.

2n El Ministeri de Consum.

3r L'Institut de Salut Carlos III, a proposta del seu màxim òrgan de direcció.

4t L'Institut Nacional de Toxicologia i Ciències Forenses, a proposta del seu màxim òrgan de direcció.

5è El Consell Superior d'Investigacions Científiques, a proposta del seu màxim òrgan de direcció.

c) Quatre vocals de lliure designació, seleccionats entre professionals i experts amb coneixements àmpliament reconeguts en matèria de productes sanitaris, designats pel Consell Rector de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, a proposta de la persona titular de la direcció de l'Agència, per un període de quatre anys.

d) Un vocal nomenat pel Consell Rector de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, a proposta de la persona titular de la direcció de l'Agència, per un període de dos anys, en representació dels interessos dels pacients.»

En la designació de les vocalies s'ha d'atendre el principi de presència equilibrada entre dones i homes, excepte per raons fundades i objectives, degudament motivades.

Set. Es crea un nou article 28 ter amb el text següent:

«Article 28 ter. *Comitè Tècnic de l'Àrea de Certificació.*

1. El Comitè Tècnic de l'Àrea de Certificació és l'òrgan col·legiat per a l'assessorament tècnic, científic i clínic en matèria de seguretat, eficàcia i qualitat en els procediments d'avaluació de la conformitat de productes sanitaris i en la certificació dels sistemes de gestió de qualitat, i garanteix la imparcialitat i la transparència en les decisions adoptades.

2. Són funcions del Comitè Tècnic de l'Àrea de Certificació:

a) Assessorar l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris en els aspectes relacionats amb la seguretat, l'eficàcia clínica i la qualitat en els procediments d'avaluació de la conformitat de productes sanitaris i en la certificació dels sistemes de gestió de qualitat, així com en les àrees tècniques i tecnologies aplicables als productes sanitaris.

b) Vetllar pel respecte del principi d'imparcialitat i transparència en les actuacions de certificació de productes sanitaris i de sistemes de gestió de qualitat que es portin a terme.

c) Prestar assessorament tècnic als representants espanyols en els grups de treball i reunions en matèria de certificació de productes sanitaris que es duguin a terme a la Unió Europea i altres organismes internacionals.

d) A sol·licitud de la direcció de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, emetre informes en el context de procediments de certificació «CE» dels productes sanitaris o de certificació dels sistemes de gestió de qualitat.

e) Informar l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris sobre mètodes d'assaig, normes tècniques i estat de l'art de la tècnica en matèria de certificació de productes sanitaris o dels sistemes de gestió de qualitat.

f) Informar l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris sobre qualsevol altra qüestió en matèria de certificació de productes sanitaris o dels sistemes de gestió de qualitat.

3. El Comitè Tècnic de l'Àrea de Certificació està constituït pels vocals següents:

a) La persona titular de la direcció de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris o la persona en qui delegui.

b) La persona responsable de l'Àrea de Certificació de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

c) Un tècnic de l'Àrea de Certificació de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

d) Un tècnic de l'Àrea de Vigilància i Control del Mercat de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

e) Un representant nomenat per la Direcció General de Cartera Bàsica de Serveis del Sistema Nacional de Salut i Farmàcia del Ministeri de Sanitat.

f) Un representant nomenat per la Direcció General de Consum del Ministeri de Consum.

g) Un representant de la Sub-direcció General de Qualitat i Seguretat Industrial de la Direcció General d'Indústria i de la Petita i Mitjana Empresa del Ministeri d'Indústria, Comerç i Turisme.

h) Un representant de l'Agència d'Avaluació de Tecnologies Sanitàries de l'Institut de Salut Carlos III, a proposta del seu màxim òrgan de direcció.

i) Un representant del Consell General de Col·legis Oficials de Metges, a proposta del seu màxim òrgan de direcció.

j) Un representant del Consell General de Col·legis Oficials de Farmacèutics, a proposta del seu màxim òrgan de direcció.

k) Un representant del grup de treball de productes sanitaris de la Societat Espanyola de Farmàcia Hospitalària, a proposta del seu màxim òrgan de direcció.

l) Un representant de la Federació Espanyola d'Empreses de Tecnologia Sanitària, a proposta del seu màxim òrgan de direcció.

En la designació de les vocalies s'ha d'atendre el principi de presència equilibrada entre dones i homes, excepte per raons fundades i objectives, degudament motivades.

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. Hi actuen 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 substituïda, i com a secretari el tècnic de l'Àrea de Certificació de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. En cas de vacant, absència o malaltia, la presidència del Comitè li correspon a la persona responsable de l'Àrea de Certificació de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

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

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

7. Els informes emesos pel Comitè de l'Àrea de Certificació no tenen caràcter vinculant.»

Disposició final segona. *Modificació del 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.*

El 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, queda modificat de la manera següent:

U. Es modifiquen els paràgrafs h) i k) de l'apartat 1 de l'article 2, que queden redactats de la manera següent:

«h) "Estudi clínic": qualsevol 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 dels esmentats medicaments.

També tenen la consideració d'estudis clínics els estudis observacionals amb medicaments duts a terme amb algun dels propòsits que esmenta el paràgraf k).»

«k) "Estudi observacional amb medicaments": qualsevol recerca que impliqui la recollida de dades individuals relatives a la salut de persones, sempre que no compleixi qualsevol de les condicions requerides per ser considerada un assaig clínic que estableix el paràgraf i), i que es dugui a terme amb algun dels propòsits següents:

1r Determinar els efectes beneficiosos dels medicaments, així com els seus factors modificadors, inclosa la perspectiva dels pacients, i la seva relació amb els recursos utilitzats per assolir-los.

2n Identificar, caracteritzar o quantificar les reaccions adverses dels medicaments i altres riscos per a la seguretat dels pacients relacionats amb el seu ús, inclosos els possibles factors de risc o modificadors d'efecte, així com mesurar l'efectivitat de les mesures de gestió de riscos.

3r Obtenir informació sobre els patrons d'utilització dels medicaments en la població.

Els estudis observacionals amb medicaments han de tenir com a finalitat complementar la informació ja coneguda del medicament sense interferir en la pràctica clínica habitual.»

Dos. L'apartat 2 de l'article 12 queda redactat de la manera següent:

«2. Per dur a terme aquestes funcions en matèria d'estudis clínics amb medicaments han de tenir en compte el que estableixen el capítol V i la normativa específica sobre estudis observacionals amb medicaments.»

Tres. El segon paràgraf de l'apartat 1 de l'article 15 queda modificat de la manera següent:

«Entre els membres d'aquest comitè hi han de figurar metges, un dels quals ha de ser farmacòleg clínic, un farmacèutic d'hospital, un farmacèutic d'atenció primària i un diplomad o graduat en infermeria. En la designació d'aquests professionals s'ha d'atendre el principi de presència equilibrada entre dones i homes, excepte per raons fundades i objectives, degudament motivades.»

Quatre. Se suprimeix el paràgraf c) de l'apartat 2 de l'article 47 i es modifica el paràgraf b), que queda redactat de la manera següent:

«b) Els estudis observacionals amb medicaments que s'iniciïn a Espanya, d'acord amb la seva normativa específica vigent.»

Cinc. L'apartat 6 de l'article 48 queda modificat de la manera següent:

«6. Per a la inscripció en el REec d'estudis observacionals amb medicaments, el promotor hi ha d'incloure les dades de l'estudi, d'acord amb els terminis i els procediments que detalla la normativa vigent per a aquest tipus d'estudis.»

Disposició final tercera. *Adaptació normativa.*

En el termini d'un any a partir de l'entrada en vigor d'aquest Reial decret, s'han d'adequar a aquest les normes reguladores autonòmiques que siguin incompatibles amb el que preveu.

Disposició final quarta. *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 cinquena. *Facultats de desplegament i execució.*

S'habilita el ministre de Sanitat per dictar les disposicions necessàries per desplegar aquest Reial decret, així com per actualitzar-ne els annexos. Així mateix, es faculta la direcció de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris per dictar les instruccions a què es refereixen els articles 3.1, 6.2 i 17.3.

Disposició final sisena. *Entrada en vigor.*

Aquest Reial decret entra en vigor el 2 de gener de 2021.

Madrid, 3 de novembre de 2020.

FELIPE R.

La vicepresidenta primera del Govern i ministra de la Presidència, Relacions amb les Corts i Memòria Democràtica,

CARMEN CALVO POYATO

ANNEX I

Estructura recomanada i contingut del protocol

1. Títol de l'estudi.
2. Promotor de l'estudi: nom, adreça i dades de contacte.
3. Responsables de l'estudi: noms, títols, graus, especialitat, lloc de treball i adreces de tots els responsables, inclòs l'investigador coordinador, amb una llista de totes les entitats col·laboradores primàries i altres ubicacions pertinents de l'estudi.
4. Resum: resum del protocol de l'estudi, que ha de tenir les parts següents:
 - a) Títol i subtítols, amb la versió i la data del protocol, nom i cognom de l'autor principal i organisme per al qual treballa.
 - b) Justificació i context.
 - c) Hipòtesi i objectius de la recerca.
 - d) Disseny de l'estudi.

- e) Població.
 - f) Variables.
 - g) Fonts de les dades.
 - h) Mida de l'estudi.
 - i) Anàlisi de les dades.
 - j) Etapes i calendari.
5. Modificacions i actualitzacions: qualsevol modificació substancial del protocol de l'estudi després de l'inici de la recollida de les dades, amb la seva justificació, la data i la indicació de la secció del protocol que s'ha vist afectada.
6. Etapes: quadre amb el calendari previst, almenys, per a les etapes següents:
- a) Inici de la recollida de dades.
 - b) Final de la recollida de dades.
 - c) Informes de situació de l'estudi, si és procedent.
 - d) Informes intermedis dels resultats de l'estudi, si és procedent.
 - e) Informe final dels resultats de l'estudi.
7. Justificació i context.
8. Hipòtesi i objectius de la recerca: objectius primaris i secundaris.
9. Mètodes de recerca (descripció dels mètodes de recerca):
- a) Disseny de l'estudi: elements clau del disseny de l'estudi i justificació d'aquesta opció. A més, quan es tracti d'un estudi observacional amb medicaments de seguiment prospectiu, el protocol ha d'expressar explícitament els procediments que s'utilitzaran per garantir que la realització de l'estudi no modifica els hàbits de prescripció per part del metge o de dispensació per part del farmacèutic.
 - b) Entorn: població de l'estudi (persones, lloc, període) i criteris de selecció, amb justificació dels criteris d'inclusió i exclusió. Si es mostreja una població font, descripció d'aquesta i dels mètodes de mostreig.
 - c) Variables: d'exposició, d'efecte o resultat (primari i secundaris), i altres variables.
 - d) Fonts de dades: estratègies i fonts de dades per determinar les exposicions, els efectes i totes les altres variables pertinents per als objectius de l'estudi. Si l'estudi utilitza fonts de dades secundàries existents, com ara arxius electrònics de salut, o registres de pacients, s'ha d'indicar qualsevol informació pertinent sobre la validesa del registre i la codificació de les dades.
 - e) Mida mostral: mida mostral prevista, precisió volguda per a les estimacions i càlcul de la mida mostral mínima de l'estudi que permetin assolir els objectius de l'estudi amb una potència estadística preestablerta.
 - f) Gestió de les dades.
 - g) Anàlisi de les dades.
 - h) Control de qualitat.
 - i) Limitacions dels mètodes de recerca.
10. Protecció de les persones sotmeses a l'estudi: salvaguardes que permetin complir els requisits nacionals i de la Unió Europea per garantir el benestar i els drets dels subjectes participants en estudis observacionals amb medicaments:
- a) Avaluació benefici-risc per als subjectes de la recerca, si s'escau.
 - b) Consideracions sobre la informació als subjectes i el consentiment informat.
 - c) Confidencialitat de les dades: les condicions d'accés i tractament de dades de caràcter personal, inclosa, en el cas de transmissió de les dades personals de pacients espanyols a un tercer Estat, l'acreditació del compliment de la normativa europea sobre protecció de dades de caràcter personal. Quan es tracti d'una recerca amb dades anònimes o que s'han sotmès a un tractament de pseudonimització s'ha d'establir al protocol de l'estudi el procediment previst per fer-ho.

d) Interferència amb els hàbits de prescripció del metge: quan es tracti d'un estudi observacional amb medicaments de seguiment prospectiu, el protocol ha d'expressar específicament els procediments que s'utilitzaran per garantir que la realització de l'estudi no modifica els hàbits de prescripció per part del metge o de dispensació per part del farmacèutic.

11. Gestió i notificació de reaccions adverses i altres esdeveniments rellevants que apareguin durant l'estudi: el protocol ha d'incloure l'especificació dels casos de sospites de reaccions adverses als medicaments objecte de l'estudi que, si s'escau, ha de registrar sistemàticament el professional sanitari i, per tant, s'han de transmetre al promotor. Així mateix, ha de recordar la importància de comunicar la resta de sospites de reaccions adverses que detecti el professional en relació amb qualsevol medicament en el transcurs de l'estudi, i de les vies perquè efectuï la seva comunicació al Sistema espanyol de farmacovigilància.

12. Pla de treball (tasques, fites i cronologia de l'estudi).

13. Plans de difusió i comunicació dels resultats de l'estudi.

14. Referències.

ANNEX II

Documentació que ha d'acompanyar la sol·licitud d'avaluació al CEIm d'un estudi observacional

a) Protocol complet, adaptat en la mesura del possible a l'estructura i el contingut que detalla l'annex I d'aquest Reial decret. Es pot acceptar en anglès, amb un resum en la llengua oficial de l'Estat. S'ha d'indicar la seva versió i data.

b) Full d'informació per als subjectes participants i formulari de consentiment informat, o justificació de la seva exempció. S'ha d'indicar la seva versió i data.

c) Llista d'investigadors de cada un dels centres sanitaris en què es proposa dur a terme l'estudi i nombre de subjectes participants que es pretenen incloure a cada comunitat autònoma. Si es preveu dur a terme l'estudi en altres països, llista dels països.

d) Fonts de finançament de l'estudi i compensacions previstes per als subjectes participants i els investigadors, si s'escau. En cas que es tracti d'una recerca clínica sense ànim comercial, el promotor ha de presentar una declaració responsable signada pel promotor i per l'investigador coordinador del fet que l'estudi compleix totes les condicions a què es refereix el paràgraf e) de l'article 2.2 del Reial decret 1090/2015, de 4 de desembre.

e) Formulari de recollida de dades.

f) En cas que la sol·licitud no la presenti el promotor, aquesta ha d'incloure un document que indiqui les tasques delegades pel promotor a la persona o empresa que actua en nom seu.

g) Si s'escau, documentació de l'aprovació del protocol per part de l'òrgan corresponent, en el cas d'un estudi imposat al titular d'una autorització de comercialització d'un medicament per l'autoritat nacional competent o la Comissió Europea.