

Borrador de Real Decreto por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos.

La investigación clínica con medicamentos es la base de la generación de conocimiento que permite, en última instancia, mejorar la práctica clínica en el beneficio de los pacientes. La investigación clínica con medicamentos incluye los ensayos clínicos y los estudios observacionales, ambos definidos en el Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.

Los estudios observacionales con medicamentos son un instrumento esencial para obtener datos sobre las condiciones de uso, la efectividad y la seguridad de los medicamentos en las condiciones reales de la asistencia sanitaria, lo que permite complementar la información sobre los medicamentos y ayudar a establecer unas condiciones de autorización en las que los beneficios superen los riesgos.

Como el resto de las investigaciones clínicas, los estudios observacionales con medicamentos deben desarrollarse en un entorno que garantice la protección de los derechos de las personas que participan en ella, incluyendo la protección de sus datos personales.

Estos estudios, dado su carácter observacional, deben realizarse respetando las condiciones reales de práctica clínica y están sujetos desde el año 2007 a una regulación específica, diferente a la de los ensayos clínicos, dirigida a evitar estudios que promocionen indebidamente el uso del medicamento y a armonizar entre las Administraciones públicas sanitarias los criterios para su regulación.

La experiencia adquirida a lo largo de estos años ha puesto en evidencia la complejidad del procedimiento y una carga burocrática que hoy día se estima desproporcionada para este tipo de estudios, así como una coordinación aún insuficiente entre los agentes implicados en su regulación. Además, se ha constatado la dificultad de los investigadores para interpretar la terminología de la clasificación de los estudios, requisito establecido por la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano, al utilizar una nomenclatura más cercana al procedimiento administrativo que a la realidad del ámbito de investigación.

En los últimos años se han publicado varias normas que tienen un impacto claro sobre los requisitos y procedimientos establecidos para la realización de estudios observacionales, y que permiten orientar el sentido de una nueva normativa que recoja estos cambios, simplificando a su vez los procedimientos vigentes hasta la fecha.

En el ámbito europeo, la Directiva 2010/84/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, que modifica, en lo que respecta a la

farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano y el Reglamento (CE) N° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos, establecieron una serie de requisitos para los estudios iniciados, gestionados o financiados por los titulares de la autorización de comercialización. Con el objetivo de facilitar el desarrollo de estas obligaciones, la Agencia Europea de Medicamentos, en coordinación con los países de la Unión Europea, ha elaborado unas directrices sobre buenas prácticas de farmacovigilancia, una de ellas concierne a los estudios observacionales.

En el ámbito estatal, el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, traspuso la citada Directiva 2010/84/CE previendo la tramitación por vía telemática mediante un punto único de acceso y esbozando la implantación de un sistema que facilitara la armonización de las decisiones de las Administraciones intervinientes, además de instaurar formalmente el dictamen único de los Comités de Ética de la Investigación.

Más recientemente, el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos, clarifica las definiciones aplicables para hacerlas consistentes con las establecidas en el Reglamento (UE) n° 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, introduciendo el término de estudio observacional. Introduce además aspectos como la investigación con medicamentos sin ánimo comercial y la obligatoriedad de registrar los estudios clínicos con medicamentos en una base de datos disponible al público, para garantizar que los resultados sean de calidad y útiles y se desarrollen en un contexto de máxima transparencia.

Los estudios observacionales no están sujetos a la intervención administrativa que aplica a los ensayos clínicos. No obstante, los estudios observacionales que son de seguimiento prospectivo pueden promover la prescripción de los medicamentos y alterar la práctica clínica habitual en los centros sanitarios participantes. En estos casos, por tanto, es necesaria una intervención de las Administraciones públicas sanitarias para asegurar que el diseño es el adecuado para responder a los objetivos planteados en el estudio y garantizar la esencia de su carácter observacional. Por ello, este tipo de estudios observacionales requieren, además del Dictamen de un Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm), ser evaluados y supervisados por las Administraciones públicas sanitarias.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios tiene entre sus funciones coordinar la evaluación de los estudios observacionales con medicamentos, atendiendo a lo establecido en el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de

Medicamentos y Productos Sanitarios” y se aprueba su Estatuto, que contempla además proporcionar asesoría científica y técnica, en todos los campos que le son propios.

Con el objetivo de coordinar las acciones en este ámbito, se creó el Comité de Coordinación de Estudios Posautorización (CEPA), integrado por representantes de las comunidades autónomas y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios a través de la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre. Dicho Comité se consolida en el ya referido Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre.

El presente real decreto introduce formalmente la evaluación coordinada de los protocolos de los estudios de seguimiento prospectivo, imprescindible para garantizar la puesta en marcha de un único protocolo cuando en el estudio intervienen centros sanitarios de diferentes comunidades autónomas. Para ello, deben actualizarse la denominación y las funciones del referido CEPA.

En cuanto a la simplificación de procedimientos, se elimina el requisito de clasificación previa de los protocolos de los estudios y la referida evaluación coordinada de protocolos se realizará íntegramente mediante la herramienta telemática prevista, eliminando cargas administrativas y facilitando la necesaria coordinación con los CEIm. Contribuirá igualmente a la incorporación de la información sobre dichos estudios al registro público de estudios clínicos.

El presente real decreto persigue, además, adaptar la realización en España de los estudios observacionales con medicamentos a la normativa y guías europeas actualmente vigentes, estableciendo una supervisión proporcionada a las características de los mismos.

Esta orden se ajusta a los principios de buena regulación a los que se refiere el artículo 129 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas, en particular a los principios de necesidad, eficacia, proporcionalidad, seguridad jurídica, transparencia y eficiencia. Y así, esta orden persigue un interés general al regular un aspecto importante de la investigación clínica con medicamentos. Además, supone la regulación imprescindible para atender la citada situación, pues no existen otras medidas menos restrictivas de derechos para ello, y no conlleva un incremento de las cargas administrativas. Asimismo, durante su procedimiento de elaboración se ha favorecido la participación activa de los potenciales destinatarios de la norma a través del trámite de audiencia e información pública.

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 149.1.16.^a de la Constitución, este real decreto se dicta de acuerdo con la competencia exclusiva que ostenta el Estado en materia de legislación sobre productos farmacéuticos, garantizando en lo que concierne al tratamiento de los datos personales, el respeto a la Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y su normativa de desarrollo.

De acuerdo con lo dispuesto en la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud, el presente real decreto ha sido objeto de informe previo por parte del Comité consultivo y del Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Además, la Agencia Española de Protección de Datos ha emitido su informe preceptivo, en virtud de lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre y en su Estatuto, aprobado por el Real decreto 428/1993, de 26 de marzo.

En el proceso de elaboración de esta norma se ha consultado, entre otros, a las comunidades autónomas, a las ciudades de Ceuta y Melilla y a los sectores afectados.

En su virtud, a propuesta de la Ministra de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, con la aprobación previa del Ministro de Hacienda y Función Pública, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros, en su reunión del día XX de XXXX de XXXX

DISPONGO

CAPÍTULO I

Disposiciones generales

Artículo 1. *Objeto y ámbito de aplicación.*

1. Este real decreto tiene por objeto:

a) Establecer las condiciones generales para la realización y seguimiento de los estudios observacionales con medicamentos.

b) Establecer el procedimiento para la evaluación metodológica y ética de los estudios observacionales con medicamentos de seguimiento prospectivo.

c) Favorecer la difusión de los resultados de los estudios observacionales con medicamentos que se realicen en España.

2. Este real decreto será de aplicación a todos los estudios observacionales con medicamentos de uso humano definidos en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos, y que se realicen en España, con la excepción de los realizados en centros penitenciarios que se registrarán por su propia normativa.

3. En todo caso, a efectos de la aplicación de este real decreto, se entiende por estudio observacional con medicamentos toda investigación relativa a personas que tenga carácter observacional y que se realice con el propósito de:

a) Determinar los efectos beneficiosos de los medicamentos, así como sus factores modificadores, incluyendo la perspectiva de los pacientes, y su relación con los recursos empleados para alcanzarlos.

b) Identificar, caracterizar o cuantificar las reacciones adversas de los medicamentos y otros riesgos para la seguridad de los pacientes relacionados con su uso, incluyendo los posibles factores de riesgo o modificadores de efecto, así como medir la efectividad de las medidas de gestión de riesgos.

c) Obtener información relativa a pacientes individuales sobre los patrones de utilización de los medicamentos en la población.

Artículo 2. *Definiciones.*

1. A los efectos de lo dispuesto en este real decreto se entiende por:

a) «Estudio observacional con medicamentos de seguimiento prospectivo»: Todo aquel estudio observacional con medicamentos en el que los sujetos son seguidos durante un periodo de tiempo hasta que acontece la variable de resultado, y ésta todavía no se ha producido en el momento del inicio del estudio.

b) «Inicio del estudio»: Fecha en la que se incluye el primer paciente en el estudio o, en estudios con fuentes de información secundarias, la fecha en la que se inicia la extracción de información.

c) «Fin del estudio»: Fecha en la que se encuentra completamente disponible el conjunto mínimo de datos requerido para llevar a cabo el análisis estadístico que aportará los resultados relativos al objetivo primario del estudio.

d) «Modificación sustancial del protocolo»: Todo cambio de cualquier aspecto del estudio observacional que pueda tener repercusiones importantes en la seguridad, bienestar físico o mental de los sujetos participantes, o que pueda afectar a los datos obtenidos en el estudio y a su interpretación.

e) «Datos personales»: Toda información sobre una persona física identificada o identificable.

f) «Seudonimización»: El tratamiento de datos personales de manera tal que ya no puedan atribuirse a un interesado sin utilizar información adicional, siempre que dicha información adicional figure por separado y esté sujeta a medidas técnicas y organizativas destinadas a garantizar que los datos personales no se atribuyan a una persona física identificada o identificable.

h) «Fuente de información»: Origen de los datos que se utilizan para la realización del estudio. Se considerará primaria cuando la información se obtenga directamente del sujeto participante o profesional sanitario por motivo del estudio. Se considerará secundaria cuando la información provenga de datos ya existentes, como por ejemplo la historia clínica.

j) «Protocolo»: Documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un estudio observacional con medicamentos. El término «protocolo» comprende las sucesivas versiones de los protocolos y sus modificaciones. Deberá incluir en la medida de lo posible la estructura y el contenido que se detalla en el anexo I de este real decreto.

k) «Programa de apoyo a pacientes»: Sistema organizado en el que un titular de autorización de comercialización recibe y registra información relativa a pacientes individuales sobre la utilización de sus medicamentos.

2. Se aplicarán además las definiciones contenidas en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos en su artículo 2, apartados:

- 1.a) «Medicamento de uso humano»
- 1.c) «Reacción adversa»
- 1.d) «Reacción adversa grave»
- 1.h) «Estudio clínico»
- 1.i) «Ensayo clínico»
- 1.k) «Estudio observacional»
- 1.m) «Práctica clínica habitual»
- 1.s) «Promotor»
- 1.t) «Investigador»
- 1.u) «Investigador principal»
- 1.w) «Consentimiento informado»
- 2.b) «Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (en adelante, CEIm)»
- 2.f) «Investigador coordinador»
- 2.i) «Monitor»
- 2.l) «Registro español de estudios clínicos» (en adelante, REec)
- 2.e) «Investigación clínica sin ánimo comercial»

3. Por su parte, también se aplicarán las definiciones contenidas en el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, en su artículo 2, apartados:

- 2.17. «Estudio posautorización de seguridad»;
- 2.21. «Plan de gestión de riesgos»

CAPÍTULO II

Condiciones generales para la realización de los estudios observacionales con medicamentos

Artículo 3. *Carácter observacional del estudio.*

1. Se consideran estudios observacionales con medicamentos aquellos estudios en los que se dan todas las siguientes circunstancias:

a) La asignación al sujeto participante a una estrategia terapéutica determinada no se decide de antemano, o bien forma parte de la práctica clínica habitual.

b) La decisión de prescribir los medicamentos objeto del estudio es independiente de la decisión de incluir al sujeto en el estudio.

c) No se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos participantes que van más allá de la práctica clínica habitual.

En caso de no cumplirse todas las circunstancias arriba señaladas, el estudio se considerará un ensayo clínico y se regirá por lo dispuesto en la normativa propia de los ensayos clínicos.

2. Los estudios observacionales con medicamentos deberán tener como finalidad complementar la información ya conocida del medicamento sin interferir con la práctica clínica habitual.

3. Los estudios observacionales no deberán llevarse a cabo si el mero hecho de efectuarlos fomenta la utilización de un medicamento, quedando prohibida la planificación, realización o financiación de estudios con la finalidad de promover la prescripción de los medicamentos.

A este respecto, los Programas de apoyo a pacientes sólo podrán llevarse a cabo en España en el contexto de un protocolo que contemple como objetivos alguno de los descritos en el apartado 3 del artículo 1 y, por tanto, en las condiciones establecidas en este real decreto.

4. Cuando se trate de un estudio observacional con medicamentos de seguimiento prospectivo, el protocolo deberá expresar explícitamente, tal como se especifica en el anexo I, los procedimientos que se emplearán para garantizar que la realización del estudio no modifica los hábitos de prescripción por el médico o de dispensación por el farmacéutico. La prescripción y dispensación del medicamento deberán seguir los cauces habituales.

Artículo 4. *Requisitos previos al inicio de los estudios observacionales con medicamentos.*

Previo al inicio, todos los estudios observacionales con medicamentos requerirán:

a) El dictamen favorable de un CEIm acreditado en España, de acuerdo con lo estipulado en el artículo 13 del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre. Dicho dictamen será único y, por tanto, reconocido en todo el territorio nacional.

b) El cumplimiento de los requisitos que hubieran establecido los responsables de los centros en los cuales se obtendrán los datos necesarios para su realización.

c) Para la realización de los estudios observacionales con medicamentos que sean de seguimiento prospectivo, serán de aplicación los requisitos que se detallan en el capítulo III de este real decreto.

No se aplicará lo dispuesto en la letra c) a aquellos estudios de seguimiento prospectivo cuyo promotor sea la unidad responsable del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad a la que hace referencia el apartado 1 del artículo 92 del Texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios relativo al procedimiento para la financiación pública de medicamentos.

Artículo 5. *Garantías de protección de los participantes y aspectos éticos.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en colaboración con el Comité de Evaluación de Estudios Observacionales, establecerá los mecanismos y procedimientos de colaboración e intercambio de información con los CEIm en materia de estudios observacionales con medicamentos.

2. Los estudios observacionales con medicamentos que requieran entrevistar al sujeto o aquellos que utilicen alguna fuente de información que incluya datos personales, requerirán el consentimiento informado de los sujetos participantes, siguiendo las disposiciones aplicables de la normativa vigente, incluyendo, en su caso, las relativas al manejo de muestras biológicas. Los CEIm podrán eximir al promotor de solicitar consentimiento informado de acuerdo con la normativa vigente.

3. El promotor y los investigadores del estudio deben garantizar la confidencialidad de los datos de los sujetos participantes y velar por el cumplimiento con lo establecido en la normativa vigente sobre protección de datos personales. Las condiciones de acceso, en su caso, a datos personales deberán detallarse en el protocolo.

4. Cuando se trate de una investigación con datos anónimos o que se han sometido a un tratamiento de seudonimización, se explicará en el protocolo el procedimiento para conseguir dicha anonimización o pseudonimización.

Artículo 6. *Garantías de transparencia e información.*

1. De acuerdo con los artículos 47 y 48 del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, el Registro Español de estudios clínicos (REec) incluirá información de los estudios observacionales con medicamentos que se lleven a cabo en España.

2. El REec incluirá información sobre estudios observacionales que se inicien en España, teniendo carácter obligatorio para los estudios con medicamentos de seguimiento prospectivo y para los estudios cuya realización ha sido impuesta al titular de autorización de comercialización por los Estados miembros o la Comisión europea, teniendo carácter voluntario para el resto de los estudios.

3. El promotor será el responsable de la calidad, exactitud y actualización de la información del estudio que se incluya en el REec, de acuerdo con lo estipulado en el Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre.

Artículo 7. *Instrucciones para la realización de estudios observacionales con medicamentos.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en colaboración con el Comité de Evaluación de Estudios Observacionales, elaborará unas instrucciones para la realización de estudios observacionales con medicamentos y el contenido que debe de incluirse en el REec, que serán

publicadas en la página web de la Agencia. Se consultará a los CEIm para la elaboración de los aspectos que sean de su competencia.

2. Independientemente del resto de requisitos que les sean aplicables, los promotores de los estudios posautorización de seguridad iniciados, gestionados o financiados total o parcialmente por los titulares de la autorización de comercialización de medicamentos deberán cumplir además con lo establecido en las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia europeas y nacionales.

3. Los protocolos deberán ajustarse, en la medida de lo posible, a la estructura descrita en el anexo I.

Artículo 8. *Aspectos económicos.*

1. Los estudios observacionales con medicamentos, por su propia naturaleza, están exentos de la obligatoriedad de concertar un seguro u otra garantía financiera específica.

2. La remuneración de los profesionales sanitarios que participen en los estudios se limitará a una compensación por el tiempo invertido y los gastos ocasionados, sin perjuicio de la normativa aplicable a las retribuciones que perciben los empleados públicos, así como las normas internas de las entidades empleadoras de los investigadores relativas a esta cuestión.

3. El promotor deberá describir las fuentes de financiación del estudio así como la remuneración que en su caso reciban los profesionales sanitarios que participen.

4. En las publicaciones que deriven de la realización de los estudios observacionales con medicamentos se harán constar las fuentes de financiación del estudio.

5. Los estudios que se correspondan con la definición de «investigación clínica sin ánimo comercial» se beneficiarán de las exenciones de cualquier pago de tasas, de conformidad con el apartado 3 del artículo 33 del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre.

Artículo 9. *Responsables del estudio.*

1. En todos los estudios deben identificarse las figuras del promotor y el investigador principal o investigador coordinador como responsables últimos de la investigación. Puede actuar como promotor uno de los investigadores del estudio.

2. Los promotores de un estudio observacional con medicamentos asumirán las siguientes obligaciones:

a) Firmar con el investigador coordinador o principal el protocolo y cualquier modificación del mismo.

b) Suministrar a los investigadores el protocolo del estudio.

c) Realizar las solicitudes necesarias para cumplir con los requisitos previos al inicio del estudio, de acuerdo con los procedimientos aplicables.

d) Presentar los informes de situación e informe final, en los plazos y supuestos establecidos, y comunicar, en su caso, la interrupción del estudio y las razones de la misma, de acuerdo con la normativa europea y nacional aplicable

e) Asegurar la fiabilidad de los datos aplicando los controles de calidad necesarios.

f) Comunicar las sospechas de reacciones adversas que surjan a lo largo del estudio a las autoridades sanitarias de acuerdo con lo establecido en este real decreto.

g) Identificar las fuentes de financiación del estudio y asegurar que se dispone de la financiación necesaria para llevarlo a cabo.

h) Firmar, en su caso, el contrato con la entidad competente.

i) Hacer públicos los resultados del estudio, a ser posible, a través de una publicación científica.

j) Cumplir con las obligaciones respecto a la incorporación del estudio y actualización de la información en el REec.

k) Respetar la confidencialidad de los datos de los sujetos participantes.

l) Conservar el contenido del archivo maestro del estudio de acuerdo con la normativa aplicable.

3. Son responsabilidades del investigador las siguientes:

a) Firmar un compromiso en el que se reconozca como investigador del estudio y afirme que conoce el protocolo, así como la normativa vigente, asumiendo las obligaciones que le corresponden.

b) Proporcionar la información y obtener el consentimiento de los sujetos participantes, de acuerdo con lo previsto en el protocolo.

c) Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta garantizando su veracidad y respondiendo de su actualización y calidad en las auditorías oportunas.

d) Comunicar a las autoridades sanitarias las sospechas de reacciones adversas que surjan a lo largo del estudio de acuerdo con lo establecido en este real decreto.

e) Respetar la confidencialidad de los datos de los sujetos participantes.

f) Facilitar las auditorías del promotor y las inspecciones de las autoridades sanitarias.

g) Responder sobre los objetivos, metodología básica y significado de los resultados del estudio ante la comunidad científica y profesional.

4. Son obligaciones específicas del investigador coordinador, y del investigador principal en estudios que se realizan en un único centro, las siguientes:

a) Firmar el protocolo y cualquier modificación del mismo junto con el promotor.

b) Co-responsabilizarse con el promotor de la elaboración de los informes de situación e informes finales.

c) Contribuir a difundir los resultados del estudio, en colaboración con el promotor.

5. Las funciones de otras personas que, no siendo investigadores del estudio, colaboran en la ejecución del mismo, deberán quedar reflejadas en el protocolo.

CAPÍTULO III

De los estudios observacionales con medicamentos de seguimiento prospectivo

Artículo 10. Requisitos previos al inicio de un estudio observacional con medicamentos de seguimiento prospectivo.

1. Los protocolos de los estudios observacionales con medicamentos de seguimiento prospectivo requerirán previamente a su inicio:

a) El dictamen favorable de un CEIm acreditado en España, de acuerdo con lo estipulado en el artículo 13 del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre. Dicho dictamen será único y, por tanto, reconocido en todo el territorio nacional.

b) El informe favorable del Comité de Evaluación de Estudios Observacionales.

c) La aprobación de la realización del estudio en las comunidades autónomas.

2. Los estudios cuya realización ha sido impuesta al titular de autorización de comercialización por los Estados miembros o la Comisión europea, estarán exentos de obtener el informe favorable al que hace referencia la letra b) del apartado anterior.

Artículo 11. Punto de acceso único y herramienta de gestión de los estudios observacionales con medicamentos de seguimiento prospectivo.

1. Con el fin de facilitar el cumplimiento por los promotores de los requisitos establecidos para los estudios observacionales con medicamentos de seguimiento prospectivo establecidos en este real decreto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios pondrá a disposición de todos los agentes implicados una herramienta telemática.

2. Esta herramienta servirá como punto de acceso único durante la evaluación del protocolo y facilitará las comunicaciones del promotor sobre el inicio del estudio, su ejecución, las modificaciones del protocolo y la información de seguimiento y resultados, transfiriéndose al REec los datos que correspondan.

3. Esta herramienta facilitará igualmente la gestión de la evaluación y supervisión de los estudios por el CEIm y el Comité de Evaluación de Estudios Observacionales.

Artículo 12. *Aspectos de un protocolo de estudio observacional con medicamentos de seguimiento prospectivo que requieren evaluación.*

1. Justificación y pertinencia del estudio.
2. Las características del diseño del estudio y, en particular, la verificación de su carácter observacional de acuerdo con el artículo 3 de este real decreto y el resto de la normativa vigente.
3. La fiabilidad y solidez de los datos que pueden obtenerse con la metodología elegida y las fuentes de información seleccionadas.
4. La protección de los sujetos participantes y los aspectos éticos a los que se refiere el artículo 5 de este real decreto, teniendo en cuenta en particular:
 - a) los derechos y garantías de los sujetos participantes en el estudio;
 - b) la necesidad, modalidad y contenido del consentimiento informado de los sujetos;
 - c) la idoneidad de las compensaciones que puedan establecerse para los investigadores y, en su caso, para los sujetos participantes;
 - d) el cumplimiento de la normativa vigente sobre protección de datos personales; y
 - e) previsiones en relación con el manejo de las muestras biológicas de los sujetos participantes obtenidas, en su caso, con motivo del estudio.

Artículo 13. *Solicitud de evaluación.*

1. El promotor de un estudio observacional con medicamentos de seguimiento prospectivo deberá presentar una solicitud a través de la herramienta referida en el artículo 11 a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, acompañada de toda la documentación pertinente, a fin de obtener el dictamen del CEIm y el informe de evaluación del Comité de Evaluación de Estudios Observacionales.
2. La información que deberá presentar el promotor incluirá lo siguiente:
 - a) Protocolo completo, adaptado en la medida de lo posible a la estructura y contenido que se detalla en el anexo I de este real decreto. Podrá ser aceptado en inglés, con un resumen en la lengua oficial del Estado.
 - b) Hoja de información para los sujetos participantes y formulario de consentimiento informado, o justificación de su exención.
 - c) Listado de investigadores de cada uno de los centros sanitarios en los que se propone realizar el estudio, y número de sujetos participantes que se pretenden incluir en cada comunidad autónoma.
 - d) Si el estudio se prevé realizar en otros países.
 - e) Fuentes de financiación del estudio y compensaciones previstas para los sujetos participantes e investigadores, en su caso. En caso de tratarse de una investigación sin ánimo comercial, el promotor deberá presentar una declaración responsable firmada por el promotor y por el investigador coordinador de que el estudio cumple con todas las condiciones referidas en la letra e) del apartado 2 del artículo 2 del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre.

f) En caso de que la solicitud no la presente el promotor, ésta deberá incluir un documento que indique las tareas delegadas por el promotor a la persona o empresa que actúa en su nombre.

g) La confirmación explícita de que el estudio cumple todas las condiciones para ser un estudio observacional de acuerdo con lo dispuesto en el apartado 1 del artículo 3.

h) CEIm propuesto para la evaluación del estudio.

i) En su caso, documentación de que se trata de:

1.º un estudio cuya realización ha sido impuesta al titular de autorización de comercialización por los Estados miembros o la Comisión europea, o

2.º un estudio posautorización de seguridad que, aun no constituyendo una condición u obligación de la autorización, ha sido requerido en el plan de gestión de riesgos del medicamento.

3. Una vez verificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios que la documentación que acompaña a la solicitud está completa, la Agencia hará accesible al CEIm propuesto y a los miembros del Comité de Evaluación de Estudios Observacionales la siguiente información:

a) La documentación enviada por el promotor.

b) Cualquier otra información de la que disponga la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y que sea relevante para la evaluación.

4. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios establecerá el calendario de evaluación una vez que el CEIm propuesto por el promotor haya aceptado realizar la evaluación y haya sido designado el ponente del Comité de Evaluación de Estudios Observacionales, y lo hará accesible al promotor.

Artículo 14. *Evaluación y emisión del dictamen por el CEIm.*

1. El CEIm evaluará la documentación correspondiente, y emitirá un dictamen en el plazo de treinta días naturales desde la fecha en que hubiera aceptado realizar la evaluación, y en el que habrá tenido en cuenta los aspectos del estudio a los que hace referencia el apartado 4 del artículo 12.

2. El CEIm podrá solicitar aclaraciones al promotor del estudio, en cuyo caso se interrumpirá el plazo de emisión del dictamen hasta su efectivo cumplimiento por el promotor o, en su defecto, hasta el transcurso del plazo concedido. En este caso, también se interrumpirá el plazo para la emisión del informe de evaluación del Comité de Evaluación de Estudios Observacionales al que hace referencia el apartado 2 del artículo 15.

3. De no obtenerse respuesta en el plazo indicado, el CEIm emitirá un dictamen desfavorable a la realización del estudio.

Artículo 15. *Evaluación y emisión de informe de evaluación por el Comité de Evaluación de Estudios Observacionales.*

1. La evaluación coordinada del protocolo del estudio por las Administraciones públicas sanitarias se llevará a cabo a través del Comité de Evaluación de Estudios Observacionales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, excepto los estudios cuya realización ha sido impuesta al titular de autorización de comercialización por los Estados miembros o la Comisión europea, cuya evaluación corresponde al órgano que impuso su realización, de acuerdo con los procedimientos establecidos en cada caso.

2. Para llevar a cabo la evaluación, el Comité de Evaluación de Estudios Observacionales designará entre sus miembros a un ponente para cada estudio, de acuerdo con los procedimientos que se establezcan.

3. Dicho Comité evaluará la documentación correspondiente, y emitirá informe de evaluación en el plazo de cuarenta días naturales desde la fecha en que hubiera sido designado el ponente, de acuerdo con el punto anterior, sobre los aspectos del estudio a los que hacen referencia los apartados 1 a 3 del artículo 12.

4. El Comité de Evaluación de Estudios Observacionales podrá solicitar al promotor del estudio aclaraciones sobre cualquier aspecto de la evaluación, en cuyo caso se interrumpirá el plazo de emisión del informe de evaluación hasta su efectivo cumplimiento por el promotor o, en su defecto, hasta el transcurso del plazo concedido.

5. De no obtenerse respuesta en el plazo indicado, el Comité de Evaluación de Estudios Observacionales emitirá un informe desfavorable a la realización del estudio.

Artículo 16. Aprobación de la realización del estudio en las comunidades autónomas.

1. El promotor deberá solicitar y obtener la autorización expresa de los centros sanitarios donde esté prevista la realización del estudio, una vez se produzcan el dictamen favorable del CEIm y el preceptivo informe de evaluación favorable del Comité de Evaluación de Estudios Observacionales.

2. La aprobación de realización del estudio será otorgada por la Administración sanitaria de la comunidad autónoma en el ámbito de sus competencias, que deberá indicar en todo caso los centros sanitarios concernidos. Dicha aprobación podrá delegarse en los responsables de los centros sanitarios donde se prevea realizar el estudio, de acuerdo con los procedimientos que se establezcan.

3. En caso de denegación, ésta deberá estar justificada por criterios de factibilidad o pertinencia de su realización en el ámbito de todo el servicio de salud de la comunidad autónoma o en centros sanitarios concretos.

4. En el caso de que el promotor proponga la inclusión de nuevos centros sanitarios no previstos inicialmente, deberá solicitar la aprobación para su realización de acuerdo con lo estipulado en este artículo y seguir los procedimientos que se establezcan, pero no requerirá una nueva evaluación del estudio por el CEIm ni por el Comité de Evaluación de Estudios Observacionales.

Artículo 17. *Publicación del estudio en el Registro español de estudios clínicos.*

1. El promotor informará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de la fecha de inicio del estudio en el primer centro sanitario participante, lo que conllevará la publicación del mismo en el REec.

2. Una vez iniciado el estudio, el promotor enviará la información actualizada sobre la ejecución y resultados del estudio que deba ser incorporada al REec.

CAPÍTULO IV

Seguimiento de los estudios observacionales con medicamentos

Artículo 18. *Modificaciones del protocolo.*

1. Cualquier modificación sustancial del protocolo de un estudio observacional con medicamentos no podrá llevarse a efecto sin el previo dictamen favorable del mismo CEIm.

En caso de estudios de seguimiento prospectivo, también requerirá un nuevo informe de evaluación del Comité de Evaluación de Estudios Observacionales. El promotor deberá solicitar la modificación a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios junto con la documentación modificada de acuerdo con el artículo 13, quien podrá establecer un calendario de evaluación con plazos abreviados.

2. En el caso de realizarse modificaciones no sustanciales del protocolo, el promotor deberá notificarlo al CEIm que emitió el dictamen inicial y, en caso de estudios de seguimiento prospectivo, también al Comité de Evaluación de Estudios Observacionales.

Artículo 19. *Comunicación de sospechas de reacciones adversas*

1. La comunicación a las autoridades sanitarias de las sospechas de reacciones adversas en el transcurso de los estudios observacionales con medicamentos, se realizará teniendo en cuenta lo siguiente:

a) Los profesionales sanitarios tienen la obligación de notificar las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos que detecten durante la recogida de información procedente de fuentes de información primaria en el transcurso de los estudios observacionales con medicamentos.

b) Si la sospecha de reacción adversa se hubiera transmitido ya al promotor por exigirlo el protocolo, será el promotor el responsable de notificar el caso al Sistema Español de Farmacovigilancia a través de la dirección web

puesta a disposición por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, identificando el estudio del que procede.

c) No obstante, recaerá en el titular de autorización de comercialización del medicamento sospechoso la responsabilidad de comunicar el caso si le son de aplicación las especificaciones recogidas en las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia europea, de acuerdo con el procedimiento establecido en las mismas.

2. El responsable comunicará las sospechas de reacciones adversas dentro de los quince días naturales siguientes a la fecha de su recepción, para los casos graves, y dentro de los noventa días naturales de su recepción para los casos no graves.

Artículo 20. *Información de seguimiento y resultados del estudio.*

1. El promotor de cualquier estudio observacional con medicamentos deberá comunicar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la nueva información resultante de un estudio que pueda tener un impacto en la relación beneficio-riesgo de un medicamento o sus condiciones de autorización, independientemente de la ulterior publicación de los resultados del estudio.

2. Cuando se trate de un estudio de seguimiento prospectivo, el promotor deberá informar al CEIm y al Comité de Evaluación de Estudios Observacionales sobre los resultados del estudio, mediante la presentación de un resumen de los resultados del mismo en el plazo de doce meses a partir de la finalización de la recogida de los datos y de la referencia a la publicación científica de los resultados cuando ésta esté disponible. Esta información se publicará en el REec.

3. Además de lo anterior, para cualquier estudio posautorización de seguridad iniciado, gestionado o financiado por titulares de autorización de comercialización de medicamentos, independientemente de su diseño, el titular de la autorización de comercialización enviará el informe final en el plazo de doce meses a partir de la finalización de la recogida de los datos a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, que lo pondrá a disposición del Comité de Evaluación de Estudios Observacionales y del CEIm. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá solicitar además informes de situación, de acuerdo con las especificaciones recogidas en las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia europeas.

Artículo 21. *Archivo de los documentos del estudio.*

1. La documentación relativa al estudio observacional con medicamentos constituye el archivo maestro del mismo y constará de los documentos esenciales que permitan la supervisión de su realización y de la calidad de los datos obtenidos. Estos documentos deberán demostrar el cumplimiento por

parte del promotor y de los investigadores de los requisitos establecidos para los estudios observacionales con medicamentos.

2. El archivo maestro del estudio observacional con medicamentos proporcionará la base para las auditorías y para las inspecciones de las autoridades sanitarias competentes.

Artículo 22. *Inspecciones.*

Las autoridades sanitarias competentes verificarán el cumplimiento de las disposiciones legales relativas a los estudios observacionales con medicamentos que se realicen en España, a través de las correspondientes inspecciones y de acuerdo con los procedimientos que se establezcan.

Artículo 23. *Infracciones y sanciones.*

Constituirán faltas administrativas las previstas en el capítulo II del título IX del Texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, y serán sancionadas de acuerdo con lo establecido en el artículo 114 del mismo cuerpo legal.

CAPÍTULO V

Promoción de la calidad de la investigación de tipo observacional con medicamentos

Artículo 24. *Asesoramiento científico.*

1. Los promotores e investigadores responsables de los estudios observacionales con medicamentos podrán solicitar asesoramiento científico a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en las condiciones y a través de los cauces que se establezcan al efecto.

2. Los estudios observacionales con medicamentos que se correspondan con la definición de «investigación clínica sin ánimo comercial» estarán exentos del pago de tasas por el asesoramiento.

Disposición transitoria única. Procedimiento para las solicitudes de evaluación de protocolos de estudios observacionales con medicamentos de seguimiento prospectivo antes de la plena funcionalidad de la herramienta telemática de gestión prevista en el artículo 11.

Lo contemplado en el capítulo III producirá efectos a los 3 meses de la fecha en que esté operativa la herramienta telemática de gestión de los estudios observacionales con medicamentos de seguimiento prospectivo a la que se refiere el artículo 11. Hasta ese momento, los promotores de los

estudios observacionales con medicamentos de seguimiento prospectivo deberán seguir los procedimientos administrativos previstos en el apartado 7 del Anexo de la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano, de acuerdo con lo siguiente:

a) Deberán solicitar la clasificación del estudio a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

b) Deberán seguir el procedimiento de autorización que corresponda al tipo de estudio al cual ha sido clasificado, de acuerdo con lo estipulado en la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre.

Disposición derogatoria única. *Derogación normativa.*

1. Quedan derogadas todas las normas de igual o inferior rango en lo que contradigan o se opongan a lo dispuesto en este real decreto.

2. Quedan derogadas expresamente las siguientes disposiciones:

a) Los artículos 2.16, 2.18, 24 y 25 del Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano

b) La Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

Hasta que, de acuerdo con lo dispuesto en la disposición transitoria única, produzcan efectos las previsiones relativas al procedimiento para las solicitudes de evaluación de protocolos de estudios observacionales con medicamentos de seguimiento prospectivo, se mantendrá en vigor el apartado 7 del anexo de la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre.

Disposición final primera. *Modificación del Estatuto de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, aprobado por Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y se aprueba su Estatuto.*

El Estatuto de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, aprobado por Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y se aprueba su Estatuto, queda modificado como sigue:

Uno. La letra f) del apartado 2 del artículo 17 queda redactada de la siguiente forma:

«f) El Comité de Evaluación de Estudios Observacionales».

Dos. El artículo 23 queda redactado en los siguientes términos:

«Artículo 23. *El Comité de Evaluación de Estudios Observacionales.*

1. El Comité de Evaluación de Estudios Observacionales es un órgano de coordinación cuyo objetivo es la armonización de criterios y la evaluación de los protocolos en materia de estudios observacionales con medicamentos.

2. Son funciones del Comité de Evaluación de Estudios Observacionales:

a) Acordar las pautas y los procedimientos para la armonización de las actuaciones en materia de estudios observacionales con medicamentos.

b) Realizar los informes de evaluación de los protocolos de los estudios observacionales con medicamentos de seguimiento prospectivo, que serán preceptivos en los supuestos que establezca la normativa vigente en la materia.

3. El Comité de Evaluación de Estudios Observacionales estará compuesto por los siguientes miembros:

a) Dos vocales por razón de su cargo:

1.º La persona titular de la Jefatura del Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2.º La persona titular de la Jefatura de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia del Departamento de Medicamentos de Uso Humano.

b) Diecisiete vocales representando cada uno al órgano competente en materia de estudios observacionales con medicamentos de las comunidades autónomas, designado oficialmente por dicho órgano.

4. El Presidente y el Vicepresidente del Comité de Evaluación de Estudios Observacionales serán elegidos, por sus miembros, de entre los representantes de las comunidades autónomas. Actuará como Secretario del Comité de Evaluación de Estudios Observacionales la persona titular de la Jefatura de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia del Departamento de Medicamentos de Uso Humano».

Disposición final segunda. *Modificación del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.*

El Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos, queda modificado como sigue:

Uno. El segundo párrafo del apartado 1 del artículo 15 queda modificado como sigue:

«Entre los miembros del citado comité figurarán médicos, uno de los cuales será farmacólogo clínico, un farmacéutico de hospital, un farmacéutico de atención primaria, y un diplomado o graduado en enfermería.»

Dos. La letra b) del apartado 2 del artículo 47 queda redactada de la siguiente forma:

«b) De modo obligatorio, los estudios observacionales con medicamentos de seguimiento prospectivo que se inicien en España y los estudios cuya realización ha sido impuesta al titular de autorización de comercialización por los Estados miembros o la Comisión europea, una vez cumplidos los requisitos establecidos en la normativa vigente».

Tres. El apartado 6 del artículo 48 queda modificado como sigue:

«6. Para la inscripción en el REec de estudios observacionales con medicamentos, el promotor incluirá los datos del estudio en aquel, de acuerdo con los plazos y procedimientos que se detallan en la normativa vigente para este tipo de estudios.

Disposición final tercera. *Título competencial.*

Este real decreto se dicta al amparo de lo dispuesto en el artículo 149.1.16ª de la Constitución española, que atribuye al Estado competencia exclusiva en materia de legislación sobre productos farmacéuticos.

Disposición final cuarta. *Facultad de desarrollo.*

Se faculta a la persona titular del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para dictar las disposiciones necesarias para el desarrollo de este real decreto, así como para actualizar su anexo.

Disposición final quinta. *Entrada en vigor.*

El presente real decreto entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

No obstante, las previsiones relativas al procedimiento para las solicitudes de evaluación de protocolos de estudios observacionales con medicamentos de seguimiento prospectivo producirán efectos a los tres meses de la fecha en que esté operativa la herramienta telemática de gestión a la que se refiere el artículo 11.

ANEXO I

Estructura recomendada y contenido del protocolo

1. Título del estudio.
2. Promotor del estudio: Nombre, dirección y datos de contacto.
3. Responsables del estudio (nombres, títulos, grados, especialidad, lugar de trabajo y direcciones de todos los responsables, incluyendo el investigador coordinador (y monitor cuando exista), con una lista de todas las entidades colaboradoras primarias y demás ubicaciones pertinentes del estudio. Las funciones de otras personas que, no siendo investigadores del estudio, colaboran en la ejecución del mismo, deberán también detallarse
4. Resumen: Resumen del protocolo del estudio, que tendrá las siguientes partes:
 - a. título y subtítulos, con la versión y la fecha del protocolo, nombre y apellido del autor principal y organismo para el que trabaja;
 - b. justificación y contexto;
 - c. hipótesis y objetivos de la investigación;
 - d. diseño del estudio;
 - e. población;
 - f. variables;
 - g. fuentes de los datos;
 - h. tamaño del estudio;
 - i. análisis de los datos;
 - j. etapas y calendario.
5. Modificaciones y actualizaciones: Toda modificación sustancial del protocolo del estudio después del inicio de la recogida de los datos, con su justificación, la fecha y la indicación de la sección del protocolo que se ha visto afectada.
6. Etapas: Cuadro con el calendario previsto para, al menos, las siguientes etapas:

- a. inicio de la recogida de datos;
 - b. final de la recogida de datos;
 - c. informes de situación del estudio, si procede
 - d. informes intermedios de los resultados del estudio, si procede;
 - e. informe final de los resultados del estudio.
7. Justificación y contexto.
8. Hipótesis y objetivos de la investigación: Objetivos primario y secundarios.
9. Métodos de investigación: Descripción de los métodos de investigación:
- a. diseño del estudio; deberá quedar claro que no es un ensayo clínico, es decir: que no se asigna de antemano al sujeto participante en el estudio a una estrategia terapéutica determinada, que la decisión de prescribir los medicamentos en investigación no se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio, ni que se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos participantes en el estudio que van más allá de la práctica clínica habitual, ya que en cualquiera de estas circunstancias, el estudio será un ensayo clínico y no un estudio observacional.
 - b. entorno: población del estudio (personas, lugar, período) y criterios de selección, con justificación de los criterios de inclusión y exclusión. Si se procede a muestrear una población fuente, descripción de esta y de los métodos de muestreo;
 - c. variables: de exposición, de efecto o resultado (primario y secundarios), otras variables;
 - d. fuentes de datos: estrategias y fuentes de datos para determinar las exposiciones, los efectos y todas las demás variables pertinentes para los objetivos del estudio. Si el estudio utiliza fuentes de datos secundarias existentes, como archivos electrónicos de salud, o registros de pacientes indicar toda información pertinente sobre la validez del registro y la codificación de los datos;
 - e. tamaño muestral: tamaño muestral previsto, precisión deseada para las estimaciones y cálculo del tamaño muestral mínimo del estudio que permitan alcanzar los objetivos del estudio con una potencia estadística preestablecida;

- f. gestión de los datos;
- g. análisis de los datos;
- h. control de calidad;
- i. limitaciones de los métodos de investigación

10. Protección de las personas sometidas al estudio: Salvaguardias que permitan cumplir los requisitos nacionales y de la Unión para garantizar el bienestar y los derechos de los sujetos participantes en estudios observacionales con medicamentos

- a. Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación.
- b. Consideraciones sobre información a los sujetos y consentimiento informado.
- c. Confidencialidad de los datos: Las condiciones de acceso, en su caso, a datos personales. Cuando se trate de una investigación con datos anónimos o que se han sometido a un tratamiento de seudonimización se establecerá en el protocolo del estudio el procedimiento previsto para ello.
- d. Interferencia con los hábitos de prescripción del médico. Cuando se trate de un estudio observacional con medicamentos de seguimiento prospectivo, el protocolo deberá expresar específicamente los procedimientos que se emplearán para garantizar que la realización del estudio no modificará los hábitos de prescripción por el médico o de dispensación por el farmacéutico.

11. Gestión y notificación de reacciones adversas y demás eventos relevantes que aparezcan durante el estudio.

12. Plan de trabajo (tareas, hitos y cronología del estudio).

13. Planes de difusión y comunicación de los resultados del estudio.

14. Referencias.

**FICHA RESUMEN EJECUTIVO
DE LA MEMORIA DEL ANÁLISIS DE IMPACTO NORMATIVO DEL
PROYECTO DE REAL DECRETO POR EL QUE SE REGULAN LOS ESTUDIOS
OBSERVACIONALES CON MEDICAMENTOS**

Ministerio/Órgano Proponente	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios)	Fecha 21 de mayo de 2018
Título de la Norma	Proyecto de Real Decreto por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos	
Tipo de Memoria	Normal <input checked="" type="checkbox"/> Abreviada <input type="checkbox"/>	
OPORTUNIDAD DE LA PROPUESTA		
Situación que se regula	El proyecto de Real Decreto tiene como finalidad actualizar las condiciones y requisitos para la realización en España de estudios de investigación con medicamentos de carácter observacional.	
Objetivos que se persiguen	<p>La norma tiene los siguientes objetivos concretos:</p> <p>A) Establecer con claridad el ámbito de actuación de los diferentes agentes implicados.</p> <p>B) Orientar la intervención de las administraciones sanitarias hacia aquellos estudios observacionales que son de seguimiento prospectivo y que, como tales, pueden tener un impacto en el uso de los medicamentos en el Sistema Nacional de Salud.</p> <p>C) Establecer un procedimiento de evaluación de los protocolos de los estudios de seguimiento prospectivo que sea eficiente y que asegure una decisión única sobre la idoneidad y calidad del protocolo en toda España, independientemente de la valoración posterior de la factibilidad y pertinencia locales de su realización en los centros sanitarios concretos.</p>	
Principales alternativas consideradas	<p>Los estudios observacionales con medicamentos se encuentran ya ampliamente regulados en normativa europea, estatal y autonómica, en el ámbito de las respectivas competencias, por lo que se hace preciso optar por una solución regulatoria.</p> <p>La necesaria actualización de la normativa estatal requiere la tramitación de un</p>	

	proyecto normativo del mismo rango de las normas que se modifican, por lo que se propone para ello un real decreto.	
CONTENIDO Y ANÁLISIS JURÍDICO		
Tipo de norma	Real Decreto.	
Estructura de la Norma	El proyecto de Real Decreto se compone de cinco capítulos con veintitrés artículos, una disposición transitoria, una disposición derogatoria, cinco disposiciones finales y un anexo.	
Informes recabados	Pleno del Comité Consultivo del Sistema Nacional de Salud. Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia. Secretaría General Técnica del Departamento. Comunidades autónomas y Ciudades autónomas de Ceuta y Melilla. Ministerio de la Presidencia y para las Administraciones Territoriales. Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (Instituto de Salud Carlos III). Ministerio de Hacienda y Función Pública. MUFACE. Ministerio de Defensa (ISFAS). Ministerio de Justicia (MUGEJU).	
Trámite de audiencia	Se ha efectuado la consulta pública previa a la redacción del texto de la iniciativa normativa. Una vez redactado el texto, se realizará el trámite de información pública en la Web del Departamento.	
ANÁLISIS DE IMPACTOS		
ADECUACIÓN AL ORDEN DE COMPETENCIAS	¿Cuál es el título competencial prevalente? Artículo 149.1.16ª de la Constitución Española que atribuye al Estado la competencia exclusiva en materia de legislación sobre productos farmacéuticos.	
IMPACTO ECONÓMICO Y PRESUPUESTARIO	Efectos sobre la economía en general	No se prevén

	En relación con la competencia	<input checked="" type="checkbox"/> La norma no tiene efectos significativos sobre la competencia. <input type="checkbox"/> La norma tiene efectos positivos sobre la competencia. <input type="checkbox"/> La norma tiene efectos negativos sobre la competencia.
	Desde el punto de vista de las cargas administrativas	<input checked="" type="checkbox"/> Supone una reducción de cargas administrativas Cuantificación Estimada: 43.000 euros <input type="checkbox"/> Incorpora nuevas cargas administrativas Cuantificación estimada..... <input type="checkbox"/> No afecta a las cargas administrativas
	Desde el punto de vista de los presupuestos, la norma <input type="checkbox"/> Afecta a los presupuestos de la Administración del Estado <input type="checkbox"/> Afecta a los presupuestos de otras Administraciones Territoriales	<input type="checkbox"/> Implica un gasto <input type="checkbox"/> Implica un ingreso <input checked="" type="checkbox"/> No implica ingreso o gasto
IMPACTO DE GÉNERO	La norma tiene un impacto de género	Negativo <input type="checkbox"/> Nulo <input checked="" type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/>
OTROS IMPACTOS CONSIDERADOS	Impacto en la infancia y en la adolescencia. Impacto en la familia. Impacto sanitario.	
OTRAS CONSIDERACIONES		

**MEMORIA DEL ANÁLISIS DE IMPACTO NORMATIVO
DEL PROYECTO DE REAL DECRETO POR EL QUE SE REGULAN LOS ESTUDIOS
OBSERVACIONALES CON MEDICAMENTOS**

La presente Memoria se emite de acuerdo con lo establecido en el Real Decreto 931/2017, de 27 de octubre, por el que se regula la Memoria del Análisis de Impacto Normativo.

I. Oportunidad de la propuesta:

a) Fines y objetivos perseguidos:

La reciente actualización de la normativa relativa a la farmacovigilancia y la relativa a ensayos clínicos con medicamentos y Comités de Ética de la Investigación con medicamentos, hace necesario establecer una regulación de los estudios observacionales con medicamentos que tenga en cuenta estas nuevas disposiciones.

En particular, es necesario adaptar el papel que deben desempeñar los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos en la evaluación de los estudios observacionales y su necesaria coordinación con las Administraciones sanitarias implicadas, al mismo tiempo que se está implementando la actualización de los procedimientos relativos a su papel en la evaluación de los ensayos clínicos con medicamentos, lo que hace precisa la aprobación de la norma en estos momentos.

Es necesario igualmente adaptar las funciones del actual Comité de Coordinación de Estudios Posautorización con el objetivo de que juegue un papel activo en valorar la idoneidad de los protocolos de los estudios observacionales de seguimiento prospectivo para conseguir el objetivo previsto, teniendo en cuenta su impacto en el uso de los medicamentos en los centros sanitarios del Sistema Nacional de Salud. Estos estudios se incluirán en el Registro Español de Estudios Clínicos, mejorando la transparencia de la investigación que se realiza con medicamentos en España.

Resulta asimismo necesario establecer un seguimiento de los estudios observacionales que se realizan en España adaptado a los requisitos que las normas de la Unión Europea aplican a aquellos que son iniciados, gestionados o financiados por los laboratorios titulares de autorización de comercialización.

Por otra parte, aquellos estudios observacionales con medicamentos que tengan la consideración de investigación con medicamentos sin ánimo comercial se beneficiarán de exención tasas, en conformidad con lo ya establecido en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.

b) Adecuación del proyecto de real decreto a los principios de buena regulación:

La Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas, recoge en su artículo 129 los principios de buena regulación a los que debe ajustarse el ejercicio de la iniciativa legislativa y la potestad reglamentaria.

El proyecto de Real Decreto cumple con los principios de necesidad y eficacia, por los motivos ya señalados. Es evidente que forma parte del interés general establecer medidas que aseguren unas mínimas condiciones para llevar a cabo la investigación con medicamentos de tipo observacional que se realiza en España, mediante la actualización de la regulación ahora vigente en base a la experiencia acumulada y a su adecuación a la normativa europea que le resulta de aplicación.

En cuanto al cumplimiento del principio de proporcionalidad, hay que señalar que el proyecto de real decreto se circunscribe únicamente a los estudios clínicos con medicamentos de carácter observacional, conteniendo la regulación imprescindible para atender la necesidad a cubrir con la norma. La regulación relativa a los estudios clínicos con medicamentos que no tienen carácter observacional (es decir, los ensayos clínicos), ha sido precisamente actualizada para atender a los requisitos de la norma europea aplicable, el Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, a través del ya mencionado Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. La disposición adicional segunda del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre explícitamente señala que los estudios observacionales se regirán por su normativa específica, que es la que ahora se presenta.

Las limitaciones y obligaciones que se recogen en el proyecto son proporcionales a las características de los estudios, estableciéndose requisitos específicos por parte de las Administraciones públicas sanitarias relativos a los estudios observacionales con medicamentos de seguimiento prospectivo, cuya realización puede tener un impacto potencial en el uso de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud.

El proyecto no introduce ni establece trámites adicionales o distintos a los contemplados en la Ley 39/2015, de 1 de octubre.

Sí se han establecido especialidades del procedimiento referidas a plazos propios por razón de la materia e informes a recabar, tal y como se explica a continuación.

El proyecto normativo introduce, en su capítulo III, un procedimiento de evaluación específico para los protocolos de estudios observacionales con medicamentos de seguimiento prospectivo. En la evaluación de los protocolos se establece un plazo de 30 días naturales para el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos, solapado con un plazo de 40 días naturales para el órgano en el que están representadas las Administraciones públicas sanitarias, esto es, el Comité de Evaluación de Estudios Observacionales. Ello implica un tiempo total de 40 días naturales para poner a disposición del promotor del estudio los respectivos informes, resultado de la evaluación de estos comités.

Estos plazos se justifican por la necesidad de dar la oportunidad de comentar y proponer conclusiones sobre los protocolos de estudios a cada uno de los miembros de estos órganos, con el fin de garantizar que el estudio se realizará de acuerdo a un mismo protocolo en todos los centros sanitarios, independientemente de la comunidad autónoma donde se encuentren. En todo caso, los plazos establecidos suponen una reducción de los vigentes hasta ahora.

Asimismo, durante el procedimiento de elaboración del real decreto proyectado se contará con la participación activa de los potenciales destinatarios de la norma a través del trámite de audiencia e información pública.

c) Análisis de alternativas:

Puesto que los estudios observacionales con medicamentos se encuentran ya ampliamente regulados en normativa europea, estatal y autonómica, en el ámbito de las respectivas competencias, se hace preciso optar por una solución regulatoria.

La necesaria actualización de la normativa estatal requiere la tramitación de un proyecto normativo del mismo rango de las normas que se modifican, por lo que se propone para ello un Real Decreto.

La publicación de recomendaciones y guías serán necesarias como complemento para la interpretación correcta de la normativa que se establezca.

II. Base jurídica y rango del proyecto de Real Decreto:

El presente real decreto se dicta al amparo de las competencias en materia de legislación sobre productos farmacéuticos que atribuye al Estado el artículo 149.1.16ª de la Constitución, de acuerdo con la competencia que ostenta el Estado para regular la legislación de productos farmacéuticos.

La Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud, en su Capítulo IV-De la investigación, establece en su Artículo 44 que es

responsabilidad del Estado en materia de investigación en salud, y sin perjuicio de las competencias de las comunidades autónomas, establecer las medidas para que la investigación científica y la innovación contribuyan a mejorar de manera significativa y sostenible las intervenciones y procedimientos preventivos, diagnósticos, terapéuticos y rehabilitadores, garantizar que la actividad investigadora y de transferencia de resultados a la práctica clínica se desarrolla y se sustenta científicamente de manera demostrable, y garantizar la observancia y el cumplimiento de los derechos, la protección de la salud y la garantía de la seguridad de la sociedad, los pacientes y los profesionales involucrados en la actividad de investigación.

El presente real decreto actualiza la normativa estatal existente sobre la materia, que se encuentra en ese momento articulada en una orden y varios reales decretos, que deben ser modificados. Por tanto, se requiere la tramitación de un proyecto normativo del mismo rango de las normas que se modifican.

En virtud de lo expuesto, se entiende que el rango normativo que se debe dar al proyecto es el de real decreto, de acuerdo con lo establecido en los fundamentos jurídicos anteriores.

III. Breve descripción del contenido y de la tramitación del proyecto de Orden:

a) Contenido:

El presente proyecto se estructura en un preámbulo, cinco capítulos, veintitrés artículos, una disposición derogatoria, una disposición adicional, cinco disposiciones finales y dos anexos:

- El capítulo I, Disposiciones generales, consta de dos artículos, e incluye el objeto del real decreto, así como las definiciones aplicables. A efectos de la aplicación del real decreto, se han respetado definiciones ya incluidas en diferentes normativas vigentes. Respecto al concepto de estudio observacional con medicamentos, por su relevancia en la definición del ámbito de aplicación del real decreto que se tramita, ha sido necesario detallar en el apartado 3 del artículo 1 todas aquellas situaciones que, aunque basadas en la definición referida del Real Decreto 1090/2015 (apartado 2 del artículo 1), se refieren a propósitos de la realización de un estudio clínico con medicamentos que no están explícitamente descritos en dicho real decreto y que son característicos de los estudios observacionales y no de los ensayos clínicos.
- El capítulo II, Condiciones generales para la realización de los estudios observacionales con medicamentos, consta de siete artículos y establece las condiciones básicas de realización de los estudios en cuanto al respeto de la normativa vigente, de las garantías de protección de los participantes y de la

transparencia, y la delimitación de las obligaciones de los responsables, previendo el desarrollo de instrucciones específicas para su desarrollo y aplicación práctica.

- El capítulo III, De los estudios observacionales con medicamentos de seguimiento prospectivo, consta de ocho artículos, y establece el procedimiento de evaluación coordinada de los protocolos de este tipo de estudios, previo a la aprobación de su realización en los centros sanitarios de las comunidades autónomas, y a su publicación en el registro público.
- El capítulo IV, Seguimiento de los estudios observacionales con medicamentos, consta de cinco artículos, y establece los requisitos aplicables durante la realización de los estudios y a su finalización, relativos a la comunicación de reacciones adversas, presentación de informes de seguimiento y resultados, así como los mecanismos de control y supervisión de los estudios mediante las auditorías e inspecciones pertinentes.
- El capítulo V, Promoción de la calidad de la investigación de tipo observacional con medicamentos, consta de un único artículo, y se refiere al asesoramiento científico por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- La disposición transitoria, aplaza la aplicación de los procedimientos de evaluación previstos en el Capítulo III de este real decreto respecto a los estudios de seguimiento prospectivo hasta 3 meses después de esté en funcionamiento el punto único de acceso y la herramienta de gestión telemática prevista.
- La disposición derogatoria, deroga la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano, norma que hasta este momento regulaba los estudios observacionales con medicamentos en España. Además, deroga aquellos artículos del Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano que entran en colisión con el presente real decreto.

Hasta que, de acuerdo con lo dispuesto en la disposición transitoria única, produzcan efectos las previsiones relativas al procedimiento para las solicitudes de evaluación de protocolos de estudios observacionales con medicamentos de seguimiento prospectivo, se mantendrá en vigor el apartado 7 del anexo de la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre.

- La disposición final primera indica la modificación del Estatuto de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, aprobado por Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y se aprueba su Estatuto, con el fin de adaptar las funciones del actual Comité de Coordinación de Estudios

Posautorización, a las que le otorga el presente real decreto, actualizando además su denominación.

- La disposición final segunda indica la modificación del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos, con el fin de actualizar los requisitos aplicables a la publicación en el Registro Español de Estudios Clínicos de los estudios clínicos de tipo observacional.

Se aprovecha igualmente para mejorar la redacción del segundo párrafo del apartado 1 del artículo 15 del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, a fin de aclarar que, entre los miembros de los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos, deben figurar un farmacéutico de hospital y un farmacéutico de atención primaria (además del resto de miembros que se citan).

Se hace precisa esta aclaración puesto que, en el artículo 60.7 del Texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, aprobado por el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, se prevé que los Comités Éticos de Investigación Clínica estarán formados, como mínimo, por un equipo interdisciplinar integrado por "(...) farmacéuticos de atención primaria y hospitalaria (...)", mientras que en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, se requiere "un farmacéutico de hospital o de atención primaria", por lo que es conveniente solventar la contradicción.

- La disposición final tercera, se refiere al título competencial.
- La disposición final cuarta, se refiere a la facultad de desarrollo y actualización, en concreto de sus anexos.
- La disposición final quinta, se refiere a la entrada en vigor al día siguiente al de su publicación en el B.O.E. No obstante, las previsiones relativas al procedimiento para las solicitudes de evaluación de protocolos de estudios observacionales con medicamentos de seguimiento prospectivo producirán efectos a los tres meses de la fecha en que esté operativa la herramienta telemática de gestión a la que se refiere el artículo 11.
- El anexo I, contiene la Estructura recomendada y contenido del protocolo de los estudios observacionales con medicamentos.

b) Tramitación:

Respecto a la tramitación del proyecto, se han seguido las previsiones establecidas en el artículo 26 de la Ley 50/1997, de 27 de noviembre, del Gobierno.

En este sentido, se ha sustanciado una consulta pública previa a efectos de recabar opinión de los sujetos potencialmente afectados por la futura norma, la cual ha finalizado el pasado 7 de octubre de 2017, habiéndose recibido comentarios de:

- Beatriz Ramos Galán, Clinical Project Manager/Medical Affairs del laboratorio MSD
- Lourdes Fraguas Gadea, Secretaria General y Directora Dpto. Jurídico, en nombre de la asociación “Farmaindustria”
- Santiago Rodríguez, Director Estudios Observacionales de la empresa “Dynamic”.

El borrador de Real Decreto que se propone, ha valorado los comentarios y observaciones realizados en el periodo de consulta pública previa siguientes:

- Respecto al objeto de la norma: algunos de los comentarios realizados proponen regular aspectos de los ensayos clínicos con medicamentos, de la investigación con productos sanitarios y de otras investigaciones clínicas cuya finalidad no se refiera a los medicamentos. Esto no procede incluirse en el actual proyecto, cuyo objeto será exclusivamente los estudios observacionales con medicamentos, utilizando el concepto de referencia de estudio clínico de carácter observacional actualmente vigente en el ámbito europeo, incluyendo las clarificaciones necesarias para la aplicación apropiada de la norma en nuestro ámbito.
- Respecto a las condiciones generales bajo las que deberán realizarse los estudios observacionales con medicamentos: en los comentarios realizados se plantea la necesidad, basada en la experiencia propia de las personas que los realizan, de detallar aspectos prácticos para mejorar la colaboración e interacción entre los distintos agentes implicados en la materia. A este respecto, el proyecto de real decreto efectivamente compila en el Capítulo II los aspectos básicos respecto a las condiciones en que deben realizarse y las responsabilidades respectivas de los implicados en estos estudios, previendo el desarrollo ulterior de instrucciones más detalladas para promotores e investigadores, así como la puesta en marcha de mecanismos y procedimientos de colaboración, en particular con los CEIm, pero que no es pertinente incluir en el texto del propio real decreto.
- Respecto al ámbito competencial: algún comentario recibido propone establecer requisitos y controles previos por parte de la Administraciones públicas sanitarias en relación con los estudios observacionales con medicamentos con cualquier diseño. Sin embargo, esto no ha podido tenerse en cuenta ya que el proyecto de real decreto delimita el ámbito de intervención de las Administraciones públicas sanitarias a aquellos estudios observacionales con medicamentos cuya realización puede tener un impacto en el uso de los medicamentos en el Sistema Nacional de Salud, y cuya gestión corresponde a las Administraciones competentes en cada una de las comunidades autónomas. Así, las estipulaciones sobre dicha intervención, se limitan a los estudios que son de “seguimiento prospectivo” y que se especifican en el Capítulo III, y se circunscriben a los procedimientos que deben ser coordinados por el órgano competente en la

Administración General del Estado, la AEMPS, con el fin de garantizar la puesta en marcha de un único protocolo cuando en el estudio intervienen centros sanitarios de diferentes comunidades autónomas.

- Respecto a los procedimientos de gestión de los procesos de evaluación y aprobación de los estudios: diferentes comentarios recibidos consideran necesario establecer mecanismos para facilitar la coordinación y la eficiencia en general en la gestión de los estudios de “seguimiento prospectivo”. La propuesta normativa ha tenido en cuenta esta consideración y en el Capítulo III establece la implantación de una plataforma de gestión telemática de las solicitudes de evaluación de los estudios y de intercambio de información y documentación entre todos los agentes implicados, cuya finalidad es facilitar la decisión final en un plazo adecuado sobre la idoneidad de los protocolos desde el punto de vista ético, metodológico y legal, de acuerdo con el procedimiento que establece la propia norma. Sin embargo, y aunque alguno de los comentarios recibidos hace una propuesta al respecto, no corresponde a esta norma establecer y organizar el procedimiento para que los responsables de los centros sanitarios decidan la realización o no de los estudios concretos, que dependerá de aspectos del ámbito local y que deben regularse en su caso a ese nivel, y no en una norma de ámbito estatal.
- Respecto a requisitos específicos para los estudios iniciados, gestionados o financiados por la industria farmacéutica: comentarios recibidos señalan la importancia de evitar que se asuma que existe una asociación entre este tipo de estudios y la calidad científica de los mismos, como justificación para el establecimiento de requisitos específicos para los mismos. En este sentido, el proyecto de real decreto no establece en España requisitos adicionales a los del resto de estudios en los que no interviene la industria farmacéutica y se referirá en todo caso a la normativa y guías aplicables a todo el ámbito de la Unión Europea, que establecen condiciones específicas en relación con la comunicación de sospechas de reacciones adversas y con la información de seguimiento y resultados de estos estudios, que se especifican en el Capítulo IV. Todo ello vinculado a los requisitos legales que los titulares de autorización de comercialización de medicamentos deben cumplir como tales. Por otra parte, respecto a los estudios observacionales con medicamentos que tengan la consideración de investigación con medicamentos sin ánimo comercial, la única diferencia que se establece para ellos en el proyecto de real decreto es que se beneficiarán de exención tasas, en conformidad con lo ya establecido en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre.

El borrador del proyecto ha sido elaborado por esta Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo con lo previsto en el artículo 14.2.g) del Estatuto de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios aprobado por el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, que establece como



funciones del Director “g) Coordinar la elaboración de proyectos de disposiciones generales, directrices técnicas, circulares e instrucciones”.

La AEMPS ha compartido el borrador del proyecto con el Comité de Coordinación de Estudios Posautorización, como órgano de asesoramiento para la armonización y coordinación de criterios y exigencias en materia de estudios posautorización para la Agencia y las Comunidades Autónomas, de acuerdo con el artículo 23 del Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre. Dicho proyecto se ha estudiado en las reuniones del citado comité celebradas durante el último año. El actual texto se ha presentado en la reunión del comité celebrada el 1 de febrero de 2018.

Por otro lado, y al tratarse de una disposición que puede afectar a los derechos e intereses legítimos de los ciudadanos, se prevé efectuar trámite de información pública en la Web del Departamento.

En el marco de las Administraciones Públicas, se recabarán los siguientes informes:

- Secretaría General Técnica del Departamento.
- Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia.
- Pleno del Comité Consultivo del Sistema Nacional de Salud.
- Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.
- Comunidades autónomas y Ciudades autónomas de Ceuta y Melilla.
- Ministerio de la Presidencia y para las Administraciones Territoriales.
- Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (Instituto de Salud Carlos III).
- Ministerio de Hacienda y Función Pública. MUFACE.
- Ministerio de Defensa (ISFAS).
- Ministerio de Justicia (MUGEJU).

Se deberá recabar igualmente la aprobación previa del Ministerio de Hacienda y Función Pública, de conformidad con lo dispuesto en el apartado 5 del artículo 26 de la Ley 50/1997, de 27 de noviembre.

IV. Listado de normas que quedan derogadas:

Los artículos 2.16, 2.18, 24 y 25 del Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

Hasta que, de acuerdo con lo dispuesto en la disposición transitoria única, produzcan efectos las previsiones relativas al procedimiento para las solicitudes de evaluación de

protocolos de estudios observacionales con medicamentos de seguimiento prospectivo, se mantendrá en vigor el apartado 7 del anexo de la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

V. Impactos del Proyecto:

El presente real decreto actualiza, partiendo de la experiencia de la normativa anterior, las condiciones para la realización de estudios observacionales con medicamentos. Todo ello con el fin de que sean consistentes con la nueva normativa europea aplicable y de establecer procedimientos que faciliten la coordinación y la eficiencia en la evaluación.

a) Efectos sobre la economía en general:

Los nuevos procedimientos previstos permitirán garantizar la consistencia en la evaluación de los protocolos en toda España y reducir de forma sustancial el tiempo hasta su aprobación, incluyendo los estudios que inicien, gestionen o financien los laboratorios titulares de la autorización de comercialización de medicamentos, facultando una mejora en la competitividad de la investigación que esta industria realiza en España.

En particular, la reducción en los plazos de aprobación y la presentación de documentación en formato electrónico y las comunicaciones en general con la Administración por vía exclusivamente telemática tendrán un impacto favorable en los costes de tipo administrativo para las pequeñas y medianas empresas del sector.

b) Efectos en la competencia en el mercado:

La propuesta normativa no genera efectos negativos sobre la competencia. Los aspectos que pueden condicionar la denegación de la aprobación de los estudios están explícitos en la propia normativa, y se justifican por la necesidad de garantizar la calidad de la investigación clínica y los derechos de las personas participantes, y de su factibilidad o pertinencia en el ámbito de los centros sanitarios donde se propone su realización.

c) Efectos en la unidad de mercado:

En relación con el posible impacto que este proyecto tendrá, una vez aprobado, en las materias recogidas en la Ley 20/2013, de 9 de diciembre, de garantía de la unidad de mercado, señalar que el proyecto no contiene condiciones ni requisitos que tengan como efecto directo o indirecto la discriminación por razón de establecimiento o residencia de un operador económico.

d) Impacto presupuestario:

Dicho impacto se considera nulo, al no afectar el contenido de este real decreto a aspectos presupuestarios.

Su aprobación no afectará al gasto público por cuanto la evaluación, aprobación y seguimiento de la realización de estudios observacionales con medicamentos es una actividad que ya se viene realizando, y de la experiencia adquirida se puede acreditar que se puede asumir esta actividad con los medios personales y materiales existentes, sin que suponga un incremento de los mismos la aprobación del proyecto.

La aplicación de la norma proyectada implica la exención de tasas solamente para aquellas investigaciones clínicas sin ánimo comercial, en concordancia con normativa estatal ya vigente, y no implica la creación de ninguna tasa ni la aplicación de ningún precio público, no previéndose por tanto generación de ingresos en los presupuestos de las Administraciones públicas.

e) Análisis de las cargas administrativas:

La aplicación del presente real decreto supone una reducción de cargas administrativas, puesto que, por una parte, se elimina el requisito de clasificación previa de los protocolos, lo cual supone unos 1.000 expedientes al año de solicitudes de clasificación que deben ser resueltas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y que actualmente ya se estaba realizando por medios electrónicos. Considerando un coste de 5 euros por solicitud electrónica (de acuerdo con la Tabla para la medición del coste directo de las cargas administrativas de la Guía Metodológica para la elaboración de la Memoria del Análisis de Impacto Normativo), la implantación de la nueva normativa supone una reducción de 5.000 euros anuales.

Por otra parte, el nuevo procedimiento de evaluación coordinada de protocolos de los estudios observacionales con medicamentos de seguimiento prospectivo, que sustituye al actual, se realizará íntegramente mediante la herramienta telemática prevista, con la consiguiente eliminación de cargas administrativas. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios realiza en virtud de la normativa vigente (apartado 4 letra a y b del artículo 25 del Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre), el procedimiento completo de autorización previa de las solicitudes de estudios clasificados como EPA-LA y EPA-AS, lo que implica la presentación de alrededor de 50 solicitudes en papel al año. Considerando un coste de 80 euros por solicitud en papel, la implantación de la nueva normativa supone una reducción de 40.000 euros anuales.

Por otro lado, la implantación del nuevo procedimiento de evaluación coordinada utilizando la herramienta telemática prevista incluirá los estudios clasificados actualmente como EPA-SP (apartado 4 letra c del artículo 25 del Real Decreto 577/2013 y Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre), y que actualmente se

realizan de forma individual en cada una de las comunidades autónomas implicadas.

Así pues, tras la entrada en vigor de la nueva normativa deberán resolverse por procedimientos electrónicos unos 400 procedimientos de evaluación anuales (en este cálculo de 400 procedimientos están incluidos tanto los estudios clasificados actualmente como EPA-LA, EPA-AS y EPA-SP). Considerando un coste de 5 euros por solicitud electrónica, la implantación de este aspecto de la nueva normativa supone un coste de 2.000 euros anuales.

En conclusión, la implantación de la nueva normativa supondrá una reducción de cargas administrativas que puede cuantificarse en un ahorro de unos 43.000 euros anuales.

f) Impacto por razón de género.

Se considera que el proyecto tiene una incidencia nula en este ámbito dado que no existen desigualdades de género.

g) Impacto en la infancia y en la adolescencia:

Se valora este impacto en aplicación del artículo 22 quinquies de la Ley Orgánica 1/1996, de 15 de enero, de Protección Jurídica del Menor, de modificación parcial del Código Civil y de la Ley de Enjuiciamiento Civil, sin embargo, este impacto se prevé nulo.

h) Impacto en la familia:

A su vez, evaluado el impacto que la norma podría tener respecto a la protección de la familia, según lo dispuesto en la disposición adicional décima de la Ley 40/2003, de 18 de noviembre, de Protección a las Familias Numerosas, este se considera nulo.

i) Otros impactos:

La norma tiene un impacto sanitario positivo, ya que la investigación clínica con medicamentos en general es la base de la generación de conocimiento que permite, en última instancia, mejorar la práctica clínica en el beneficio de los pacientes, y los estudios observacionales con medicamentos en particular son un instrumento esencial para obtener datos sobre las condiciones de uso, la efectividad y la seguridad de los medicamentos en las condiciones reales de la asistencia sanitaria, y ayudar así a establecer unas condiciones de autorización de los mismos en las que los beneficios superen los riesgos. Al favorecer la realización de estos estudios asegurando al mismo tiempo su calidad y

adecuación a la práctica clínica, el presente real decreto tendría un impacto favorable para la salud pública.

VI. Evaluación ex post:

Dicha norma se encuentra prevista entre las susceptibles de evaluación en el Plan Anual Normativo de 2018.

La norma habrá de someterse a un análisis sobre los resultados de su aplicación teniendo en cuenta que este proyecto entraña reducción de cargas administrativas para los promotores de los estudios y agiliza la puesta en marcha de los mismos.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios analizará los resultados de la aplicación de la normativa propuesta en los siguientes términos:

- Registrará las actividades vinculadas a los nuevos procedimientos previstos en la norma, y en particular a los previstos en el capítulo III relativos a la evaluación coordinada de los protocolos de los estudios observacionales de seguimiento prospectivo, con periodicidad anual.
- Con este fin, elaborará los indicadores de actividad correspondientes que permitan establecer los criterios de eficacia, eficiencia y sostenibilidad de la norma.
- Asimismo, preparará un informe de resultados de la aplicación de la norma transcurridos tres años desde su entrada en vigor.

Madrid, 21 de mayo de 2018.