



COMISIÓN EUROPEA

Bruselas, 17.7.2012
COM(2012) 369 final

2012/0192 (COD)

Propuesta de

REGLAMENTO DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO

**sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la
Directiva 2001/20/CE**

(Texto pertinente a efectos del EEE)

{SWD(2012) 200 final}
{SWD(2012) 201 final}

EXPOSICIÓN DE MOTIVOS

1. CONTEXTO DE LA PROPUESTA

Según se define en la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano¹, se entiende por «ensayo clínico» toda investigación efectuada en seres humanos con medicamentos de uso humano que, sobre la base de un protocolo de investigación, se administran fuera de la práctica clínica habitual.

Los ensayos clínicos se llevan a cabo en contextos muy diversos. Las solicitudes de autorización de comercialización y las publicaciones en revistas médicas se basan en datos obtenidos en ensayos clínicos. Por lo tanto, los ensayos clínicos son indispensables para la investigación clínica, la cual, a su vez, es esencial para desarrollar medicamentos y mejorar el tratamiento médico. Sin ensayos clínicos no habría nuevos medicamentos, ni se desarrollarían los ya existentes, ni mejorarían los tratamientos medicamentosos a partir de la medicina científico-estadística.

En la UE y el Espacio Económico Europeo se presentan unas 4 400 solicitudes anuales de autorización de ensayos clínicos², cuyos promotores vienen a ser al 60 % la industria farmacéutica y al 40 % otros sectores interesados, como instituciones académicas.

Un 24 % de las solicitudes de autorización de ensayos clínicos en la UE son multinacionales, es decir, se trata de ensayos clínicos que van a realizarse en dos Estados miembros como mínimo. Este 24 %, si bien puede parecer una proporción pequeña, engloba al 67 % de todos los sujetos de ensayo clínico, lo que quiere decir que, por término medio, un ensayo clínico con más de 40 sujetos se lleva a cabo en más de un Estado miembro. Los ensayos clínicos realizados en un solo país se limitan a pequeños estudios con bajo reclutamiento.

La Directiva 2001/20/CE ha aportado importantes mejoras a la seguridad y la ética de los ensayos clínicos en la UE y a la fiabilidad de los datos obtenidos en ensayos clínicos, pese a lo cual es posiblemente el acto legislativo de la UE más criticado en el ámbito de los productos farmacéuticos. Se la critica desde todos los sectores interesados (los pacientes, la industria y la investigación académica).

Y la crítica tiene una base factual:

- El número de solicitudes de autorización de ensayos clínicos disminuyó un 25 % entre 2007 y 2011³.
- Los costes de realización de ensayos clínicos han aumentado. Respecto a la situación previa a la aplicación de la Directiva 2001/20/CE, las necesidades de personal de los promotores de la industria para gestionar el proceso de autorización de un ensayo

¹ DO L 121 de 1.5.2001, p. 34.

² Datos de 2010.

³ El descenso había sido del 12 % entre 2007 y 2010.

clínico se han duplicado (107 %); este aumento es aún más pronunciado en el caso de las pequeñas empresas. Para los promotores de carácter no comercial, la mayor carga administrativa impuesta por la Directiva 2001/20/CE ha conllevado un 98 % de aumento de los costes administrativos. Además, desde la aplicación de la Directiva 2001/20/CE, los costes por seguros de los promotores industriales han aumentado en un 800 %.

- El plazo medio para iniciar un ensayo clínico ha pasado a 152 días, lo que constituye un aumento del 90 %.

La disminución de la actividad en materia de ensayos clínicos no puede atribuirse única y exclusivamente a la Directiva 2001/20/CE, pero sí es cierto que esta ha influido muy directamente en el coste y la viabilidad de la realización de ensayos clínicos, lo cual ha dado lugar a una disminución de tal actividad en la UE. Además, otras causas (como los costes salariales y la necesidad de que los estudios sean multinacionales para alcanzar el número exigido de sujetos de ensayo) se han agravado por los requisitos normativos y los consiguientes costes generados por la Directiva 2001/20/CE.

Así pues, puede decirse que las actuales disposiciones de la Directiva 2001/20/CE han obstaculizado la realización de ensayos clínicos en Europa, por lo que la Comisión tiene que actuar.

2. RESULTADOS DE LAS CONSULTAS CON LOS SECTORES INTERESADOS Y DE LAS EVALUACIONES DE IMPACTO

Para preparar la evaluación de impacto de la presente propuesta, la Comisión organizó dos consultas públicas, del 9 de octubre de 2009 al 8 de enero de 2010, y del 9 de febrero al 13 de mayo de 2011.

En ambas se respetaron los «Principios generales y normas mínimas para la consulta de la Comisión a las partes interesadas». La Comisión ha publicado las respuestas y su resumen.

Además, desde 2009 la Comisión ha celebrado varias reuniones con los sectores interesados para saber cómo consideran que funciona la Directiva y debatir las repercusiones de posibles opciones. El 31 de marzo de 2011 tuvo lugar una gran reunión para aclarar diversos puntos propuestos en el documento de reflexión presentado a consulta pública.

La Comisión llevó a cabo una evaluación de impacto siguiendo sus propias directrices al respecto y publicó un informe con sus resultados.

3. ASPECTOS JURÍDICOS DE LA PROPUESTA

3.1. ÁMBITO DE APLICACIÓN (CAPÍTULOS 1 Y 2 DE LA PROPUESTA DE REGLAMENTO)

El ámbito de aplicación del Reglamento propuesto es esencialmente idéntico al de la Directiva 2001/20/CE. Se limita a la investigación clínica de medicamentos, pero en sentido muy amplio, pues solo excluye estudios clínicos que no impliquen una «intervención» (por ejemplo, encuestas a médicos sin más intervención o «extracción

de datos»). La normativa de los «estudios no intervencionales», que son estudios de seguridad posautorización iniciados, gestionados o financiados por el titular de la autorización de comercialización, de forma voluntaria o en virtud de las obligaciones impuestas por la autoridad competente para las autorizaciones de comercialización, está establecida en la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano⁴.

3.2 PROCEDIMIENTO DE AUTORIZACIÓN Y EXPEDIENTE DE AUTORIZACIÓN (PRESENTACIÓN, EVALUACIÓN Y DECISIÓN; CAPÍTULOS 2, 3, 14 Y 15 DE LA PROPUESTA DE REGLAMENTO)

La propuesta introduce un nuevo procedimiento de autorización de ensayos clínicos basado en los siguientes conceptos:

- un expediente de autorización armonizado, que codifica en parte las actuales orientaciones de la Comisión contenidas en EudraLex, volumen 10;
- un «portal único» para presentar una solicitud de autorización de un ensayo clínico, enlazado a una base de datos de la UE, gestionado por la Comisión Europea y gratuito para los promotores;
- un procedimiento de evaluación flexible y rápido sin crear una nueva burocracia central. Esta evaluación está controlada principalmente por los Estados miembros. Participan en la evaluación todos los Estados miembros en que el promotor tiene previsto efectuar el ensayo clínico;
- un mecanismo claro para designar a un «Estado miembro declarante»;
- unos plazos claros con un concepto de aprobación tácita para garantizar el cumplimiento;
- un foro de coordinación y asesoramiento para abordar las cuestiones que puedan surgir en el procedimiento de autorización, gestionado y presidido por la Comisión;
- una distinción clara entre los aspectos en los cuales los Estados miembros cooperan en la evaluación y aspectos intrínsecos, de carácter ético, nacional o local, de cuya evaluación se ocupa cada Estado miembro;
- la posibilidad, en casos bien determinados, de que un Estado miembro se autoexcluya voluntariamente de las conclusiones de una solicitud de autorización de un ensayo clínico («*opt-out* cualificado»);
- cada Estado miembro define la estructura organizativa y las competencias internas para evaluar las autorizaciones de ensayos clínicos, respetando las directrices internacionales sobre la independencia de los evaluadores;

⁴ DO L 311 de 28.11.2001, p. 67.

- un procedimiento rápido para «ampliar» un ensayo clínico a otros Estados miembros;
- si un ensayo clínico se modifica después de haber sido autorizado, tal modificación solo estará sujeta a autorización si tiene repercusiones importantes en la seguridad y los derechos de los sujetos de ensayo o en la fiabilidad y consistencia de los datos obtenidos en el ensayo clínico.

Un elemento crucial de las normas de autorización de un ensayo clínico es la clara distinción entre aquellos aspectos en que los Estados miembros cooperarán en la evaluación de la solicitud (artículo 6 de la propuesta de Reglamento) y aquellos en que la llevarán a cabo por separado (artículo 7 de la propuesta de Reglamento). Entre estos últimos figuran los que son de carácter intrínsecamente nacional (como la responsabilidad civil o penal), ético (el consentimiento informado) o local (la idoneidad de las instalaciones del centro de ensayo).

Sin embargo, esta distinción no prejuzga qué organismo de un Estado miembro llevará cabo la evaluación. La propuesta no interfiere con la organización interna de cada Estado miembro en cuanto a qué organismos participan en el proceso de autorización de un ensayo clínico. Son los Estados miembros quienes determinan su sistema organizativo para dar cumplimiento a lo establecido en el procedimiento de autorización establecido por el presente Reglamento.

Por consiguiente, el Reglamento propuesto, a diferencia de la Directiva 2001/20/CE, no establece qué organismos de un Estado miembro aprueban las solicitudes de autorización de ensayos clínicos. El Reglamento propuesto, por lo tanto, no regula ni armoniza el funcionamiento preciso de los comités de ética, ni impone en la UE una cooperación operativa sistemática entre los comités de ética, ni restringe el ámbito de la evaluación por el comité de ética de cuestiones genuinamente éticas (ciencia y ética no pueden separarse).

La propuesta deja que cada Estado miembro distribuya las tareas entre sus diferentes organismos. Lo importante es que los Estados miembros garanticen una evaluación independiente y de calidad en los plazos establecidos en la legislación. Además, es vital dejar muy claro qué aspectos se tratan en cooperación entre los Estados miembros, y cuáles aborda por separado cada Estado miembro por ser de carácter intrínsecamente nacional, local o ético.

Aun persiguiendo este enfoque, la propuesta de Reglamento mantiene que toda solicitud de autorización de ensayo clínico tendrá que ser evaluada conjuntamente por un número razonable de personas independientes, profanos incluidos, que reúnan entre todas las cualificaciones y la experiencia necesarias en todos los ámbitos pertinentes. La propuesta se mantiene así en consonancia con las directrices internacionales y garantiza una evaluación minuciosa, independiente y de calidad de cada solicitud de autorización de ensayo clínico en la UE, sin interferir en las competencias de los Estados miembros para organizar su proceso interno de toma de decisiones al respecto.

3.3. PUNTO DE CONTACTO CON EL «ASESORAMIENTO CIENTÍFICO»

Con independencia de la regulación de los ensayos clínicos, los organismos reguladores nacionales pueden participar en la fase preparatoria de un ensayo en el marco de la asistencia en la elaboración de protocolos⁵, del plan de investigación pediátrica⁶, del asesoramiento científico⁷, y de los estudios de seguridad o de eficacia posautorización⁸ (en lo sucesivo, «el asesoramiento científico»).

El Reglamento propuesto no «mezcla» el aspecto del asesoramiento científico con el de la autorización de un ensayo clínico por dos razones:

- La implicación del organismo regulador en el asesoramiento científico es conceptualmente muy diferente que la de autorización de un ensayo clínico: en el primero se establece qué datos clínicos son *deseables* para quizá conceder o mantener una autorización de comercialización en una fase posterior, la segunda determina si un ensayo clínico es *acceptable* desde el punto de vista de los derechos y la seguridad de los pacientes, de la fiabilidad y la consistencia. Es perfectamente concebible (y, en ocasiones, ha ocurrido) que estos dos planteamientos conduzcan a resultados contradictorios: mientras que para lograr una autorización de comercialización puede ser deseable obtener determinados datos clínicos a partir de experimentos con personas, tales ensayos clínicos pueden no ser aceptables desde la óptica de la protección de los sujetos de ensayo.
- La legislación de la UE al respecto aborda los ensayos clínicos en abstracto, es decir, sin considerar si los resultados se utilizarán en una solicitud de autorización de comercialización o con otros fines (como mejorar las pautas de tratamiento o comparar el tratamiento con distintos medicamentos, etc.). Esta diferencia suele debatirse siguiendo el modelo de ensayo clínico «comercial» frente a «académico». Estos últimos constituyen en la UE aproximadamente el 40 % de las solicitudes de autorización de ensayos clínicos. Esto quiere decir que el concepto de «mezclar» asesoramiento científico y autorización de ensayo clínico solo sería viable para un tercio de los ensayos clínicos. En cambio, son precisamente estos ensayos clínicos «académicos» los que se pretende estimular con la propuesta.

⁵ Artículo 6, apartado 1, del Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos (DO L 18 de 22.1.2000, p. 1).

⁶ Artículo 15 del Reglamento (CE) nº 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico (DO L 378 de 27.12.2006, p. 1).

⁷ Artículo 56, apartado 3, del Reglamento (CE) nº 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 (DO L 136 de 30.4.2004, p. 1).

⁸ Artículo 21 *bis*, letras b) y f), de la Directiva 2001/83/CE.

3.4. LA PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS DE ENSAYO Y EL CONSENTIMIENTO INFORMADO (CAPÍTULO 5 DE LA PROPUESTA DE REGLAMENTO)

De conformidad con el artículo 3, apartado 2, letra a), de la Carta de los Derechos Fundamentales de la UE, cualquier intervención en el marco de la medicina y la biología debe respetar el consentimiento libre e informado de la persona de que se trate. La legislación de la UE tiene que cumplir este principio. La normativa sobre la protección de los sujetos de ensayo y el consentimiento libre e informado fue ampliamente debatida en el proceso legislativo que condujo a la Directiva 2001/20/CE. El Reglamento propuesto no modifica sustancialmente estas normas, salvo la cuestión de los ensayos clínicos en situaciones de emergencia (véase el apartado siguiente). Se ha modificado algo la redacción para mayor claridad de algunas disposiciones, que se han reorganizado y, en la medida de lo posible, abreviado. Por ejemplo, las disposiciones relativas al procedimiento de autorización se han trasladado a los capítulos 2 y 3, y las relativas a la compensación por daños al capítulo 12, de la propuesta de Reglamento.

Por lo que respecta a ensayos clínicos en situaciones de emergencia, la Directiva 2001/20/CE por ahora no aborda la situación específica en que, por la urgencia de la situación, es imposible obtener el consentimiento libre e informado del sujeto o de su representante legal («ensayos clínicos en situaciones de emergencia»). Por ello se han añadido disposiciones específicas sobre ensayos clínicos en situaciones de emergencia en consonancia con las directrices internacionales al respecto.

Además, en lo que respecta a la protección de los datos personales, se aplican las disposiciones de la Directiva 95/46/CE⁹ y del Reglamento (CE) n° 45/2001¹⁰.

La base de datos de la UE no recogerá datos personales de los sujetos de ensayo.

Es importante que al recoger los datos personales de los investigadores, que pueden introducirse en la base de datos de la UE, se respete la excepción prevista en el artículo 17, apartado 3, letra b), de la propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos (Reglamento general de protección de datos). Si se detectan casos de falta profesional en ensayos clínicos sería importante, por ejemplo, rastrear todos los ensayos en los que estuvieron involucrados los mismos investigadores, incluso varios años después de que hayan finalizado.

3.5. INFORMES DE SEGURIDAD (CAPÍTULO 7 DE LA PROPUESTA DE REGLAMENTO)

La normativa sobre informes de seguridad debe regirse por los principios internacionales aplicables. En el Reglamento propuesto, las disposiciones de la Directiva 2001/20/CE se han agilizado, simplificado y modernizado del siguiente modo:

⁹ DO L 281 de 23.11.1995, p. 31.

¹⁰ DO L 8 de 12.1.2001, p. 1.

- Posibilidad de excluir la notificación de acontecimientos adversos por parte del investigador al promotor, si así lo prevé el protocolo;
- Notificación directa de las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas por el promotor a la base de datos EudraVigilance;
- Presentación simplificada del informe anual de seguridad por el promotor. Además, el informe anual de seguridad no se presenta en caso de medicamentos en investigación autorizados utilizados para su indicación autorizada. Se aplica a estos medicamentos la normativa habitual de farmacovigilancia.

En anexo a la propuesta de Reglamento se detallan las normas sobre informes de seguridad, que recogen en parte algunas directrices vigentes de la Comisión¹¹. Esto facilitará la actualización de la normativa existente, por medio de actos delegados, en función del progreso técnico o de la armonización regulatoria mundial.

La base de datos europea EudraVigilance, mantenida y gestionada por la Agencia Europea de Medicamentos, ya existe con fines de farmacovigilancia, de conformidad con lo dispuesto en la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n° 726/2004. La Directiva 2001/20/CE ya hacía referencia a esta base de datos y a su administración por la Agencia. La propuesta de Reglamento no introduce ninguna modificación al respecto.

3.6. REALIZACIÓN DEL ENSAYO (CAPÍTULO 8 DE LA PROPUESTA DE REGLAMENTO)

La Directiva 2001/20/CE contiene relativamente pocas disposiciones sobre la realización de los ensayos propiamente dicha. Tales disposiciones se encuentran, en parte, en la Directiva 2005/28/CE de la Comisión, de 8 de abril de 2005, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos¹², y en parte en documentos de orientación de la Comisión. La propuesta de Reglamento las agrupa.

3.7. MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN Y MEDICAMENTOS AUXILIARES, FABRICACIÓN Y ETIQUETADO (CAPÍTULOS 9 A 10 DE LA PROPUESTA DE REGLAMENTO)

Los medicamentos destinados a ensayos de investigación y desarrollo no forman parte del ámbito de aplicación de la Directiva 2001/83/CE, como tampoco sus normas de fabricación, importación y etiquetado, que figuran en la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2005/28/CE y en directrices de la Comisión.

¹¹ DO C 172 de 11.6.2011, p. 1.

¹² DO L 91 de 09.04.2005, p. 13.

La propuesta de Reglamento la agrupa. La nueva normativa sigue basándose en el concepto de «medicamento en investigación», pero refleja más claramente el hecho de que los medicamentos en investigación pueden estar autorizados, es decir, que ya se comercializan de conformidad con la Directiva 2001/83/CE.

Por otra parte, la experiencia adquirida con la aplicación de la Directiva 2001/20/CE pone de manifiesto la necesidad de claridad sobre los medicamentos utilizados en un ensayo clínico que no sean medicamentos en investigación. Estos «medicamentos auxiliares» (que hasta ahora aparecen en las directrices de aplicación de la Comisión como «medicamentos no investigados») se someterán a disposiciones proporcionadas de fabricación y etiquetado.

3.8. PROMOTORES, COPROMOTORES, PERSONA DE CONTACTO EN LA UE (CAPÍTULO 11 DE LA PROPUESTA DE REGLAMENTO)

Todo ensayo clínico debe tener un «promotor», es decir, una persona física o jurídica responsable de su comienzo y su gestión.

Esta «responsabilidad» no debe confundirse con las cuestiones de «responsabilidad civil o penal» por daños causados a un paciente, que dependen de la normativa nacional aplicable y son independientes de la responsabilidad del promotor.

A efectos de esta última, es claramente preferible tener solo un promotor por ensayo clínico, como mejor manera de garantizar que toda la información sobre el conjunto del ensayo clínico se proporciona a los organismos que lo supervisan, y que se hayan tomado todas las medidas necesarias.

Sin embargo, cada vez son más los ensayos clínicos iniciados por redes no formales de científicos o instituciones científicas de uno o varios Estados miembros. Estas redes tienen en algunos casos, por razones prácticas o jurídicas, dificultades para establecer quién debería ser el «promotor único», o para constituir una entidad jurídica que desempeñe tal función.

Para paliar esta dificultad, garantizando al mismo tiempo que no quede comprometida la supervisión efectiva de un ensayo clínico, la propuesta de Reglamento introduce el concepto de «copromotor». En principio, todos los copromotores son responsables del conjunto del ensayo clínico, si bien la propuesta de Reglamento les permite «dividir» entre ellos la responsabilidad del mismo. Pero, aunque se repartan las responsabilidades, todos siguen compartiendo la de establecer un promotor que pueda tomar las medidas solicitadas por un Estado miembro y ofrecer información sobre el conjunto del ensayo clínico.

Las obligaciones del promotor son independientes de su ubicación — la UE u otro país. No obstante, en este último caso, tiene que designar a una persona de contacto en la UE para garantizar una supervisión eficaz de un ensayo clínico. La comunicación con dicha persona de contacto se considera comunicación con el promotor.

3.9. INDEMNIZACIÓN POR DAÑOS Y PERJUICIOS (CAPÍTULO 12 DE LA PROPUESTA DE REGLAMENTO)

La Directiva 2001/20/CE introdujo la obligatoriedad de «seguros o indemnizaciones» que ha incrementado mucho los costes y la carga administrativa de la realización de ensayos clínicos, pero no consta que los daños y perjuicios hayan aumentado en número o en importe con la entrada en vigor de la Directiva.

La propuesta de Reglamento reconoce que los ensayos clínicos no siempre entrañan para los sujetos un riesgo superior al del tratamiento en la práctica clínica. Por consiguiente, si no hay riesgo adicional, o si tal riesgo es desdeñable, no es necesario establecer para el ensayo clínico una compensación específica por daños (seguro o indemnización). En estos casos es suficiente la cobertura del seguro del médico, de la institución o la de responsabilidad civil en relación con los productos.

Cuando un ensayo clínico sí que entraña un riesgo adicional, la propuesta de Reglamento obliga al promotor a garantizar la compensación, ya sea a través de un seguro o de un mecanismo de indemnización. En lo relativo a este último, se obliga a los Estados miembros a instaurar un mecanismo nacional de indemnización sin ánimo de lucro. Esto ayudará sobre todo a los «promotores de carácter no comercial» a obtener cobertura para posibles compensaciones. Precisamente estos promotores de carácter no comercial, desde la introducción por la Directiva 2001/20/CE del «seguro o indemnización obligatorios», han tenido muchas dificultades para obtener cobertura para indemnizaciones.

3.10. INSPECCIONES (CAPÍTULO 13 DE LA PROPUESTA DE REGLAMENTO)

Las disposiciones sobre inspecciones se basan en gran medida en la Directiva 2001/20/CE. Por lo que respecta a la capacidad de inspección, la propuesta de Reglamento proporciona la base jurídica para que el personal de la Comisión efectúe controles en los Estados miembros y en terceros países en el contexto del acervo de la UE sobre medicamentos de uso humano y ensayos clínicos.

3.11. DEROGACIÓN Y ENTRADA EN VIGOR (CAPÍTULO 19 DE LA PROPUESTA DE REGLAMENTO)

La propuesta de Reglamento aborda los aspectos regulados en la Directiva 2001/20/CE, que, por consiguiente, queda derogada.

Con vistas a una transición armoniosa de las normas de la Directiva 2001/20/CE (transpuesta) al presente Reglamento, ambos actos se aplicarán en paralelo durante tres años a partir de la fecha de aplicación del presente Reglamento. Así se facilitará la transición, en particular para los aspectos del procedimiento de autorización.

3.12 SIMPLIFICACIÓN DE LAS NORMAS FUNDAMENTALES RELATIVAS A ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS AUTORIZADOS Y A ENSAYOS CLÍNICOS CON INTERVENCIONES DE POCA INTENSIDAD

El Reglamento de ensayos clínicos se ocupa de dos tipos de riesgo: el riesgo para el sujeto de ensayo y el riesgo para la fiabilidad de los datos. El primero puede variar mucho en función de diversos factores, en particular:

- los conocimientos y la experiencia previa con el medicamento en investigación (sobre todo, si está o no autorizado en la UE); y
- el tipo de intervención (de una simple muestra de sangre a una biopsia sofisticada).

La Directiva 2001/20/CE ha recibido muchas críticas por no tener suficientemente en cuenta estas diferencias de riesgo. En cambio, las obligaciones y restricciones establecidas en la Directiva 2001/20/CE se aplican, en gran medida, independientemente del riesgo para la seguridad del sujeto.

Este aspecto se comenta ampliamente en el informe de evaluación de impacto. Sobre la base de esta evaluación de impacto, en la propuesta de Reglamento se tienen cuidadosamente en cuenta los aspectos de la proporcionalidad del riesgo.

3.13. FORMA JURÍDICA, REGLAMENTO

El texto jurídico propuesto adopta la forma de Reglamento y sustituye la Directiva 2001/20/CE.

Con un Reglamento como forma jurídica se garantiza un procedimiento coherente de presentación de solicitudes de autorización de ensayos clínicos y de sus modificaciones sustanciales.

En efecto, la experiencia demuestra las dificultades que surgen cuando los Estados miembros, al cooperar, se basan en medidas nacionales de transposición «similares pero distintas». Solo un texto jurídico en forma de Reglamento garantiza que los Estados miembros basen su evaluación de una solicitud de autorización de ensayo clínico en un texto idéntico, y no en diversas medidas nacionales de transposición.

Esto no solo es así para el proceso de autorización en su conjunto, sino también para las demás cuestiones tratadas en el presente Reglamento, como los informes de seguridad durante los ensayos clínicos y los requisitos de etiquetado de los medicamentos que se utilizan en un ensayo clínico.

Además, la experiencia pone de manifiesto que los Estados miembros se han servido del proceso de transposición para introducir, indebidamente, requisitos de procedimiento adicionales.

Por último, la forma jurídica de Reglamento tiene un efecto importante de simplificación. Sustituir las medidas nacionales de transposición permite a los implicados planificar y realizar los ensayos clínicos, también multinacionales, en un único marco reglamentario, y no en el actual «mosaico» de veintisiete marcos

nacionales que constituyen las legislaciones de transposición de cada Estado miembro.

No obstante, pese a la forma jurídica de Reglamento, sigue habiendo ámbitos donde el marco reglamentario de la UE será complementado por cada legislación nacional, como las normas para establecer quién es «representante legal» del sujeto de ensayo, o las normas fundamentales sobre la responsabilidad por daños y perjuicios.

3.14. COMPETENCIAS, DOBLE BASE JURÍDICA Y SUBSIDIARIEDAD

La propuesta de Reglamento se basa, como la Directiva 2001/20/CE, en el artículo 114 del Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea (TFUE). Además, se basa también en el artículo 168, apartado 4, letra c), del TFUE.

Se basa en el artículo 114 del TFUE, pues con él se pretende armonizar el marco reglamentario de los ensayos clínicos. Además, la propuesta de Reglamento pretende contribuir a armonizar las normas sobre los productos farmacéuticos comercializados, incluida la autorización de comercialización. Por último, la propuesta de Reglamento persigue el objetivo de armonizar las normas relativas a los medicamentos utilizados en un ensayo clínico, permitiendo así su libre circulación en la Unión.

Por lo que respecta a la armonización de la normativa sobre ensayos clínicos, casi todos los ensayos clínicos de envergadura se realizan en más de un Estado miembro. Además, los resultados de un ensayo clínico pueden servir de base a otros ensayos clínicos. Es fundamental armonizar la normativa sobre seguridad y derechos de los sujetos de ensayo, y sobre fiabilidad y consistencia de los datos, para que sea reconocida en toda la Unión.

Por lo que respecta a la armonización de la normativa sobre medicamentos en general, la armonización de la normativa sobre ensayos clínicos ofrece la posibilidad de referirse a los resultados y las conclusiones de los ensayos clínicos al solicitar una autorización de comercialización de un medicamento en el mercado de la Unión, y de sus ulteriores modificaciones y prórrogas.

Por lo que respecta a la armonización de la normativa sobre medicamentos utilizados en un ensayo clínico, conviene recordar que los medicamentos destinados a ensayos de investigación y desarrollo están excluidos del Código comunitario sobre medicamentos para uso humano. Sin embargo, estos medicamentos pueden ser fabricados en un Estado miembro distinto de aquel en que se realiza el ensayo clínico, por lo que no se benefician del Derecho derivado de la Unión que garantiza su libre circulación y el mantenimiento de un elevado nivel de protección de la salud humana.

La propuesta de Reglamento se basa también en el artículo 168, apartado 4, letra c), del TFUE, pues pretende establecer altos niveles de calidad y seguridad de los medicamentos. De conformidad con el artículo 168, apartado 4, y el artículo 4, apartado 2, letra k), del TFUE, esta competencia de la Unión es —como en el caso del artículo 114 del TFUE— una competencia compartida, que se ejerce con la adopción de la propuesta de Reglamento.

La propuesta de Reglamento persigue el objetivo de establecer altos niveles de calidad y seguridad de los medicamentos de dos maneras:

- Garantiza la fiabilidad y consistencia de los datos obtenidos en ensayos clínicos, por lo que los tratamientos y medicamentos pretendidamente «más seguros» para el paciente se apoyan en datos clínicos fiables y consistentes. Solo partiendo de datos fiables y consistentes pueden los reguladores, los científicos, la industria y el público tomar las decisiones adecuadas para garantizar un alto nivel de calidad y seguridad de los medicamentos. Estas disposiciones de garantía se refieren, en particular, al procedimiento de autorización y a las normas de realización de ensayos clínicos, incluidas las de seguimiento y supervisión por los Estados miembros.
- Pretende establecer elevadas normas de calidad y seguridad de los medicamentos que se administran a los sujetos de ensayo (aun reconociendo que esta garantía solo es posible dentro de los límites de aquello que se desconoce, inherentes a todo ensayo clínico): entre otras cosas, esto se garantiza mediante el procedimiento de autorización que establece la propuesta de Reglamento, y mediante las normas de fabricación de medicamentos utilizados en ensayos clínicos, informes de seguridad e inspecciones.

El artículo 168, apartado 4, letra c), del TFUE no puede servir como única base jurídica, sino que debe completarse con la base jurídica del artículo 114 del TFUE por las razones siguientes:

- La propuesta de Reglamento persigue también el establecimiento y el funcionamiento del mercado interior, y busca establecer altos niveles de calidad y seguridad de los medicamentos.
- La propuesta de Reglamento pretende no solo establecer altos niveles de calidad y seguridad, sino también de *eficacia* de los medicamentos de uso humano: por lo que se refiere al solo aspecto de la seguridad, garantiza que los sujetos de un ensayo clínico reciban un medicamento o tratamiento eficaz. También aspira a garantizar que los datos obtenidos en un ensayo clínico sean fiables y consistentes en cuanto a la calidad, la seguridad y la *eficacia* del medicamento, pero el artículo 168, apartado 4, letra c), del TFUE no aborda abiertamente este aspecto de la eficacia. El aspecto de la salud pública queda más bien reflejado en el artículo 114, apartado 3, del TFUE (nivel de protección elevado).

Todas estas cuestiones se abordaban de modo insatisfactorio antes de la entrada en vigor de la Directiva 2001/20/CE. Las disposiciones legales, reglamentarias o administrativas diferían entre Estados miembros, lo que obligaba a los titulares a adaptar en consecuencia las solicitudes de autorización de comercialización de sus medicamentos y dificultaba la distribución de los mismos, afectando de modo directo a la realización y al funcionamiento del mercado interior.

La normativa de la UE sobre ensayos clínicos intenta responder a esta situación, estableciendo para la Unión las reglas de procedimiento en cuestiones tales como la autorización y la realización de estudios clínicos, los informes de seguridad, la fabricación y el etiquetado de los medicamentos utilizados en ensayos clínicos.

Al reglamentar sobre ensayos clínicos la Unión ejerce la competencia compartida, de conformidad con el artículo 4, apartado 2, del TFUE.

Toda modificación de estas normas por parte de los Estados miembros entraría en conflicto con las disposiciones del Tratado, ya que solo la Unión puede modificarlas.

Dicho esto, en el ámbito de la reglamentación de ensayos clínicos, el Tratado establece límites relativos a la armonización de los aspectos éticos de su autorización y regulación, en particular, en cuanto a la necesidad de obtener el «consentimiento informado» del sujeto o su representante legal. Sea cual sea el riesgo que un ensayo clínico puede entrañar para un paciente, el mero hecho de que el tratamiento forme parte de un experimento exige, desde el punto de vista ético, obtener su consentimiento informado. Por ello, la evaluación de lo relacionado con el «consentimiento informado» no forma parte de la cooperación entre Estados miembros: la lleva a cabo cada Estado miembro.

Existen también varios aspectos intrínsecamente nacionales, en particular:

- las normas para establecer quién es el «representante legal» de un sujeto de ensayo que no puede dar su consentimiento informado (por ejemplo, un niño). Estas normas difieren mucho en la UE, en función de tradiciones y prácticas nacionales;
- las normas sobre la responsabilidad por daños y perjuicios que el sujeto de ensayo pueda sufrir, su alcance y los requisitos previos. Estas normas están profundamente arraigadas en el Derecho civil nacional sobre responsabilidad médica y se aplican no solo al grado de negligencia (por ejemplo, ausencia de error o responsabilidad objetiva), sino también a la carga de la prueba y al cálculo de la envergadura de los daños.

Por consiguiente, aunque la regulación de los ensayos clínicos y, en particular, la revisión de la Directiva 2001/20/CE sean compatibles con el principio de subsidiariedad, los Tratados establecen límites que deben considerarse.

4. REPERCUSIONES PRESUPUESTARIAS

Las repercusiones presupuestarias de la presente propuesta son las siguientes:

- costes de bases de datos (no recurrentes y de mantenimiento),
- personal de la Comisión para gestionar el funcionamiento del Reglamento,
- reuniones entre Estados miembros para velar por el buen funcionamiento del procedimiento de autorización establecido en el Reglamento,
- personal de la Comisión y demás costes para que la Unión proceda a controles e inspecciones.

Estos costes se detallan en la ficha financiera legislativa y se debaten en profundidad en el informe de la evaluación de impacto.

Los costes correrán a cargo de la dotación presupuestaria del programa de «Salud para el Crecimiento» 2014-2020.

Propuesta de

REGLAMENTO DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO

sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE

(Texto pertinente a efectos del EEE)

EL PARLAMENTO EUROPEO Y EL CONSEJO DE LA UNIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea, y, en particular, su artículo 114 y su artículo 168, apartado 4, letra c),

Vista la propuesta de la Comisión¹³,

Previa transmisión del proyecto de acto legislativo a los parlamentos nacionales,

Visto el dictamen del Comité Económico y Social Europeo¹⁴,

Visto el dictamen del Comité de las Regiones¹⁵,

Previa consulta al Supervisor Europeo de Protección de Datos¹⁶,

De conformidad con el procedimiento legislativo ordinario¹⁷,

Considerando lo siguiente:

- (1) En un ensayo clínico hay que proteger la seguridad y los derechos de los sujetos de ensayo, y los datos obtenidos deben ser fiables y consistentes.
- (2) Para que sea posible un control independiente del respeto de estos principios, un ensayo clínico debe estar supeditado a autorización previa.
- (3) Es preciso aclarar la definición de ensayo clínico que figura en la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de

¹³ DO C de , p. .

¹⁴ DO C de , p. .

¹⁵ DO C de , p. .

¹⁶ XXX.

¹⁷ DO C de , p. .

ensayos clínicos de medicamentos de uso humano¹⁸. A tal fin, hay que definir con más precisión el concepto de ensayo clínico, introduciendo el más amplio de «estudio clínico», del cual el ensayo clínico es una categoría. Y hay que definir dicha categoría en función de criterios específicos. Este enfoque tiene debidamente en cuenta las directrices internacionales y está en consonancia con la legislación de la UE sobre medicamentos, que se basa en la dicotomía «ensayo clínico» y «estudio no intervencional».

- (4) La Directiva 2001/20/CE pretendía simplificar y armonizar las disposiciones administrativas por las que se rigen los ensayos clínicos en la Unión Europea, pero ha quedado demostrado que solo se ha alcanzado en parte un enfoque armonizado de la regulación de los ensayos clínicos, lo que dificulta, en particular, realizar un ensayo clínico en varios Estados miembros. En cambio, la evolución científica deja presagiar que los futuros ensayos clínicos se dirigirán a colectivos más específicos, por ejemplo a subgrupos determinados a partir de la información genómica. Para conseguir el número suficiente de sujetos para estos ensayos clínicos puede ser necesario involucrar a muchos Estados miembros, o a todos. Los nuevos procedimientos de autorización de ensayos clínicos deben fomentar la participación del mayor número posible de Estados miembros. Por tanto, con objeto de simplificar los procedimientos de presentación, conviene evitar la presentación multiplicada de información idéntica, y sustituirla por la presentación de un solo expediente de solicitud a un portal único para todos los Estados miembros afectados.
- (5) La experiencia adquirida con la Directiva 2001/20/CE también demuestra que el objetivo de simplificar y armonizar las disposiciones administrativas por las que se rigen los ensayos clínicos en la Unión no puede lograrse mediante la forma jurídica de Directiva, sino que es preciso un Reglamento. Solo un texto jurídico en forma de Reglamento garantiza que los Estados miembros basan su evaluación de una solicitud de autorización de ensayo clínico en criterios idénticos, y no en diversas medidas nacionales de transposición. Esto no solo es así para el proceso de autorización en su conjunto, sino también para las demás cuestiones tratadas en el presente Reglamento, como los informes de seguridad durante los ensayos clínicos y los requisitos de etiquetado de los medicamentos que se utilizan en un ensayo clínico.
- (6) Los Estados miembros afectados deben cooperar en la evaluación de una solicitud de autorización de ensayo clínico. No deben formar parte de esta cooperación los aspectos de carácter intrínsecamente nacional ni los aspectos éticos del ensayo clínico, como el consentimiento informado.
- (7) El procedimiento debe ser flexible y eficaz, para evitar que las demoras administrativas retrasen el inicio de un ensayo clínico.
- (8) Los plazos para evaluar un expediente de solicitud de autorización de ensayo clínico han de ser lo suficientemente largos para evaluarlo, permitir el acceso rápido a tratamientos nuevos e innovadores y conseguir que la Unión siga siendo un lugar atractivo para realizar ensayos clínicos. Por eso la Directiva 2001/20/CE introducía el concepto de autorización tácita, que conviene mantener para garantizar que se respeten

¹⁸ DO L 121 de 1.5.2001, p. 34.

los plazos. Si se produce una crisis sanitaria, los Estados miembros deben tener la posibilidad de evaluar y autorizar con rapidez la realización de un ensayo clínico, por lo que no deben establecerse plazos mínimos de aprobación.

- (9) El riesgo para la seguridad de los sujetos de ensayo proviene sobre todo de dos fuentes, el medicamento en investigación y la intervención, pero muchos ensayos clínicos entrañan un riesgo adicional para la seguridad de los sujetos que es mínimo comparado con el de la práctica clínica. Esto es así, concretamente, cuando el medicamento en investigación ya tiene autorización de comercialización (lo que quiere decir que su calidad, seguridad y eficacia ya se evaluaron durante el procedimiento de autorización) y cuando la intervención solo presenta un riesgo adicional muy limitado para el sujeto de ensayo, comparado con el de la práctica clínica. Estos «ensayos clínicos con intervenciones de poca intensidad» son a menudo cruciales para evaluar tratamientos y diagnósticos estándar y optimizar el uso de medicamentos, con lo que contribuyen a un elevado nivel de salud pública. Conviene que estén sujetos a normas menos rigurosas, por ejemplo plazos de autorización más breves.
- (10) La evaluación de una solicitud de autorización de ensayo clínico debe abordar, en particular, los beneficios terapéuticos y para la salud pública esperados («pertinencia») y el riesgo y los inconvenientes para el sujeto de ensayo. Al considerar la pertinencia hay que tener en cuenta muchos aspectos, como, por ejemplo, si el ensayo clínico ha sido recomendado o impuesto por las autoridades reguladoras responsables de la evaluación y la autorización de la comercialización de medicamentos.
- (11) En el procedimiento de autorización debe preverse la posibilidad de suspender la evaluación para que el promotor pueda abordar preguntas o comentarios planteados en la evaluación del expediente de solicitud. La duración máxima de la suspensión dependerá de si se trata o no de un ensayo clínico con intervenciones de poca intensidad. Además debe garantizarse que, una vez levantada la suspensión, siga quedando tiempo para evaluar la información adicional presentada.
- (12) Algunos aspectos de una solicitud de autorización de ensayo clínico son de carácter intrínsecamente nacional o aspectos éticos del ensayo clínico, que no deben evaluarse en cooperación entre todos los Estados miembros afectados.
- (13) La autorización de un ensayo clínico debe abordar todos los aspectos relativos a la protección de los sujetos de ensayo y a la fiabilidad y consistencia los datos, por lo que debe formar parte de una decisión administrativa única tomada por el Estado miembro afectado.
- (14) Corresponde a cada Estado miembro afectado determinar qué organismos deben participar en esta evaluación, pues se trata de una cuestión de organización interna de cada Estado miembro. Los Estados miembros, al designar estos organismos, deben velar por la participación de profanos y de pacientes, y también de los expertos necesarios. No obstante, en cualquier caso, y de conformidad con las directrices internacionales, la solicitud debe ser evaluada conjuntamente por un número razonable de personas que reúnan entre todas las cualificaciones y la experiencia necesarias. Los evaluadores han de ser independientes del promotor, de la institución del centro de ensayo y de los investigadores involucrados, y estar libres de cualquier otra influencia indebida.

- (15) En la práctica, al presentar una solicitud de autorización de un ensayo clínico, los promotores no siempre saben a ciencia cierta en qué Estados miembros acabará realizándose un ensayo clínico. Procede permitir que los promotores presenten una solicitud únicamente sobre la base de los documentos evaluados conjuntamente por los Estados miembros en los que pueda realizarse el ensayo clínico.
- (16) El promotor ha de poder retirar la solicitud de autorización de un ensayo clínico. No obstante, para garantizar el funcionamiento fiable del procedimiento de evaluación, conviene que solo pueda retirarse una solicitud de autorización de la totalidad del ensayo clínico. Después de la retirada de la solicitud, el promotor debe poder presentar una nueva solicitud de autorización de un ensayo clínico.
- (17) En la práctica, para alcanzar el número exigido de sujetos de ensayo o por otras razones, los promotores pueden querer ampliar un ensayo clínico a otros Estados miembros después de obtenida la autorización inicial. Procede establecer un mecanismo de autorización de esta ampliación que no conlleve la reevaluación de la solicitud por todos los Estados miembros que participaron en la autorización inicial.
- (18) Después de haber sido autorizados, los ensayos clínicos suelen sufrir muchas modificaciones, ya sea de realización, diseño, metodología, medicamento en investigación o medicamento auxiliar, investigador o centro de ensayo. Cuando estas modificaciones tienen repercusiones importantes en la seguridad y los derechos de los sujetos de ensayo o en la fiabilidad y consistencia de los datos obtenidos en el ensayo clínico, deben someterse a un procedimiento de autorización similar al inicial.
- (19) Conviene armonizar el contenido del expediente de solicitud de autorización de un ensayo clínico para que todos los Estados miembros dispongan de la misma información y para simplificar el proceso.
- (20) Con el fin de aumentar la transparencia en este ámbito, los datos de ensayos clínicos que se presenten en apoyo de una solicitud de autorización de otro ensayo deben basarse únicamente en ensayos clínicos registrados en una base de datos de acceso público.
- (21) Corresponde a cada Estado miembro establecer los requisitos lingüísticos del expediente de solicitud. Para facilitar el proceso de evaluación de una solicitud de autorización de ensayo clínico, los Estados miembros deberían estudiar la posibilidad de aceptar, como lengua de la documentación no destinada al sujeto de ensayo, una lengua generalmente comprendida en el ámbito médico.
- (22) La dignidad humana y el derecho a la integridad de la persona están reconocidos en la Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea. En particular, la Carta establece que cualquier intervención en el marco de la medicina y la biología debe respetar el consentimiento libre e informado de la persona de que se trate. La Directiva 2001/20/CE contenía un amplio conjunto de normas para la protección de los sujetos de ensayo, que conviene mantener. Las normas para determinar el representante legal de las personas no capacitadas y menores de edad difieren entre los Estados miembros, y conviene que sigan siendo los Estados miembros quienes las establezcan.
- (23) El presente Reglamento debe establecer reglas claras sobre el consentimiento informado en situaciones de emergencia. Puede tratarse de un paciente cuya vida corre súbitamente peligro por politraumatismo, ictus o infarto cardíaco y necesita una

actuación médica inmediata. En tal caso puede ser pertinente intervenir en el marco de un ensayo clínico en curso que ya esté aprobado. Pero hay circunstancias, si el paciente está inconsciente o su representante legal no está disponible inmediatamente, que impiden recabar el consentimiento informado antes de la actuación. Por ello, el Reglamento debe establecer reglas claras que permitan incluir a estos pacientes en el ensayo clínico, en condiciones muy estrictas. Además, este ensayo clínico ha de guardar relación directa con la afección que genera la imposibilidad del paciente de dar su consentimiento informado. Debe respetarse cualquier objeción previa que el paciente haya expresado, y buscarse el consentimiento informado del sujeto o de su representante legal lo antes posible.

- (24) De conformidad con las directrices internacionales, el sujeto de ensayo debe dar su consentimiento libre e informado por escrito, salvo en situaciones excepcionales, y basándose en información clara, pertinente y que haya comprendido.
- (25) Para que los pacientes puedan sopesar la posibilidad de participar en un ensayo clínico y para que el Estado miembro afectado pueda supervisarlos con eficacia, deben notificarse el inicio del ensayo clínico, el final del reclutamiento y la finalización del ensayo clínico. De acuerdo con las normas internacionales, los resultados deben notificarse a las autoridades competentes antes de transcurrido un año desde la finalización del ensayo clínico.
- (26) Para que el promotor pueda evaluar toda la información de seguridad que pueda ser importante, el investigador debe comunicarle todos los acontecimientos adversos graves.
- (27) El promotor debe evaluar la información recibida del investigador y comunicar a la Agencia la información de seguridad acerca de los acontecimientos adversos graves que constituyen sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas.
- (28) La Agencia debe transmitir esta información a los Estados miembros para que la evalúen.
- (29) Los miembros de la Conferencia Internacional sobre Armonización de los requisitos técnicos para el registro de los medicamentos de uso humano (ICH) han consensuado unas detalladas directrices de buenas prácticas clínicas, internacionalmente aceptadas en la planificación, la realización, el registro y la comunicación de los ensayos clínicos, coherentes con los principios derivados de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Al planificar, realizar, registrar y comunicar ensayos clínicos pueden plantearse detalles relativos al nivel adecuado de calidad. En tal caso, las directrices de buenas prácticas clínicas de la ICH deben servir de orientación para la aplicación de las normas establecidas en el presente Reglamento, siempre que no haya otras orientaciones específicas de la Comisión y sin perjuicio de lo dispuesto en el presente Reglamento.
- (30) El promotor debe proceder al seguimiento adecuado de la realización de un ensayo clínico para garantizar la fiabilidad y la consistencia de los resultados. El seguimiento también puede contribuir a la seguridad de los sujetos de ensayo, respetando sus derechos fundamentales y considerando las características del ensayo clínico, que también deben tenerse en cuenta al establecer el grado de seguimiento.

- (31) El personal, en particular de investigación y sanitario, implicado en la realización del ensayo clínico debe estar suficientemente cualificado para la realización de sus tareas, y las instalaciones en las que vaya a llevarse a cabo el ensayo clínico deben ser apropiadas.
- (32) Según las circunstancias del ensayo clínico, debe ser posible rastrear los medicamentos en investigación y determinados medicamentos auxiliares para garantizar la seguridad de los sujetos de ensayo y la consistencia y fiabilidad de los datos. Por las mismas razones, esos medicamentos deben destruirse en caso necesario y según las circunstancias del ensayo clínico, en función de determinadas condiciones de almacenamiento.
- (33) Si durante un ensayo clínico un promotor se entera de incumplimientos graves de las normas relativas a su realización, debe comunicarlo a los Estados miembros afectados, para que, en caso necesario, tomen medidas.
- (34) Además de las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, puede ser preciso notificar oportunamente a los Estados miembros afectados otros acontecimientos pertinentes en cuanto a la relación beneficio-riesgo.
- (35) Cuando acontecimientos inesperados exijan modificar urgentemente un ensayo clínico, procede que el promotor y el investigador puedan tomar las medidas urgentes de seguridad sin autorización previa.
- (36) Para garantizar que el ensayo clínico se realiza cumpliendo el protocolo, y para que los investigadores conozcan los medicamentos en investigación que administran, el promotor ha de proporcionar a los investigadores un manual del investigador.
- (37) La información generada en el ensayo clínico debe registrarse, tratarse y almacenarse adecuadamente con el fin de garantizar los derechos y la seguridad del sujeto de ensayo, la consistencia y fiabilidad de los datos obtenidos en el ensayo clínico, la notificación y la interpretación exactas, el control eficaz por el promotor y la inspección efectiva por los Estados miembros o la Comisión.
- (38) Para poder demostrar el cumplimiento del protocolo y del presente Reglamento, el promotor y el investigador deben llevar un archivo maestro del ensayo clínico, con la documentación que permita una supervisión eficaz (seguimiento por el promotor e inspección por los Estados miembros y la Comisión). El archivo maestro del ensayo clínico debe conservarse de modo que permita la supervisión tras la finalización del ensayo clínico.
- (39) Los medicamentos destinados a ensayos de investigación y desarrollo no entran en el ámbito de aplicación de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano¹⁹. Entre ellos figuran los utilizados en ensayos clínicos. Procede que estén cubiertos por normas específicas que tengan en cuenta sus peculiaridades. Al establecer dichas normas conviene distinguir entre los medicamentos en investigación (el sometido a ensayo y los de referencia, incluidos los

¹⁹ DO L 311 de 28.11.2001, p. 67.

placebos) y los medicamentos auxiliares (los utilizados en un ensayo clínico pero no como medicamentos en investigación), como los utilizados para el tratamiento de fondo, para pruebas de provocación, como tratamiento de rescate o para evaluar los criterios de valoración en un ensayo clínico. Los medicamentos auxiliares no deben incluir los concomitantes, es decir, aquellos que no guardan relación con el ensayo clínico ni son pertinentes para su diseño.

- (40) Para garantizar la seguridad de los sujetos de ensayo y la fiabilidad y consistencia de los datos obtenidos en un ensayo clínico, y para poder distribuir los medicamentos en investigación y los auxiliares a los centros de ensayo en toda la Unión, procede establecer normas de fabricación e importación de medicamentos en investigación y medicamentos auxiliares. Como es el caso de la Directiva 2001/20/CE, dichas normas deben reflejar las normas existentes de prácticas correctas de fabricación de los medicamentos cubiertos por la Directiva 2001/83/CE. En algunos casos específicos, procede autorizar excepciones a las normas para facilitar la realización de un ensayo clínico. Por lo tanto, las normas aplicables deben permitir una cierta flexibilidad, a condición de que no se vean comprometidas la seguridad de los sujetos de ensayo ni la fiabilidad y la consistencia de los datos obtenidos en el ensayo clínico.
- (41) Los medicamentos en investigación y los auxiliares deben ser debidamente etiquetados para garantizar la seguridad de los sujetos de ensayo y la fiabilidad y consistencia de los datos obtenidos en un ensayo clínico, y para poder distribuir estos medicamentos a los centros de ensayo en toda la Unión. Las normas de etiquetado deben adaptarse a los riesgos para la seguridad de los sujetos de ensayo y para la fiabilidad y consistencia de los datos obtenidos en un ensayo clínico. Cuando el medicamento en investigación o el medicamento auxiliar ya se comercializan como medicamentos autorizados de conformidad con la Directiva 2001/83/CE, como norma general no debe exigirse un etiquetado adicional en el caso de ensayos sin anonimato. Además, hay medicamentos específicos, como los radiofármacos utilizados como medicamentos en investigación para el diagnóstico, para los que son inadecuadas las normas generales de etiquetado, pues su uso en ensayos clínicos está muy controlado.
- (42) Con el fin de delimitar claramente las competencias, y en consonancia con las directrices internacionales, la Directiva 2001/20/CE introdujo el concepto de «promotor», que conviene mantener.
- (43) En la práctica, puede tratarse de redes poco estructuradas o informales de investigadores o instituciones de investigación que llevan a cabo juntas un ensayo clínico y deben poder ser copromotores del mismo. Para no diluir el concepto de responsabilidad en un ensayo clínico con varios promotores, todos ellos deben estar sometidos a las obligaciones del promotor con arreglo al presente Reglamento. Sin embargo, conviene que los copromotores puedan dividirlas mediante acuerdo contractual.
- (44) El promotor de un ensayo clínico puede estar ubicado en un tercer país. Para facilitar la supervisión y el control, un promotor ubicado en un tercer país debe designar en la Unión a una persona que sirva de contacto entre la autoridad competente del Estado miembro afectado y el promotor, y que puede ser una persona física o jurídica.
- (45) Cuando los daños causados a un sujeto de ensayo clínico conllevan la responsabilidad civil o penal del investigador o del promotor, conviene que las condiciones de tal

responsabilidad, la causalidad, el nivel de daños y las sanciones sigan rigiéndose por la legislación nacional.

- (46) En ensayos clínicos con medicamentos en investigación no autorizados, o cuando la intervención presenta un riesgo no insignificante para la seguridad del sujeto, procede contemplar una compensación por daños y perjuicios, debidamente solicitada, de conformidad con la legislación aplicable.
- (47) Actualmente, esta indemnización por daños se ofrece mediante seguros. El seguro puede cubrir los daños y perjuicios que han de abonar al sujeto el promotor y el investigador, si queda establecida su responsabilidad. Puede asimismo servir para indemnizar directamente al sujeto sin previo establecimiento de la responsabilidad del promotor o el investigador. La experiencia pone de manifiesto que el mercado de los seguros es pequeño y que los costes de cobertura de seguros son desproporcionadamente elevados. Además, dado que los regímenes de responsabilidad civil varían considerablemente entre Estados miembros, es difícil y oneroso para el promotor de un ensayo multinacional asegurarse siguiendo las diversas legislaciones nacionales. Por ello procede que cada Estado miembro, de conformidad con su legislación, establezca un mecanismo nacional de indemnización.
- (48) Procede facultar a cada Estado miembro afectado para finalizar anticipadamente, suspender o modificar un ensayo clínico.
- (49) Para velar por el cumplimiento del presente Reglamento, los Estados miembros deben poder efectuar inspecciones, y disponer de la suficiente capacidad de inspección.
- (50) La Comisión debe poder controlar si los Estados miembros supervisan adecuadamente el cumplimiento del presente Reglamento. Además, la Comisión debe poder controlar si los sistemas reglamentarios de terceros países garantizan el cumplimiento de las disposiciones específicas del presente Reglamento y de la Directiva 2001/83/CE en cuanto a los ensayos clínicos realizados en terceros países.
- (51) Con el fin de agilizar y facilitar el flujo de información entre los promotores y los Estados miembros, así como entre los Estados miembros, la Comisión debe crear y mantener una base de datos, a la que se accede a través de un portal.
- (52) La base de datos debe contener toda la información pertinente sobre el ensayo clínico sin recoger datos personales de los sujetos de ensayo. La información de la base de datos debe ser pública, salvo que por razones específicas no deba publicarse un elemento de la misma, para proteger el derecho del individuo al respeto de su vida privada y el derecho a la protección de sus datos de carácter personal, reconocidos en los artículos 7 y 8 de la Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea.
- (53) En un Estado miembro puede haber varios organismos que participan en el proceso de autorización de un ensayo clínico. Con vistas a una cooperación eficaz y efectiva entre Estados miembros, cada uno de ellos debe designar un punto de contacto.
- (54) El procedimiento de autorización establecido en el presente Reglamento está controlado en gran medida por los Estados miembros. No obstante, la Comisión debe prestar apoyo a su buen funcionamiento, de conformidad con el presente Reglamento.

- (55) A fin de realizar las actividades establecidas en el presente Reglamento, conviene autorizar a los Estados miembros a cobrar tasas. Sin embargo, los Estados miembros no deben exigir pagos múltiples a diferentes organismos que evalúan, en un Estado miembro dado, una solicitud de autorización de un ensayo clínico.
- (56) Para garantizar condiciones uniformes de aplicación del presente Reglamento, deben otorgarse competencias de ejecución a la Comisión para que pueda adoptar actos de ejecución en relación con las inspecciones. Dichas competencias deben ejercerse de conformidad con el Reglamento (UE) n° 182/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de febrero de 2011, por el que se establecen las normas y los principios generales relativos a las modalidades de control por parte de los Estados miembros del ejercicio de las competencias de ejecución por la Comisión²⁰.
- (57) Para garantizar que la información y documentación presentadas al solicitar la autorización de un ensayo clínico o una modificación sustancial permita su evaluación a la luz del progreso técnico y de los requisitos reglamentarios globales, para garantizar un elevado nivel de protección del sujeto de ensayo y la fiabilidad y consistencia de los datos obtenidos en un ensayo clínico, mediante un proceso eficaz de informes de seguridad y de requisitos detallados de fabricación y etiquetado de los medicamentos utilizados en un ensayo clínico, procede conferir competencias a la Comisión para que adopte actos delegados, de conformidad con el artículo 290 del Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea, destinados a modificar la lista de la información y documentación que debe presentarse al solicitar la autorización de un ensayo clínico o una modificación sustancial, a modificar los aspectos técnicos de los informes de seguridad en ensayos clínicos, a adoptar requisitos detallados de prácticas correctas de fabricación, y a modificar la lista de la información que debe figurar en el etiquetado de los medicamentos utilizados en un ensayo clínico. Es especialmente importante que la Comisión celebre las consultas que proceda, incluidas las consultas a expertos, durante sus trabajos de preparación. Al preparar y redactar los actos delegados, la Comisión debe garantizar la transmisión simultánea, oportuna y apropiada de los documentos pertinentes al Parlamento Europeo y al Consejo.
- (58) El artículo 4, apartado 5, de la Directiva 2001/83/CE establece que la legislación nacional que prohíbe o restringe el uso de cualquier tipo específico de células humanas o animales no debe, en principio, verse afectada por la Directiva y los Reglamentos a los que hace mención. De modo similar, el presente Reglamento no debe afectar a la legislación nacional que prohíbe o restringe el uso de cualquier tipo específico de células humanas o animales. Como en la Directiva 2001/83/CE, los Estados miembros deben comunicar a la Comisión las disposiciones nacionales correspondientes.
- (59) La Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos²¹, se aplica al tratamiento de datos personales en los Estados miembros bajo supervisión de sus autoridades competentes, concretamente de las autoridades públicas independientes que designen, mientras que el Reglamento (CE) n° 45/2001 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de diciembre de 2000, relativo a la protección de las personas físicas en lo que

²⁰ DO L 55 de 28.02.2011, p. 13.

²¹ DO L 281 de 23.11.1995, p. 31.

respecta al tratamiento de datos personales por las instituciones y los organismos comunitarios y a la libre circulación de estos datos²² es de aplicación al tratamiento de datos personales por la Comisión y la Agencia en el marco del presente Reglamento, bajo supervisión del Supervisor Europeo de Protección de Datos.

- (60) Sin perjuicio de los sistemas nacionales que establecen el coste y el reembolso de los tratamientos médicos, los sujetos de ensayo no deben tener que pagar por los medicamentos en investigación.
- (61) El procedimiento de autorización establecido en el presente Reglamento debe aplicarse lo antes posible, para que los promotores se beneficien de un procedimiento de autorización agilizado. No obstante, para poder crear a escala de la Unión todas las funcionalidades informáticas necesarias para el procedimiento de autorización, conviene establecer un plazo razonable antes de que se aplique el presente Reglamento.
- (62) Procede derogar la Directiva 2001/20/CE para que a la realización de ensayos clínicos en la Unión se aplique un único conjunto de normas. Para facilitar la transición hacia las normas establecidas en el presente Reglamento, conviene autorizar a los promotores a que, durante un período transitorio, inicien y lleven a cabo un ensayo clínico de conformidad con la Directiva 2001/20/CE.
- (63) El presente Reglamento está en consonancia con los documentos que contienen las directrices internacionales fundamentales sobre ensayos clínicos, como la versión más reciente (de 2008) de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y las directrices de buenas prácticas clínicas de ella derivadas.
- (64) El presente Reglamento tiene la doble base jurídica del artículo 114 y del artículo 168, apartado 4, letra c), del TFUE y persigue el establecimiento del mercado interior en materia de ensayos clínicos y de medicamentos de uso humano, partiendo de un elevado nivel de protección de la salud. Al mismo tiempo establece altos niveles de calidad y seguridad de los medicamentos, respondiendo a preocupaciones comunes de seguridad al respecto. Ambos objetivos se persiguen de manera simultánea, pues son inseparables y ninguno está subordinado al otro: en línea con el artículo 114 del TFUE, el Reglamento armoniza las normas de realización de ensayos clínicos en la UE, garantizando así el funcionamiento del mercado interior con vistas a la realización de un ensayo clínico en varios Estados miembros, la aceptabilidad en toda la Unión de los datos obtenidos en un ensayo clínico y presentados al solicitar autorización para otro ensayo clínico o la comercialización de un medicamento, y la libre circulación de los medicamentos utilizados en un ensayo clínico. En línea con el artículo 168, apartado 4, letra c), del TFUE, el presente Reglamento establece altos niveles de calidad y seguridad de los medicamentos, al garantizar que los datos obtenidos en ensayos clínicos son fiables y consistentes, en los que han de basarse los tratamientos y los medicamentos que se supone deben mejorar el tratamiento de los pacientes. Además, el presente Reglamento fija normas elevadas de calidad y seguridad de los medicamentos utilizados en un ensayo clínico, garantizando así la seguridad de los sujetos de ensayo.

²² DO L 8 de 12.1.2001, p. 1.

- (65) El presente Reglamento respeta los derechos fundamentales y observa los principios reconocidos, en particular, por la Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea, concretamente sobre la dignidad humana, la integridad de la persona, los derechos del menor, el respeto de la vida privada y familiar, la protección de datos de carácter personal y la libertad de las artes y de las ciencias. Los Estados miembros deben aplicar el presente Reglamento de conformidad con dichos derechos y principios.
- (66) Dado que el objetivo del presente Reglamento de garantizar en toda la Unión la fiabilidad y consistencia de los datos de ensayos clínicos, y la seguridad y los derechos de los sujetos, no puede ser alcanzado de manera suficiente por los Estados miembros y que, debido al alcance de la actuación, puede lograrse mejor a escala de la Unión, esta puede adoptar medidas, de acuerdo con el principio de subsidiariedad consagrado en el artículo 5 del Tratado de la Unión Europea. De conformidad con el principio de proporcionalidad enunciado en dicho artículo, el presente Reglamento no excede de lo necesario para alcanzar este objetivo.

HAN ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

Capítulo I

Disposiciones generales

Artículo 1 *Ámbito de aplicación*

El presente Reglamento se aplicará a los ensayos clínicos realizados en la Unión.

No se aplicará a los estudios no intervencionales.

Artículo 2 *Definiciones*

A efectos del presente Reglamento, se aplicarán las definiciones de «medicamento», «radiofármaco», «reacción adversa», «reacción adversa grave», «acondicionamiento primario» y «embalaje exterior» que figuran en el artículo 1, apartados 2, 6, 11, 12, 23 y 24, de la Directiva 2001/83/CE.

Se aplicarán, además, las siguientes definiciones:

- 1) «Estudio clínico»: toda investigación relativa a personas destinada a
 - a) descubrir o comprobar los efectos clínicos, farmacológicos o demás efectos farmacodinámicos de uno o más medicamentos,
 - b) identificar cualquier reacción adversa a uno o más medicamentos, o
 - c) estudiar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de uno o más medicamentos

con el objetivo de determinar su seguridad o eficacia.

- 2) «Ensayo clínico»: un estudio clínico que cumpla cualquiera de las siguientes condiciones:
 - a) los medicamentos en investigación no están autorizados;
 - b) según el protocolo del estudio clínico, los medicamentos en investigación no se utilizan de conformidad con los términos de la autorización de comercialización del Estado miembro afectado;
 - c) al sujeto de ensayo se le asigna de antemano una estrategia terapéutica determinada, que no forma parte de la práctica clínica habitual del Estado miembro afectado;
 - d) la decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico;
 - e) se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo que van más allá de la práctica clínica habitual.
- 3) «Ensayo clínico con intervenciones de poca intensidad»: un ensayo clínico que cumpla todas las condiciones siguientes:
 - a) los medicamentos en investigación están autorizados;
 - b) según el protocolo del ensayo clínico, los medicamentos en investigación se utilizan de conformidad con los términos de la autorización de comercialización, o su uso constituye un tratamiento estándar en alguno de los Estados miembros afectados;
 - c) los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo o carga adicional para la seguridad de los sujetos que es mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual en alguno de los Estados miembros afectados.
- 4) «Estudio no intervencional»: un estudio clínico distinto de un ensayo clínico.
- 5) «Medicamento en investigación»: el que se está sometiendo a prueba o utilizando como referencia, incluso como placebo, en un ensayo clínico.
- 6) «Práctica clínica habitual»: el tratamiento que suele seguirse para tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad o afección.
- 7) «Medicamento de terapia avanzada en investigación»: medicamento en investigación que responde a la definición de medicamento de terapia avanzada del artículo 2, apartado 1, del Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo²³.

²³ DO L 324 de 10.12.2007, p. 121.

- 8) «Medicamento auxiliar»: medicamento utilizado en un ensayo clínico, pero no como medicamento en investigación.
- 9) «Medicamento en investigación autorizado»: medicamento autorizado de conformidad con el Reglamento (CE) nº 726/2004 o bien, en cualquier Estado miembro afectado, de conformidad con la Directiva 2001/83/CE, al margen de los cambios de etiquetado, que se utiliza como medicamento en investigación.
- 10) «Medicamento auxiliar autorizado»: medicamento autorizado de conformidad con el Reglamento (CE) nº 726/2004 o bien, en cualquier Estado miembro afectado, de conformidad con la Directiva 2001/83/CE, al margen de los cambios de etiquetado, que se utiliza como medicamento auxiliar.
- 11) «Estado miembro afectado»: Estado miembro en el que se ha presentado una solicitud de autorización de ensayo clínico o de modificación sustancial en virtud de los capítulos II y III del presente Reglamento.
- 12) «Modificación sustancial»: todo cambio de cualquier aspecto del ensayo clínico que se realice tras la notificación de la decisión a que se hace referencia en los artículos 8, 14, 19, 20 y 23 y que pueda tener repercusiones importantes en la seguridad o los derechos de los sujetos de ensayo o en la fiabilidad y consistencia de los datos obtenidos en el ensayo clínico.
- 13) «Promotor»: individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio y la gestión de un ensayo clínico.
- 14) «Investigador»: persona encargada de la realización del ensayo clínico en un centro de ensayos clínicos.
- 15) «Sujeto de ensayo»: persona que, en un ensayo clínico, recibe el medicamento en investigación o sirve como control.
- 16) «Menor»: sujeto de ensayo que, según la normativa del Estado miembro afectado, no ha alcanzado la edad de competencia jurídica para dar su consentimiento informado.
- 17) «Sujeto no capacitado»: sujeto de ensayo que, por razones distintas a las de edad de competencia jurídica, está jurídicamente incapacitado para dar su consentimiento informado, según la normativa del Estado miembro afectado;
- 18) «Representante legal»: persona física o jurídica, autoridad u organismo que, según la normativa del Estado miembro afectado, da su consentimiento informado por un sujeto de ensayo menor o no capacitado.
- 19) «Consentimiento informado»: proceso por el cual un sujeto confirma voluntariamente su disposición a participar en un ensayo determinado, tras haber sido informado de todos los aspectos del mismo que sean pertinentes para su decisión de participar.
- 20) «Protocolo»: documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo clínico.

- 21) «Fabricación»: la fabricación total o parcial, así como las operaciones de división, envasado y etiquetado (incluido el enmascaramiento).
- 22) «Inicio del ensayo clínico»: primer acto de reclutamiento de un posible sujeto, salvo que el protocolo lo defina de otro modo.
- 23) «Finalización del ensayo clínico»: última visita del último sujeto de ensayo, salvo que el protocolo lo defina de otro modo.
- 24) «Paralización temporal del ensayo clínico»: interrupción de la realización de un ensayo clínico por el promotor, que tiene la intención de reanudarlo.
- 25) «Suspensión del ensayo clínico»: interrupción de la realización de un ensayo clínico por un Estado miembro.
- 26) «Buenas prácticas clínicas»: conjunto detallado de requisitos éticos y científicos de calidad del diseño, la planificación, la realización, el seguimiento, la auditoría, el registro, el análisis y la comunicación de ensayos clínicos para garantizar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de ensayo, así como la fiabilidad y consistencia de los datos obtenidos en el ensayo clínico.
- 27) «Inspección»: revisión oficial por una autoridad competente de los documentos, las instalaciones, los registros, los sistemas de garantía de calidad y cualesquiera otros elementos que la autoridad competente considere relacionados con el ensayo clínico y que puedan encontrarse en el lugar del ensayo, en las instalaciones del promotor o del organismo de investigación por contrato, o en cualquier otro establecimiento que la autoridad competente considere oportuno inspeccionar.
- 28) «Acontecimiento adverso»: cualquier incidente médico perjudicial que sobreviene a un sujeto de ensayo al que se ha administrado un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con el mismo.
- 29) «Acontecimiento adverso grave»: cualquier incidente médico perjudicial que, a cualquier dosis, haga necesaria la hospitalización o la prolongación de esta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, dé lugar a una anomalía o malformación congénita, sea potencialmente mortal o produzca la muerte.
- 30) «Reacción adversa grave e inesperada»: reacción adversa grave cuya naturaleza, gravedad o desenlace no sean coherentes con la información de seguridad de referencia.

A efectos del presente Reglamento, un sujeto de ensayo que responda a la vez a las definiciones de «menor» y de «no capacitado» se considerará «sujeto no capacitado».

Artículo 3 *Principio general*

Un ensayo clínico solo podrá realizarse si

- quedan protegidos los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos y

- los datos obtenidos en el ensayo clínico van a ser fiables y consistentes.

Capítulo II

Procedimiento de autorización de un ensayo clínico

Artículo 4 *Autorización previa*

Un ensayo clínico estará sometido a autorización, de conformidad con el presente capítulo.

Artículo 5 *Presentación de una solicitud*

1. Para obtener una autorización, el promotor presentará un expediente de solicitud a los Estados miembros en los que desee realizar un ensayo, mediante el portal previsto en el artículo 77 («el portal de la UE»).

El promotor propondrá a uno de los Estados miembros afectados como Estado miembro declarante.

Si no desea ser el Estado miembro declarante, este Estado miembro propuesto buscará otro Estado miembro que acepte serlo. Si ningún Estado miembro afectado acepta ser el Estado miembro declarante, lo será el Estado miembro propuesto.

2. Antes de transcurridos seis días desde la presentación del expediente de solicitud, el Estado miembro propuesto, mediante el portal de la UE, comunicará al promotor lo siguiente:
 - a) si es el Estado miembro declarante, o qué otro Estado miembro afectado lo es;
 - b) si el ensayo clínico entra en el ámbito de aplicación del presente Reglamento;
 - c) si la solicitud está completa, de conformidad con el anexo I;
 - d) si se trata efectivamente de un ensayo clínico con intervenciones de poca intensidad, cuando así lo haya alegado el promotor.
3. Cuando el Estado miembro propuesto como declarante no se haya comunicado con el promotor en el plazo previsto en el apartado 2, el ensayo clínico se considerará incluido en el ámbito de aplicación del presente Reglamento, la solicitud se considerará completa, el ensayo clínico se considerará un ensayo clínico con intervenciones de poca intensidad, cuando así lo haya alegado el promotor, y el Estado miembro propuesto será el Estado miembro declarante.
4. Cuando el Estado miembro propuesto como declarante considere que la solicitud está incompleta, que no entra en el ámbito de aplicación del presente Reglamento, o que no se trata de un ensayo clínico con intervenciones de poca intensidad, cuando así lo haya alegado el promotor, se lo comunicará al promotor a través del portal de la UE,

y fijará un plazo máximo de seis días para que el promotor presente sus observaciones o complete la solicitud mediante el portal de la UE.

Cuando el promotor no haya presentado observaciones ni completado la solicitud en el plazo previsto en el párrafo primero, la solicitud se considerará retirada.

Cuando el Estado miembro propuesto como declarante no haya comunicado al promotor lo previsto en el apartado 2, letras a) a d), en el plazo de tres días tras la recepción de las observaciones o de la solicitud completa, la solicitud se considerará completa, el ensayo clínico se considerará incluido en el ámbito de aplicación del presente Reglamento, el ensayo clínico se considerará un ensayo clínico con intervenciones de poca intensidad, cuando así lo haya alegado el promotor, y el Estado miembro propuesto será el Estado miembro declarante.

5. A efectos del presente capítulo, la fecha de notificación al promotor con arreglo a lo dispuesto en el apartado 2 será la fecha de validación de la solicitud. Si no hay notificación al promotor, la fecha de validación será el último día de los plazos mencionados en los apartados 2 y 4.

Artículo 6

Informe de evaluación. Aspectos que cubre la parte I

1. El Estado miembro declarante evaluará los siguientes aspectos de la solicitud:
 - a) la conformidad con el capítulo V en lo relativo a:
 - i) los beneficios terapéuticos y para la salud pública que se esperan, teniendo en cuenta:
 - las características de los medicamentos en investigación y lo que se sepa de ellos;
 - la pertinencia del ensayo clínico, teniendo en cuenta el estado actual de los conocimientos científicos, y si el ensayo clínico ha sido recomendado o impuesto por las autoridades de reglamentación competentes en materia de evaluación y de autorización de comercialización de medicamentos;
 - la fiabilidad y consistencia de los datos obtenidos en el ensayo clínico, teniendo en cuenta el planteamiento estadístico, el diseño del ensayo y su metodología (tamaño de la muestra, aleatorización, comparadores y criterios de valoración);
 - ii) los riesgos e inconvenientes para el sujeto de ensayo, tomando en consideración:
 - las características de los medicamentos en investigación y los medicamentos auxiliares, y lo que se sepa de ellos;
 - las características de la intervención, comparada con la práctica clínica habitual;

- las medidas de seguridad: cómo está previsto minimizar riesgos, seguimiento, informes de seguridad y plan de seguridad;
 - el riesgo que entraña para la salud del sujeto de ensayo la enfermedad para la que se está sometiendo a estudio el medicamento en investigación;
 - b) el cumplimiento de los requisitos de fabricación e importación de medicamentos en investigación y medicamentos auxiliares establecidos en el capítulo IX;
 - c) el cumplimiento de los requisitos de etiquetado establecidos en el capítulo X;
 - d) si el manual del investigador es completo y adecuado.
2. El Estado miembro declarante elaborará un informe de evaluación, cuya parte I consistirá en la evaluación de los aspectos expuestos en el apartado 1.
3. El informe de evaluación contendrá una de las siguientes conclusiones relativas a los aspectos abordados en su parte I:
- a) la realización del ensayo clínico es aceptable, habida cuenta de los requisitos establecidos en el presente Reglamento;
 - b) la realización del ensayo clínico es aceptable, habida cuenta de los requisitos establecidos en el presente Reglamento, pero sometida al cumplimiento de condiciones específicas que se detallarán en la conclusión;
 - c) la realización del ensayo clínico no es aceptable, habida cuenta de los requisitos establecidos en el presente Reglamento.
4. El Estado miembro declarante presentará la parte I del informe de evaluación, con su conclusión, al promotor y a los demás Estados miembros afectados en los siguientes plazos:
- a) diez días a partir de la fecha de validación de un ensayo clínico con intervenciones de poca intensidad;
 - b) veinticinco días a partir de la fecha de validación de un ensayo clínico distinto de uno con intervenciones de poca intensidad;
 - c) treinta días a partir de la fecha de validación de un ensayo clínico con un medicamento de terapia avanzada en investigación.

A efectos del presente capítulo, la fecha de evaluación será la fecha de presentación del informe al promotor y a los demás Estados miembros afectados.

5. Hasta la fecha de evaluación, los Estados miembros afectados podrán comunicar cualesquiera observaciones sobre la solicitud al Estado miembro declarante, que las tendrá debidamente en cuenta.

6. Únicamente el Estado miembro declarante podrá, entre la fecha de validación y la de evaluación, solicitar al promotor explicaciones suplementarias, a partir de las observaciones mencionadas en el apartado 5.

Para obtener estas explicaciones suplementarias, el Estado miembro declarante podrá suspender el plazo mencionado en el apartado 4 durante un máximo de diez días, en el caso de un ensayo clínico con intervenciones de poca intensidad, y durante un máximo de veinte días, en el caso de un ensayo clínico distinto de uno con intervenciones de poca intensidad.

Si una vez recibidas estas explicaciones suplementarias quedan menos de tres días, en el caso de un ensayo clínico con intervenciones de poca intensidad, o menos de cinco días, en el caso de un ensayo clínico distinto de uno con intervenciones de poca intensidad, para presentar la parte I del informe de evaluación, el plazo se ampliará otros tres o cinco días, respectivamente.

Si el promotor no da explicaciones suplementarias en el plazo fijado por el Estado miembro declarante de conformidad con el párrafo segundo, la solicitud se considerará retirada.

Tanto la solicitud como las explicaciones suplementarias se presentarán a través del portal de la UE.

7. Por iniciativa propia, el promotor podrá modificar el contenido de la solicitud únicamente entre la fecha de validación y la de evaluación y solo por razones debidamente justificadas. En tal caso, el Estado miembro declarante podrá, en función de la magnitud de la modificación, suspender el plazo mencionado en el apartado 4 durante un máximo de sesenta días.

Artículo 7

Informe de evaluación. Aspectos que cubre la parte II

1. Cada Estado miembro afectado evaluará, para su territorio, los siguientes aspectos de la solicitud:
 - a) el cumplimiento de los requisitos de consentimiento informado establecidos en el capítulo V;
 - b) si las modalidades de resarcir o compensar a investigadores y sujetos de ensayo cumplen los requisitos establecidos en el capítulo V;
 - c) si las modalidades de reclutamiento de los sujetos de ensayo cumplen los requisitos establecidos en el capítulo V;
 - d) el cumplimiento de la Directiva 95/46/CE;
 - e) el cumplimiento del artículo 46;
 - f) el cumplimiento del artículo 47;
 - g) el cumplimiento del artículo 72;

- h) el cumplimiento de las normas de recogida, almacenamiento y uso futuro de muestras biológicas del sujeto de ensayo.

La evaluación de los aspectos expuestos en el apartado 1 constituirá la parte II del informe de evaluación.

2. Cada Estado miembro afectado deberá completar su evaluación en un plazo de diez días a partir de la fecha de validación. Solo en ese plazo, y por motivos justificados, podrá solicitar al promotor explicaciones suplementarias sobre los aspectos mencionados en el apartado 1.
3. Para obtener estas explicaciones suplementarias, el Estado miembro afectado podrá suspender el plazo mencionado en el apartado 2 durante un máximo de diez días.

Si una vez recibidas estas explicaciones suplementarias quedan menos de cinco días para finalizar la evaluación mencionada en el apartado 1, el plazo se ampliará otros cinco días.

Si el promotor no da explicaciones suplementarias en el plazo fijado por el Estado miembro de conformidad con el párrafo primero, la solicitud se considerará retirada. La retirada se aplicará únicamente con relación al Estado miembro afectado.

Tanto la solicitud como las explicaciones suplementarias se presentarán a través del portal de la UE.

Artículo 8 *Decisión sobre el ensayo clínico*

1. Cada Estado miembro afectado comunicará al promotor a través del portal de la UE si el ensayo clínico se autoriza, si se autoriza con condiciones o si no se autoriza.

La notificación se efectuará mediante una decisión única, en el plazo de diez días a partir de la fecha de evaluación o del último día de la evaluación prevista en el artículo 7 (la que sea posterior).

2. Si la conclusión de la parte I del informe de evaluación del Estado miembro declarante es que la realización del ensayo clínico es aceptable o aceptable con condiciones, la conclusión del Estado miembro afectado tendrá que coincidir con la del Estado miembro declarante.

Sin perjuicio de lo dispuesto en el primer párrafo, un Estado miembro afectado podrá manifestar su desacuerdo con la conclusión del Estado miembro declarante solamente por los siguientes motivos:

- a) diferencias significativas en la práctica clínica habitual entre el Estado miembro afectado y el Estado miembro declarante, que conllevarían que los sujetos de ensayo recibieran un tratamiento inferior al de la práctica clínica habitual;
- b) infracción de la legislación nacional a la que hace referencia el artículo 86.

Si el Estado miembro afectado está en desacuerdo con la conclusión, sobre la base de la letra a) del párrafo segundo, lo comunicará a la Comisión, a todos los Estados miembros y al promotor, a través del portal de la UE, con una justificación detallada basada en argumentos científicos y socioeconómicos y con un resumen de la misma.

3. Si, en cuanto a la parte I del informe de evaluación, el ensayo clínico es aceptable o aceptable con condiciones, el Estado miembro afectado incluirá en la decisión su propia conclusión sobre la parte II del informe de evaluación.
4. Cuando el Estado miembro afectado no haya notificado al promotor su decisión en el plazo indicado en el apartado 1, la conclusión de la parte I del informe de evaluación se considerará la decisión del Estado miembro afectado sobre la solicitud de autorización de ensayo clínico.
5. Los Estados miembros afectados no podrán solicitar al promotor explicaciones suplementarias después de la fecha de evaluación.
6. A efectos del presente capítulo, la fecha de notificación será la fecha en la que se notifica al promotor la decisión a la que hace referencia el apartado 1. Si no hay notificación al promotor de conformidad con el apartado 1, la fecha de notificación será el último día del plazo mencionados en el apartado 1.

Artículo 9

Personas que evalúan la solicitud

1. Los Estados miembros velarán por que las personas que validan y evalúan la solicitud no tengan conflicto de intereses, sean independientes del promotor, de la institución del centro de ensayo y de los investigadores implicados, y estén libres de cualquier otra influencia indebida.
2. Los Estados miembros se asegurarán de que la evaluación la realizan conjuntamente un número razonable de personas que reúnan entre todas las cualificaciones y la experiencia necesarias.
3. En la evaluación deberá tenerse en cuenta la opinión de, como mínimo, una persona cuyo principal ámbito de interés no es científico y la de, al menos, un paciente.

Artículo 10

Consideraciones específicas sobre colectivos vulnerables

1. Cuando los sujetos de ensayo sean menores, se prestará una atención específica a la evaluación de la solicitud de autorización de un ensayo clínico a partir de la experiencia pediátrica o recabando asesoramiento sobre los problemas clínicos, éticos y psicosociales específicos de la pediatría.
2. Cuando se trate de sujetos de ensayo no capacitados, se prestará una atención específica a la evaluación de la solicitud de autorización de un ensayo clínico a partir de la experiencia que se tenga sobre la enfermedad en cuestión y el colectivo de pacientes afectado o recabando asesoramiento sobre los problemas clínicos, éticos y psicosociales específicos de esta enfermedad y estos pacientes.

3. En las solicitudes de autorización de ensayos clínicos a que hace referencia el artículo 32, se prestará atención específica a las circunstancias de la realización del ensayo clínico.

Artículo 11

Presentación y evaluación de las solicitudes limitadas a aspectos que cubre la parte I del informe de evaluación

Si el promotor así lo desea, la solicitud de autorización de un ensayo clínico, su evaluación y la decisión podrán limitarse a los aspectos que cubre la parte I del informe de evaluación.

Tras la notificación de la decisión relativa a los aspectos que cubre la parte I del informe de evaluación, el promotor podrá solicitar una autorización limitada a los aspectos que cubre la parte II del informe de evaluación. En este caso, la solicitud se evaluará de conformidad con el artículo 7, y el Estado miembro afectado notificará su decisión con respecto a la parte II del informe de evaluación de conformidad con el artículo 8.

Artículo 12

Retirada

El promotor podrá retirar su solicitud en cualquier momento hasta la fecha de evaluación. En tal caso, la solicitud sólo podrá ser retirada con respecto a todos los Estados miembros afectados.

Artículo 13

Reiteración de una solicitud

El presente capítulo se entenderá sin perjuicio de la posibilidad que tiene el promotor, tras la denegación de una autorización o la retirada de una solicitud, de volver a presentar una solicitud de autorización a cualquier Estado miembro en el que desee realizar un ensayo. Dicha solicitud se considerará como una nueva solicitud de autorización de otro ensayo clínico.

Artículo 14

Ampliación ulterior a otro Estado miembro afectado

1. Si el promotor desea ampliar un ensayo clínico autorizado a otro Estado miembro afectado («el nuevo Estado miembro afectado»), presentará un expediente de solicitud a dicho Estado miembro a través del portal de la UE.

La solicitud solo podrá presentarse después de la notificación de la decisión de autorización inicial.

2. El Estado miembro declarante de la solicitud mencionada en el apartado 1 será el Estado miembro declarante del procedimiento de autorización inicial.
3. El nuevo Estado miembro afectado comunicará al promotor a través del portal de la UE mediante una decisión única si el ensayo clínico se autoriza, si se autoriza con condiciones o si no se autoriza, en los siguientes plazos:

- a) veinticinco días a partir de la fecha de presentación de la solicitud mencionada en el apartado 1 cuando se trate de un ensayo clínico con intervenciones de poca intensidad;
 - b) treinta y cinco días a partir de la fecha de presentación de la solicitud mencionada en el apartado 1 cuando se trate de un ensayo clínico distinto de uno con intervenciones de poca intensidad;
 - c) cuarenta días a partir de la fecha de presentación de la solicitud mencionada en el apartado 1 cuando se trate de un ensayo clínico con un medicamento de terapia avanzada en investigación.
4. Si la conclusión de la parte I del informe de evaluación del Estado miembro declarante es que la realización del ensayo clínico es aceptable o aceptable con condiciones, la conclusión del nuevo Estado miembro afectado tendrá que coincidir con la del Estado miembro declarante a la que hace referencia el artículo 6, apartado 3.

Sin perjuicio de lo dispuesto en el primer párrafo, un nuevo Estado miembro afectado podrá manifestar su desacuerdo con la conclusión del Estado miembro declarante solamente por los siguientes motivos:

- a) diferencias significativas en la práctica clínica habitual entre el Estado miembro afectado y el Estado miembro declarante, que conllevarían que los sujetos de ensayo recibieran un tratamiento inferior al de la práctica clínica habitual;
- b) infracción de la legislación nacional a la que hace referencia el artículo 86.

Cuando el nuevo Estado miembro afectado no esté de acuerdo con la conclusión, sobre la base de la letra a) del párrafo segundo, comunicará su desacuerdo, junto con una justificación detallada, basada en argumentos científicos y socioeconómicos, y un resumen de la misma, a través del portal de la UE a la Comisión, a todos los Estados miembros y al promotor.

5. Entre la fecha de presentación de la solicitud mencionada en el apartado 1 y la expiración del plazo mencionado en el apartado 3, el nuevo Estado miembro afectado podrá comunicar cualesquiera observaciones sobre la solicitud al Estado miembro declarante.
6. Únicamente el Estado miembro declarante podrá, entre la fecha de presentación de la solicitud mencionada en el apartado 1 y la expiración del plazo mencionado en el apartado 3, solicitar al promotor explicaciones suplementarias sobre la parte I del informe de evaluación, a partir de las observaciones mencionadas en el apartado 5.

Para obtener estas explicaciones suplementarias, el Estado miembro declarante podrá suspender el plazo mencionado en el apartado 3 durante un máximo de diez días, en el caso de un ensayo clínico con intervenciones de poca intensidad, y durante un máximo de veinte días, en el caso de un ensayo clínico distinto de uno con intervenciones de poca intensidad.

Si una vez recibidas estas explicaciones suplementarias quedan menos de tres días, en el caso de un ensayo clínico con intervenciones de poca intensidad, o menos de cinco días, en el caso de un ensayo clínico distinto de uno con intervenciones de poca intensidad, para notificar la decisión mencionada en el apartado 4, el plazo se ampliará otros tres o cinco días, respectivamente.

Si el promotor no da explicaciones suplementarias en el plazo fijado por el Estado miembro declarante de conformidad con el párrafo segundo, la solicitud se considerará retirada.

Tanto la solicitud como las explicaciones suplementarias se presentarán a través del portal de la UE.

7. El nuevo Estado miembro afectado evaluará, para su territorio, los aspectos relativos a la parte II del informe de evaluación en un plazo de diez días a partir de la fecha de presentación de la solicitud mencionada en el apartado 1. En ese plazo, y por motivos justificados, podrá solicitar al promotor explicaciones suplementarias sobre los aspectos relativos a la parte II del informe de evaluación y tocantes a su territorio.
8. Para obtener estas explicaciones suplementarias, el nuevo Estado miembro afectado podrá suspender el plazo mencionado en el apartado 7 durante un máximo de diez días. Si una vez recibidas estas explicaciones suplementarias quedan menos de cinco días para evaluar los aspectos relativos a la parte II del informe de evaluación, el plazo se ampliará otros cinco días.

Tanto la solicitud como las explicaciones suplementarias se presentarán a través del portal de la UE.

9. Si, en cuanto a la parte I del informe de evaluación, el ensayo clínico es aceptable o aceptable con condiciones, el nuevo Estado miembro afectado incluirá en la decisión su propia conclusión sobre la parte II del informe de evaluación.
10. Cuando el nuevo Estado miembro afectado no haya notificado al promotor su decisión en el plazo indicado en el apartado 3, la conclusión de la parte I del informe de evaluación se considerará la decisión del nuevo Estado miembro afectado sobre la solicitud de autorización de ensayo clínico.
11. Un promotor no presentará una solicitud de conformidad con el presente artículo cuando esté pendiente un procedimiento, relativo al ensayo clínico, de los mencionados en el capítulo III.

Capítulo III

Procedimiento de autorización de una modificación sustancial de un ensayo clínico

Artículo 15 *Principios generales*

Solo podrá llevarse a cabo una modificación sustancial previamente autorizada de conformidad con el procedimiento establecido en el presente capítulo.

Artículo 16 *Presentación de una solicitud*

Para obtener una autorización, el promotor presentará un expediente de solicitud a los Estados miembros afectados a través del portal de la UE.

Artículo 17 *Validación de una solicitud de autorización de modificación sustancial de un aspecto que cubre la parte I del informe de evaluación*

1. El Estado miembro declarante de la autorización de una modificación sustancial será el Estado miembro declarante del procedimiento de autorización inicial.
2. Antes de transcurridos cuatro días desde la presentación del expediente de solicitud, el Estado miembro declarante, mediante el portal de la UE, comunicará al promotor lo siguiente:
 - a) si la modificación sustancial se refiere a un aspecto cubierto por la parte I del informe de evaluación;
 - b) si la solicitud está completa, de conformidad con el anexo II;
 - c) cuando se trate de un ensayo clínico con intervenciones de poca intensidad, si seguirá siéndolo después de la modificación sustancial.
3. Cuando el Estado miembro declarante no se haya comunicado con el promotor en el plazo previsto en el apartado 2, se considerará que la modificación sustancial solicitada se refiere a un aspecto que cubre la parte I del informe de evaluación, la solicitud se considerará completa, y, cuando se trate de un ensayo clínico con intervenciones de poca intensidad, se considerará que seguirá siéndolo después de la modificación sustancial.
4. Cuando el Estado miembro declarante considere que la solicitud no se refiere a un aspecto que cubre la parte I del informe de evaluación, que la solicitud no está completa, o que tras la modificación sustancial ya no se tratará de un ensayo clínico con intervenciones de poca intensidad, contrariamente a lo que alega el promotor, se lo comunicará al promotor a través del portal de la UE, y fijará un plazo máximo de

seis días para que el promotor presente sus observaciones o complete la solicitud mediante el portal de la UE.

Cuando el promotor no haya presentado observaciones ni completado la solicitud en el plazo previsto en el párrafo primero, la solicitud se considerará retirada.

Cuando el Estado miembro declarante no haya comunicado al promotor lo previsto en el apartado 2, letras a) a c), en el plazo de tres días tras la recepción de las observaciones o de la solicitud completa, la solicitud se considerará completa y, si se trata de un ensayo clínico con intervenciones de poca intensidad, se considerará que seguirá siéndolo después de la modificación sustancial.

5. A efectos de los artículos 18, 19 y 22, la fecha de notificación al promotor con arreglo a lo dispuesto en el apartado 2 será la fecha de validación de la solicitud. Si no hay notificación al promotor, la fecha de validación será el último día de los plazos mencionados en los apartados 2 y 4.

Artículo 18

Evaluación de una modificación sustancial de un aspecto cubierto por la parte I del informe de evaluación

1. El Estado miembro declarante evaluará la solicitud y elaborará un informe de evaluación
2. El informe de evaluación contendrá una de las siguientes conclusiones relativas a los aspectos abordados en su parte I:
 - a) la modificación sustancial es aceptable, habida cuenta de los requisitos establecidos en el presente Reglamento;
 - b) la modificación sustancial es aceptable, habida cuenta de los requisitos establecidos en el presente Reglamento, pero sometida al cumplimiento de condiciones específicas que se detallarán en la conclusión;
 - c) la modificación sustancial no es aceptable, habida cuenta de los requisitos establecidos en el presente Reglamento.
3. El Estado miembro declarante presentará la parte I del informe de evaluación, con su conclusión, al promotor y a los demás Estados miembros afectados antes de transcurridos quince días a partir de la fecha de validación.

A efectos del presente artículo y de los artículos 19 y 23, la fecha de evaluación será la fecha de presentación del informe de evaluación al promotor y a los demás Estados miembros afectados.

4. Hasta la fecha de evaluación, los Estados miembros afectados podrán comunicar cualesquiera observaciones sobre la solicitud al Estado miembro declarante, que las tendrá debidamente en cuenta.

5. Únicamente el Estado miembro declarante podrá, entre la fecha de validación y la de evaluación, solicitar al promotor explicaciones suplementarias, a partir de las observaciones mencionadas en el apartado 4.

Para obtener estas explicaciones suplementarias, el Estado miembro declarante podrá suspender el plazo mencionado en el apartado 4 durante un máximo de diez días.

Si una vez recibidas estas explicaciones suplementarias quedan menos de cinco días para presentar la parte I del informe de evaluación, el plazo se ampliará otros cinco días.

Si el promotor no da explicaciones suplementarias en el plazo fijado por el Estado miembro declarante de conformidad con el párrafo segundo, la solicitud se considerará retirada.

Tanto la solicitud como las explicaciones suplementarias se presentarán a través del portal de la UE.

6. Por iniciativa propia, el promotor podrá modificar el contenido de la solicitud únicamente entre la fecha de validación y la de evaluación y solo por razones debidamente justificadas. En tal caso, el Estado miembro declarante podrá, en función de la magnitud de la modificación, suspender el plazo mencionado en el apartado 3 durante un máximo de sesenta días.

Artículo 19

Decisión sobre la modificación sustancial de un aspecto cubierto por la parte I del informe de evaluación

1. Cada Estado miembro afectado comunicará al promotor a través del portal de la UE si la modificación sustancial se autoriza, si se autoriza con condiciones o si no se autoriza.

La notificación se efectuará mediante una decisión única, en el plazo de diez días a partir de la fecha de evaluación.

2. Si la conclusión del Estado miembro declarante es que la modificación sustancial es aceptable o aceptable con condiciones, la conclusión del Estado miembro afectado tendrá que coincidir con la del Estado miembro declarante.

Sin perjuicio de lo dispuesto en el párrafo primero, un Estado miembro afectado podrá manifestar su desacuerdo con la conclusión del Estado miembro declarante solamente por los siguientes motivos:

- a) diferencias significativas en la práctica clínica habitual entre el Estado miembro afectado y el Estado miembro declarante, que conllevarían que los sujetos de ensayo recibieran un tratamiento inferior al de la práctica clínica habitual;
- b) infracción de la legislación nacional a la que hace referencia el artículo 86.

Si el Estado miembro afectado está en desacuerdo con la decisión sobre la base de la letra a) del párrafo segundo, lo comunicará a la Comisión, a todos los Estados miembros y al promotor, a través del portal de la UE, con una justificación detallada basada en argumentos científicos y socioeconómicos y con un resumen de la misma.

3. Cuando el Estado miembro afectado no haya notificado al promotor su decisión en el plazo indicado en el apartado 1, se considerará que la conclusión del informe de evaluación constituye la decisión del Estado miembro afectado sobre la solicitud de autorización de la modificación sustancial.

Artículo 20

Validación, evaluación y decisión relativas a la modificación sustancial de un aspecto cubierto por la parte II del informe de evaluación

1. Antes de transcurridos cuatro días desde la presentación del expediente de solicitud, el Estado miembro afectado, mediante el portal de la UE, comunicará al promotor lo siguiente:
 - a) si la modificación sustancial se refiere a un aspecto cubierto por la parte II del informe de evaluación; y
 - b) si la solicitud está completa, de conformidad con el anexo II.
2. Cuando el Estado miembro afectado no se haya comunicado con el promotor en el plazo previsto en el apartado 1, se considerará que la modificación sustancial solicitada se refiere a un aspecto que cubre la parte II del informe de evaluación, y la solicitud se considerará completa.
3. Cuando el Estado miembro afectado considere que la solicitud no se refiere a un aspecto que cubre la parte II del informe de evaluación, o que la solicitud no está completa, se lo comunicará al promotor a través del portal de la UE, y fijará un plazo máximo de seis días para que el promotor presente sus observaciones o complete la solicitud mediante el portal de la UE.

Cuando el promotor no haya presentado observaciones ni completado la solicitud en el plazo previsto en el párrafo primero, la solicitud se considerará retirada.

Cuando el Estado miembro afectado no haya comunicado al promotor lo previsto en el apartado 1, letras a) y b), en el plazo de tres días tras la recepción de las observaciones o de la solicitud completa, se considerará que la modificación sustancial solicitada se refiere a un aspecto que cubre la parte II del informe de evaluación, y la solicitud se considerará completa.

4. A los efectos del presente artículo, la fecha de notificación al promotor con arreglo a lo dispuesto en el apartado 1 será la fecha de validación de la solicitud. Si no hay notificación al promotor, la fecha de validación será el último día de los plazos mencionados en los apartados 1 y 3.
5. El Estado miembro afectado evaluará la solicitud y comunicará al promotor a través del portal de la UE si la modificación sustancial se autoriza, si se autoriza con condiciones o si no se autoriza.

La notificación se efectuará mediante una decisión única, en el plazo de diez días a partir de la fecha de validación.

6. En el plazo mencionado en el párrafo segundo del apartado 5, y por motivos justificados, el Estado miembro afectado podrá solicitar al promotor explicaciones suplementarias sobre la modificación sustancial en lo relativo a su territorio.

Para obtener estas explicaciones suplementarias, el Estado miembro afectado podrá suspender el plazo mencionado en el párrafo segundo del apartado 5 durante un máximo de diez días.

Si una vez recibidas estas explicaciones suplementarias quedan menos de cinco días para notificar la decisión mencionada en el párrafo segundo del apartado 5, el plazo se ampliará otros cinco días.

Si el promotor no da explicaciones suplementarias en el plazo fijado por el Estado miembro de conformidad con los párrafos primero y segundo, la solicitud se considerará retirada.

Tanto la solicitud como las explicaciones suplementarias se presentarán a través del portal de la UE.

7. Cuando el Estado miembro afectado no haya notificado al promotor su decisión en el plazo indicado en los apartados 5 y 6, la modificación sustancial se considerará autorizada.

Artículo 21

Modificación sustancial de aspectos cubiertos por las partes I y II del informe de evaluación

1. Cuando una modificación sustancial se refiera a aspectos cubiertos por las partes I y II del informe de evaluación, la solicitud de autorización de la misma se validará de conformidad con el artículo 17.
2. Los aspectos cubiertos por la parte I del informe de evaluación se evaluarán de conformidad con el artículo 18, y los aspectos cubiertos por la parte II de conformidad con el artículo 22.

Artículo 22

Evaluación de la modificación sustancial de aspectos cubiertos por las partes I y II del informe de evaluación. Evaluación de los aspectos cubiertos por la parte II del informe de evaluación

1. Cada Estado miembro afectado deberá evaluar, para su territorio, los aspectos de la modificación sustancial que están cubiertos por la parte II del informe de evaluación en un plazo de diez días a partir de la fecha de validación.
2. En el plazo mencionado en el apartado 1, y por motivos justificados, el Estado miembro afectado podrá solicitar al promotor explicaciones suplementarias sobre la modificación sustancial en lo relativo a su territorio.

3. Para obtener estas explicaciones suplementarias, el Estado miembro afectado podrá suspender el plazo mencionado en el apartado 1 durante un máximo de diez días.

Si una vez recibidas estas explicaciones suplementarias quedan menos de cinco días para finalizar la evaluación mencionada en el apartado 1, el plazo se ampliará otros cinco días.

Si el promotor no da explicaciones suplementarias en el plazo mencionado en los párrafos primero y segundo, la solicitud se considerará retirada.

Tanto la solicitud como las explicaciones suplementarias se presentarán a través del portal de la UE.

Artículo 23

Decisión sobre la modificación sustancial de aspectos cubiertos por las partes I y II del informe de evaluación

1. Cada Estado miembro afectado comunicará al promotor, a través del portal de la UE, si la modificación sustancial se autoriza, si se autoriza con condiciones o si no se autoriza.

La notificación se efectuará mediante una decisión única, en el plazo de diez días a partir de la fecha de evaluación o del último día de la evaluación prevista en el artículo 22 (la que sea posterior).

2. Si la conclusión del Estado miembro declarante es que la modificación sustancial cubierta por la parte I del informe de evaluación es aceptable o aceptable con condiciones, la conclusión del Estado miembro afectado tendrá que coincidir con la del Estado miembro declarante.

Sin perjuicio de lo dispuesto en el primer párrafo, un Estado miembro afectado podrá manifestar su desacuerdo con la conclusión del Estado miembro declarante solamente por los siguientes motivos:

- a) diferencias significativas en la práctica clínica habitual entre el Estado miembro afectado y el Estado miembro declarante, que conllevarían que los sujetos de ensayo recibieran un tratamiento inferior al de la práctica clínica habitual;
- b) infracción de la legislación nacional a la que hace referencia el artículo 86.

Si el Estado miembro afectado está en desacuerdo con la conclusión en lo que respecta a la modificación sustancial de aspectos cubiertos por la parte I del informe de evaluación sobre la base de la letra a) del párrafo segundo, lo comunicará a la Comisión, a todos los Estados miembros y al promotor, a través del portal de la UE, con una justificación detallada basada en argumentos científicos y socioeconómicos y con un resumen de la misma.

3. Si la modificación sustancial de aspectos cubiertos por la parte I del informe de evaluación es aceptable o aceptable con condiciones, el Estado miembro afectado

incluirá en la decisión su propia conclusión sobre la modificación sustancial de aspectos cubiertos por la parte II del informe de evaluación.

4. Cuando el Estado miembro afectado no haya notificado al promotor su decisión en el plazo indicado en el apartado 1, se considerará que la conclusión sobre la modificación sustancial de aspectos cubiertos por la parte I del informe de evaluación constituye la decisión del Estado miembro afectado sobre la solicitud de autorización de modificación sustancial.

Artículo 24

Personas que evalúan la solicitud

El artículo 9 se aplica a las evaluaciones efectuadas en virtud de este capítulo.

Capítulo IV

Expediente de solicitud

Artículo 25

Datos que debe contener el expediente de solicitud

1. El expediente de solicitud de autorización de un ensayo clínico contendrá toda la documentación e información necesarias para la validación y evaluación a las que hace referencia el capítulo II y relativas a:
 - a) la realización del ensayo, su contexto científico y las disposiciones adoptadas;
 - b) promotor, investigadores, posibles sujetos de ensayo, sujetos y centros de ensayo;
 - c) los medicamentos en investigación y, en su caso, los medicamentos auxiliares, en particular sus propiedades, etiquetado, fabricación y control;
 - d) las medidas para proteger a los sujetos de ensayo.

En el anexo I se detalla la lista de documentación e información.

2. El expediente de solicitud de autorización de un ensayo clínico contendrá toda la documentación e información necesarias para la validación y evaluación a las que hace referencia el capítulo III y relativas a:
 - a) la referencia al ensayo o los ensayos clínicos que se hayan modificado sustancialmente;
 - b) una descripción clara de la modificación sustancial;
 - c) datos e informaciones adicionales en apoyo de la modificación sustancial, en su caso;

- d) una descripción clara de las consecuencias de la modificación sustancial en lo relativo a los derechos y la seguridad del sujeto de ensayo y a la fiabilidad y consistencia de los datos obtenidos en el ensayo clínico.

En el anexo II se detalla la lista de documentación e información.

3. Los datos no clínicos que se presenten en un expediente de solicitud se basarán en estudios que se ajusten a la legislación de la Unión sobre los principios de buenas prácticas de laboratorio aplicables cuando se realizaron, o en normas equivalentes.
4. Cuando en el expediente de solicitud se haga referencia a datos procedentes de ensayos clínicos, estos se habrán tenido que realizar de conformidad con el presente Reglamento.
5. Los ensayos clínicos realizados fuera de la Unión respetarán principios equivalentes a los del presente Reglamento en lo relativo a los derechos y la seguridad del sujeto de ensayo y a la fiabilidad y consistencia de los datos obtenidos en el ensayo clínico.
6. Los datos de ensayos clínicos que se presenten en un expediente de solicitud se basarán en ensayos clínicos que, previamente a su inicio, se hayan inscrito como registro primario público en la plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud.
7. Los datos presentados en un expediente de solicitud que no se ajusten a lo dispuesto en los apartados 3 a 6 no se tendrán en cuenta al evaluar una solicitud de autorización de ensayo clínico o de modificación sustancial.

Artículo 26 *Requisitos lingüísticos*

El Estado miembro afectado decidirá la lengua del expediente de solicitud o de sus partes.

En aplicación del párrafo primero, los Estados miembros estudiarán la posibilidad de aceptar, como lengua de la documentación no destinada al sujeto de ensayo, una lengua generalmente comprendida en el ámbito médico.

Artículo 27 *Actualización por medio de actos delegados*

Se facultará a la Comisión para que, de conformidad con el artículo 85, adopte actos delegados que modifiquen los anexos I y II para adaptarlos al progreso técnico o a la evolución mundial de la reglamentación.

Capítulo V

Protección de los sujetos de ensayo y consentimiento informado

Artículo 28 *Normas generales*

1. Solo podrá llevarse a cabo un ensayo clínico si se cumplen todas las condiciones siguientes:
 - a) los beneficios terapéuticos y para la salud pública esperados justifican el riesgo y los inconvenientes previsibles;
 - b) la observancia de la letra a) es permanente;
 - c) el sujeto de ensayo (o, si no está en condiciones, su representante legal) ha dado su consentimiento informado;
 - d) el sujeto de ensayo o, si no está en condiciones de dar su consentimiento informado, su representante legal ha tenido la oportunidad, mediante una entrevista previa con el investigador o con un miembro del equipo de investigación, de entender los objetivos del ensayo, sus riesgos e inconvenientes, así como las condiciones en las que se llevará a cabo, y se le ha informado de su derecho a retirarse del ensayo en cualquier momento sin sufrir por ello perjuicio alguno;
 - e) se respeta el derecho del sujeto de ensayo a su integridad física y mental, y a su intimidad, como también se protegen sus datos de conformidad con la Directiva 95/46/CE.
2. Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de ensayo prevalecerán sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
3. El sujeto puede abandonar el ensayo clínico en todo momento, retirando el consentimiento y sin sufrir por ello perjuicio alguno. La retirada del consentimiento no afectará a las actividades que se hayan realizado basándose en él, antes de su retirada.

Artículo 29 *Consentimiento informado*

1. El consentimiento informado constará por escrito, estará fechado y firmado, y lo otorgará voluntariamente el sujeto de ensayo o su representante legal tras haber sido debidamente informado de la naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos del ensayo clínico. Estará debidamente documentado. En casos excepcionales, si el sujeto de ensayo no puede escribir, podrá dar su consentimiento oral en presencia de al menos un testigo imparcial. El sujeto de ensayo o su representante legal recibirá una copia del documento por el que otorga su consentimiento informado.

2. La información escrita que se dé al sujeto de ensayo o a su representante legal con vistas a obtener su consentimiento informado será sucinta, clara, pertinente y comprensible por un profano. Contendrá información tanto médica como jurídica e informará al sujeto de ensayo sobre su derecho a revocar el consentimiento informado.
3. Se comunicará al sujeto de ensayo el punto de contacto donde puede obtener más información.

Artículo 30

Ensayos clínicos con sujetos no capacitados

1. Solo podrá realizarse un ensayo clínico con un sujeto no capacitado que no haya dado ni se haya negado a dar su consentimiento informado antes de sobrevenirle la incapacidad si, además de las condiciones establecidas en el artículo 28, se cumplen todas las siguientes:
 - a) se ha obtenido de su representante legal el consentimiento informado, que representa la voluntad presunta del sujeto;
 - b) el sujeto no capacitado ha recibido información, adaptada a su capacidad de discernimiento, sobre el ensayo, sus riesgos y sus beneficios;
 - c) el investigador tiene en cuenta el deseo explícito de un sujeto no capacitado, pero que puede formarse una opinión y evaluar la información, de negarse a participar en el ensayo clínico o de retirarse en cualquier momento;
 - d) no se ofrece ningún incentivo o estímulo económico, salvo una compensación por participar en el ensayo clínico;
 - e) la investigación es esencial para validar datos obtenidos en ensayos clínicos con personas capacitadas para dar su consentimiento informado, o por otros métodos de investigación;
 - f) la investigación está directamente relacionada con una enfermedad debilitante o potencialmente mortal del sujeto;
 - g) el ensayo clínico está diseñado para minimizar el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible relacionado con la enfermedad y su fase de desarrollo, y tanto el umbral de riesgo como el grado de ansiedad están particularmente definidos y en constante observación;
 - h) cabe razonablemente suponer que los beneficios para el sujeto no capacitado serán superiores a los riesgos inherentes al ensayo clínico, o que este no entraña riesgo alguno.
2. El sujeto de ensayo participará, en la medida de lo posible, en el procedimiento de consentimiento.

Artículo 31
Ensayos clínicos con menores

1. Solo podrá realizarse un ensayo clínico con menores si, además de las condiciones establecidas en el artículo 28, se cumplen todas las siguientes:
 - a) se ha obtenido de su representante legal el consentimiento informado, que representa la voluntad presunta del menor;
 - b) el menor ha recibido toda la información pertinente de modo adaptado a su edad y madurez, y proporcionada por profesionales diestros o experimentados en tratar con menores, sobre el ensayo, sus riesgos y sus beneficios;
 - c) el investigador tiene debidamente en cuenta el deseo explícito de un menor, capaz de formarse una opinión y evaluar la información en función de su edad y madurez, de negarse a participar en el ensayo clínico o de retirarse en cualquier momento;
 - d) no se ofrece ningún incentivo o estímulo económico, salvo una compensación por participar en el ensayo clínico;
 - e) la investigación es esencial para validar datos obtenidos en ensayos clínicos con personas capacitadas para dar su consentimiento informado, o por otros métodos de investigación;
 - f) la investigación está directamente relacionada con una enfermedad del menor o es de tal naturaleza que solo puede efectuarse con menores;
 - g) el ensayo clínico está diseñado para minimizar el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible relacionado con la enfermedad y su fase de desarrollo, y tanto el umbral de riesgo como el grado de ansiedad están particularmente definidos y en constante observación;
 - h) del ensayo clínico se obtiene algún beneficio directo para este colectivo de pacientes.

2. El menor participará en el procedimiento de consentimiento de modo adaptado a su edad y madurez.

Artículo 32
Ensayos clínicos en situaciones de emergencia

1. No obstante lo dispuesto en el artículo 28, apartado 1, letras c) y d), en el artículo 30, apartado 1, letras a) y b), y en el artículo 31, apartado 1, letras a) y b), podrá recabarse el consentimiento informado después del inicio del ensayo clínico, para continuarlo, y podrá darse información sobre el ensayo clínico después del inicio del mismo, si se cumplen todas las condiciones siguientes:
 - a) por la urgencia de la situación, causada por una afección súbita grave o potencialmente mortal, es imposible obtener previamente el consentimiento informado del sujeto y darle información previa;

- b) no está disponible el representante legal;
 - c) al investigador no le consta que el sujeto de ensayo haya formulado objeciones;
 - d) la investigación está directamente relacionada con una enfermedad que hace imposible obtener previamente el consentimiento informado del sujeto y darle información previa;
 - e) el ensayo clínico presenta un riesgo mínimo para el sujeto y le impone una carga mínima.
2. El consentimiento informado al que hace referencia el apartado 1 se obtendrá, y la información sobre el ensayo clínico se dará, con arreglo a los siguientes requisitos:
- a) en el caso de los sujetos no capacitados y de los menores, el consentimiento informado al que hace referencia el apartado 1 se obtendrá cuanto antes del representante legal, y la información sobre el ensayo clínico se le dará al sujeto cuanto antes;
 - b) en el caso de otros sujetos, el consentimiento informado al que hace referencia el apartado 1 se obtendrá cuanto antes del representante legal o del sujeto, lo que sea más rápido, y la información sobre el ensayo clínico se le dará cuanto antes al representante legal o al sujeto, lo que sea más rápido.

A efectos de la letra b), si el consentimiento informado se ha obtenido del representante legal, el consentimiento informado para continuar el ensayo se recabará del sujeto en cuanto esté en condiciones de darlo.

Capítulo VI

Inicio, finalización, suspensión, paralización temporal y finalización anticipada de un ensayo clínico

Artículo 33

Notificación de inicio del ensayo clínico y de final del reclutamiento de sujetos

1. El promotor, a través del portal de la UE, notificará el inicio de un ensayo clínico a cada Estado miembro afectado.

Esta notificación se efectuará en un plazo de quince días a partir del inicio del ensayo clínico en el Estado miembro afectado.
2. El promotor, a través del portal de la UE, notificará el final del reclutamiento de sujetos de ensayo a cada Estado miembro afectado.

Esta notificación se efectuará en un plazo de quince días a partir del final del reclutamiento de sujetos. Si se reanuda el reclutamiento, se aplicará el apartado 1.

Artículo 34
Finalización y finalización anticipada del ensayo clínico

1. El promotor, a través del portal de la UE, notificará a cada Estado miembro afectado la finalización de un ensayo clínico en ese Estado miembro.

Esta notificación se efectuará en un plazo de quince días a partir de la finalización del ensayo clínico en ese Estado miembro.

2. El promotor, a través del portal de la UE, notificará la finalización de un ensayo clínico a todos los Estados miembros afectados.

Esta notificación se efectuará en un plazo de quince días a partir de la finalización del ensayo clínico.

3. En el plazo de un año a partir de la finalización de un ensayo clínico, el promotor enviará a la base de datos de la UE un resumen de sus resultados.

Cuando, por motivos científicos, no sea posible presentar un resumen de los resultados en el plazo de un año, el resumen se presentará en cuanto esté disponible, en cuyo caso el protocolo indicará cuándo se van a presentar los resultados, junto con una explicación.

4. A efectos del presente Reglamento, si un ensayo clínico suspendido o paralizado temporalmente no se reanuda, la fecha en que el promotor decide no reanudarlo se considerará la fecha de finalización del ensayo clínico. En caso de finalización anticipada, la fecha de esta se considerará la fecha de finalización del ensayo clínico.

5. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 3, en caso de que exista una primera fecha, anterior a la finalización del ensayo clínico, en la cual se disponga de los correspondientes resultados, se enviará un resumen de ellos a la base de datos de la UE en el plazo de un año a partir de dicha primera fecha.

Artículo 35
Paralización temporal o finalización anticipada por el promotor por razones de seguridad del sujeto de ensayo

A efectos del presente Reglamento, la paralización temporal o la finalización anticipada de un ensayo clínico por haberse modificado la relación beneficio-riesgo y su reanudación tras la paralización temporal de un ensayo clínico se considerarán modificaciones sustanciales de un ensayo clínico.

Capítulo VII

Informes de seguridad en el marco de un ensayo clínico

Artículo 36

Base de datos electrónica de informes de seguridad

La Agencia Europea de Medicamentos creada por el Reglamento (CE) nº 726/2004 («la Agencia») establecerá y mantendrá una base de datos electrónica destinada a la notificación prevista en los artículos 38 y 39.

Artículo 37

Notificación por el investigador de acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves al promotor

1. El investigador notificará al promotor los acontecimientos adversos o los resultados de laboratorio anómalos que el protocolo considere determinantes para la evaluación de seguridad, con arreglo a los requisitos de comunicación y dentro de los períodos especificados en el protocolo.
2. El investigador comunicará inmediatamente al promotor los acontecimientos adversos graves, salvo que el protocolo le exima de notificar determinados acontecimientos adversos. El investigador registrará todos los acontecimientos adversos graves y, en caso necesario, enviará al promotor un informe de seguimiento.
3. El promotor llevará un registro detallado de todos los acontecimientos adversos que el investigador le notifique.

Artículo 38

Notificación por el promotor de sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas a la Agencia

1. El promotor comunicará por vía electrónica y sin demora a la base de datos mencionada en el artículo 36 toda la información pertinente sobre las sospechas de reacción adversa grave e inesperada a los medicamentos en investigación que se hayan producido en un ensayo clínico realizado por el promotor o relacionado con él.
2. El plazo de notificación dependerá de la gravedad de la reacción. Cuando sea preciso para garantizar la notificación rápida, el promotor podrá presentar un informe inicial incompleto, seguido de uno completo.
3. Cuando un promotor, por falta de recursos, no pueda notificar a la base de datos mencionada en el artículo 36, podrá notificar la sospecha de reacción adversa grave e inesperada al Estado miembro en que se produjo. Dicho Estado miembro la comunicará de conformidad con el apartado 1.

Artículo 39
Notificación anual del promotor a la Agencia

1. El promotor presentará anualmente a la Agencia, por vía electrónica, un informe sobre la seguridad de los medicamentos empleados en ensayos clínicos de los que sea promotor: de cada medicamento en investigación no autorizado que no sea placebo y de cada uno que, con arreglo al protocolo, no se utilice según los términos de la autorización de comercialización.
2. La obligación mencionada en el apartado 1 se contará a partir de la primera autorización de un ensayo clínico de conformidad con el presente Reglamento y terminará cuando finalice el último ensayo clínico realizado por el promotor con el medicamento en investigación.

Artículo 40
Evaluación por los Estados miembros

1. La Agencia remitirá a los Estados miembros que corresponda, por vía electrónica, la información que se le haya notificado de conformidad con los artículos 38 y 39.
2. Los Estados miembros cooperarán en la evaluación de la información notificada de conformidad con los artículos 38 y 39.

Artículo 41
Notificación anual del promotor al titular de la autorización de comercialización

1. El promotor comunicará anualmente al titular de la autorización de comercialización todas las sospechas de reacción adversa grave a medicamentos autorizados que, con arreglo al protocolo, se utilizan según los términos de la autorización de comercialización.
2. La obligación mencionada en el apartado 1 se contará a partir de la primera autorización de un ensayo clínico de conformidad con el presente Reglamento y terminará cuando finalice el ensayo clínico.

Artículo 42
Aspectos técnicos

En el anexo III figuran los aspectos técnicos de la presentación de informes de seguridad según los artículos 37 a 41. Se facultará a la Comisión para que, de conformidad con el artículo 85, adopte actos delegados que modifiquen el anexo III con los siguientes objetivos:

- garantizar un elevado nivel de protección de los sujetos de ensayo;
- mejorar la información sobre la seguridad de los medicamentos;
- adaptar los requisitos al progreso técnico;
- establecer o modificar normas detalladas de cooperación en la evaluación de la información notificada con arreglo a los artículos 38 y 39;

- tener en cuenta la evolución mundial de la reglamentación sobre ensayos clínicos.

Artículo 43

Notificación relativa a medicamentos auxiliares

Los informes de seguridad sobre medicamentos auxiliares se regirán por el capítulo 3 de la Directiva 2001/83/CE.

Capítulo VIII

Realización del ensayo, supervisión por el promotor, formación y experiencia, medicamentos auxiliares

Artículo 44

Respeto del protocolo y de las buenas prácticas clínicas

Todo ensayo clínico se llevará a cabo de conformidad con el protocolo.

Sin perjuicio de la legislación de la Unión y de las directrices específicas de la Comisión, el promotor y el investigador, al elaborar el protocolo y aplicar el presente Reglamento y el protocolo, tendrán en cuenta las normas de calidad establecidas en las directrices internacionales detalladas de buenas prácticas clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de los requisitos técnicos para el registro de los medicamentos de uso humano (ICH).

La Comisión hará públicas estas directrices internacionales detalladas de buenas prácticas clínicas.

Artículo 45

Seguimiento

El promotor efectuará un seguimiento adecuado de la realización de un ensayo clínico. El promotor determinará el alcance y la naturaleza del seguimiento basándose en todas las características del ensayo clínico, incluidas las siguientes:

- a) si se trata de un ensayo clínico con intervenciones de poca intensidad;
- b) su objetivo y metodología;
- c) en qué medida se desvía de la práctica clínica habitual.

Artículo 46

Idoneidad de las personas que realizan el ensayo clínico

El investigador será un médico según lo definido en la legislación nacional, o un profesional que el Estado miembro afectado considere cualificado para la investigación por reunir los conocimientos científicos y la necesaria experiencia de atención al paciente.

Las demás personas que participen en la realización de un ensayo clínico estarán adecuadamente cualificadas, por educación, formación y experiencia, para llevar a cabo sus tareas.

Artículo 47
Idoneidad de los centros de ensayo

Las instalaciones en las que vaya a realizarse el ensayo clínico serán adecuadas para el mismo.

Artículo 48
Trazabilidad, almacenamiento, destrucción o devolución de medicamentos

1. Todo medicamento en investigación deberá poderse trazar, almacenar, destruir y devolver de modo apropiado y proporcionado para garantizar la seguridad del sujeto de ensayo y la fiabilidad y consistencia de los datos obtenidos en el ensayo clínico, teniendo en cuenta si el medicamento está autorizado, y si se trata de un ensayo clínico con intervenciones de poca intensidad.

El párrafo primero se aplicará también a los medicamentos auxiliares no autorizados.

2. En el expediente de solicitud figurará la información correspondiente al rastreo, el almacenamiento, la destrucción o el retorno de medicamentos a que hace referencia el apartado 1.

Artículo 49
Notificación de infracciones graves

1. Cuando el promotor de un ensayo clínico tenga conocimiento de una infracción grave del presente Reglamento o de la versión del protocolo aplicable en el momento de la infracción, la notificará a los Estados miembros interesados, a través del portal de la UE, antes de transcurridos siete días.
2. A efectos del presente artículo, una «infracción grave» es la que puede comprometer significativamente la seguridad y los derechos de los sujetos de ensayo o la fiabilidad y consistencia de los datos obtenidos en el ensayo clínico.

Artículo 50
Otras obligaciones de notificación importantes para la seguridad del sujeto

1. El promotor comunicará a los Estados miembros afectados, a través del portal de la UE y sin retraso injustificado, todos los acontecimientos inesperados que afectan a la relación beneficio-riesgo del ensayo clínico, sin constituir sospecha de reacción adversa graves e inesperada a la que hace referencia el artículo 38.
2. El promotor presentará a los Estados miembros afectados, a través del portal de la UE, todos los informes de inspección de las autoridades de terceros países relativos a un ensayo clínico que realice.

Artículo 51
Medidas urgentes de seguridad

1. Cuando un acontecimiento inesperado pueda afectar seriamente a la relación beneficio-riesgo, el promotor y el investigador adoptarán las medidas urgentes de seguridad necesarias para proteger a los sujetos de ensayo.
2. El promotor notificará sin demora a los Estados miembros afectados, a través del portal de la UE, el acontecimiento y las medidas adoptadas.
3. El presente artículo se entenderá sin perjuicio de lo dispuesto en los capítulos II y VII.

Artículo 52
Manual del investigador

1. El promotor dará al investigador un manual del investigador.
2. El manual del investigador contendrá todos los datos clínicos y no clínicos sobre el medicamento en investigación que sean pertinentes para el ensayo clínico.
3. El manual del investigador se actualizará cada vez que se disponga de nueva información sobre seguridad, y al menos una vez al año.

Artículo 53
Registro, procesamiento, tratamiento y almacenamiento de la información

1. Toda la información del ensayo clínico se registrará, procesará, tratará y conservará para poderse comunicar, interpretar y verificar con exactitud, al tiempo que se protege la confidencialidad de las historias clínicas y los datos personales de los sujetos de ensayo, de conformidad con la legislación aplicable sobre la protección de los datos personales.
2. Se tomarán las medidas técnicas y organizativas apropiadas para que la información y los datos personales que se traten estén protegidos y evitar que se acceda a ellos, se divulguen, difundan, modifiquen o destruyan de modo no autorizado o ilícito, o que se pierdan accidentalmente, sobre todo cuando se transmiten por una red.

Artículo 54
Archivo maestro del ensayo clínico

El promotor y el investigador llevarán un archivo maestro del ensayo clínico.

El contenido de este archivo maestro permitirá verificar la realización de un ensayo clínico y todas sus características, incluido si se trata de un ensayo clínico con intervenciones de poca intensidad.

El contenido del archivo maestro del investigador y el del promotor pueden diferir si así lo justifica el distinto carácter de las responsabilidades de uno y otro.

Artículo 55
Conservación del archivo maestro del ensayo clínico

Salvo que otros actos legislativos de la Unión requieran una conservación más prolongada, el promotor y el investigador conservarán el contenido del archivo maestro durante al menos cinco años a partir de la finalización del ensayo clínico. Sin embargo, las historias clínicas de los sujetos se archivarán de conformidad con la legislación nacional.

El contenido del archivo maestro se conservará de tal forma que pueda fácilmente a disposición de las autoridades competentes cuando lo soliciten.

Se documentará toda transferencia de la propiedad del contenido del archivo maestro y el nuevo propietario asumirá las responsabilidades establecidas en el presente artículo.

El promotor nombrará a las personas de su organización responsables de los archivos, que serán las únicas con acceso a los mismos.

Los soportes utilizados para conservar el contenido del archivo maestro permitirán mantenerlo completo y legible durante el plazo mencionado en el primer párrafo.

Deberá poderse rastrear cualquier alteración del contenido del archivo maestro del ensayo clínico.

Artículo 56
Medicamentos auxiliares

1. En un ensayo clínico solo podrán utilizarse medicamentos auxiliares autorizados.
2. El apartado 1 no se aplicará en los casos en que no se disponga de medicamentos auxiliares autorizados en la Unión, o cuando no pueda razonablemente esperarse que el promotor utilice un medicamento auxiliar autorizado. A tal efecto, se incluirá en el protocolo una justificación.

Capítulo IX
**Fabricación e importación de medicamentos en investigación y
medicamentos auxiliares**

Artículo 57
Ámbito de aplicación

Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 1, el presente capítulo se aplicará a la fabricación e importación de medicamentos en investigación y de medicamentos auxiliares.

Artículo 58
Autorización de fabricación y de importación

1. La fabricación e importación de medicamentos en investigación en la Unión estará sometida a autorización.

2. Para obtener la autorización mencionada en el apartado 1, el solicitante deberá cumplir los siguientes requisitos:
 - a) disponer, para la fabricación o la importación, de locales, equipamiento técnico e instalaciones de control adecuados, suficientes y que cumplan los requisitos establecidos en el presente Reglamento;
 - b) disponer de los servicios permanentes y continuos de una persona que cumpla las condiciones del artículo 49, apartados 2 y 3, de la Directiva 2001/83/CE («la persona cualificada»).
3. El solicitante de autorización especificará el tipo y la forma farmacéutica del medicamento en investigación que se propone fabricar o importar, las operaciones de fabricación o importación, el proceso de fabricación, en su caso, el lugar donde se fabricará el medicamento en investigación, y dará información detallada sobre la persona cualificada.
4. A la autorización de fabricación e importación a que hace referencia el apartado 1 se aplicarán los artículos 42 a 46, letra e), de la Directiva 2001/83/CE.
5. El apartado 1 no se aplicará a ninguno de los siguientes procesos:
 - a) el reetiquetado, el reenvasado o la reconstitución previa a la utilización o envasado, cuando se lleven a cabo en hospitales, centros de salud o dispensarios por farmacéuticos u otras personas legalmente autorizadas para ello en el Estado miembro, y los medicamentos en investigación vayan a utilizarse exclusivamente en esos centros;
 - b) la fabricación de radiofármacos utilizados como medicamentos en investigación para el diagnóstico cuando se lleven a cabo en hospitales, centros de salud o dispensarios por farmacéuticos u otras personas legalmente autorizadas para ello en el Estado miembro, y los medicamentos en investigación vayan a utilizarse exclusivamente en esos centros;
 - c) la preparación de los medicamentos contemplados en el artículo 3, apartados 1 y 2, de la Directiva 2001/83/CE.
6. Los Estados miembros someterán los procesos indicados en el apartado 5 a requisitos adecuados y proporcionados que garanticen la seguridad de los sujetos de ensayo y la fiabilidad y consistencia de los datos obtenidos en el ensayo clínico, y someterán los procesos a inspecciones periódicas.

Artículo 59

Responsabilidades de la persona cualificada

1. La persona cualificada velará por que cada lote de medicamentos en investigación fabricado o importado en la Unión cumpla lo establecido en el artículo 60, y certificará tal cumplimiento.
2. El promotor facilitará la certificación mencionada en el apartado 1 cuando lo solicite el Estado miembro afectado.

Artículo 60
Fabricación e importación

1. Los medicamentos en investigación se fabricarán respetando prácticas de fabricación que garanticen su calidad, para proteger la seguridad de los sujetos de ensayo y la fiabilidad y consistencia de los datos clínicos obtenidos en el ensayo clínico («prácticas correctas de fabricación»). La Comisión estará facultada para especificar, mediante actos delegados de conformidad con el artículo 85, los requisitos detallados de las prácticas correctas de fabricación que garanticen la calidad de los medicamentos en investigación, teniendo en cuenta la seguridad de los sujetos de ensayo y la fiabilidad y consistencia de los datos, el progreso técnico y la evolución mundial de la reglamentación.
2. El apartado 1 no se aplicará a los procesos a que hace referencia el artículo 58, apartado 5.
3. Los medicamentos en investigación importados en la Unión se fabricarán aplicando normas de calidad al menos equivalentes a las establecidas sobre la base del presente Reglamento.

Artículo 61
Modificación de medicamentos en investigación autorizados

Los artículos 58, 59 y 60 serán aplicables a los medicamentos en investigación únicamente en lo que respecta a modificaciones de los mismos no cubiertas por una autorización de comercialización.

Artículo 62
Fabricación de medicamentos auxiliares

Los medicamentos auxiliares no autorizados y los que, estando autorizados, se sometan a una modificación no cubierta por una autorización de comercialización, se fabricarán aplicando las normas necesarias para garantizar su adecuada calidad.

Capítulo X **Etiquetado**

Artículo 63
Medicamentos en investigación o auxiliares no autorizados

1. En el embalaje exterior y en el acondicionamiento primario de los medicamentos en investigación o auxiliares no autorizados deberá aparecer la siguiente información:
 - a) identificación de las personas de contacto o implicadas en el ensayo clínico;
 - b) identificación del ensayo clínico;
 - c) identificación del medicamento;

- d) utilización del medicamento.
2. La información del embalaje exterior y el acondicionamiento primario deberá siempre garantizar la seguridad de los sujetos de ensayo y la fiabilidad y consistencia de los datos obtenidos en el ensayo clínico, teniendo en cuenta el diseño del ensayo, si se trata de medicamentos en investigación o auxiliares y si tienen características particulares.

En el anexo IV se detalla la información que debe figurar en el embalaje exterior y en el acondicionamiento primario.

Artículo 64

Medicamentos en investigación o auxiliares autorizados

1. Los medicamentos en investigación y los medicamentos auxiliares autorizados se etiquetarán:
- a) de conformidad con el artículo 63, apartado 1, o
 - b) de conformidad con el título V de la Directiva 2001/83/CE.
2. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, letra b), si las circunstancias específicas de un ensayo clínico así lo exigen, para garantizar la seguridad de los sujetos o la fiabilidad y consistencia de los datos obtenidos en un ensayo clínico, otros datos de identificación del ensayo y de la persona de contacto figurarán en el embalaje exterior y en el acondicionamiento primario de los medicamentos en investigación autorizados. En el anexo IV se detalla la información suplementaria que debe figurar en el embalaje exterior y en el acondicionamiento primario.

Artículo 65

Radiofármacos utilizados como medicamentos en investigación para el diagnóstico

Los artículos 63 y 64 no se aplicarán a los radiofármacos utilizados como medicamentos en investigación para el diagnóstico.

Dichos medicamentos irán debidamente etiquetados para garantizar la seguridad de los sujetos y la fiabilidad y consistencia de los datos obtenidos en el ensayo clínico.

Artículo 66

Idioma

El Estado miembro afectado determinará el idioma del etiquetado. El medicamento podrá ir etiquetado en varios idiomas.

Artículo 67

Acto delegado

La Comisión estará facultada para adoptar actos delegados de conformidad con el artículo 85 destinados a modificar el anexo IV a fin de garantizar la seguridad de los sujetos y la

fiabilidad y consistencia de los datos obtenidos en un ensayo clínico, o de tener en cuenta el progreso técnico.

Capítulo XI

El promotor y el investigador

Artículo 68 *El promotor*

Un ensayo clínico puede tener uno o varios promotores.

Todo promotor puede delegar una parte o la totalidad de sus tareas en una persona, empresa, institución u organización, sin perjuicio de su responsabilidad.

El investigador y el promotor pueden ser la misma persona.

Article 69 *Los copromotores*

1. Si un ensayo clínico tiene más de un promotor, todos los promotores asumirán la responsabilidad del promotor establecida en el presente Reglamento, a menos que decidan otra cosa en un contrato que establezca sus responsabilidades respectivas. Si el contrato no especifica a qué promotor se atribuye una determinada responsabilidad, esta recae en todos ellos.
2. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 1, todos los promotores comparten la responsabilidad de designar a uno para cada una de las siguientes categorías:
 - a) cumplimiento de las obligaciones del promotor en cuanto a los procedimientos de autorización establecidos en los capítulos II y III;
 - b) responder a todas las preguntas de los sujetos de ensayo, los investigadores o un Estado miembro afectado relacionadas con el ensayo clínico;
 - c) aplicar las medidas tomadas de conformidad con el artículo 74.

Artículo 70 *Persona de contacto del promotor en la Unión*

Si el promotor de un ensayo clínico no está establecido en la Unión Europea, tendrá una persona de contacto establecida en la Unión que recibirá todas las comunicaciones al promotor previstas en el presente Reglamento. Toda comunicación a dicha persona de contacto será considerada comunicación al promotor.

Artículo 71
Responsabilidad

El presente capítulo no afectará a la responsabilidad civil o penal del promotor, el investigador, o las personas en las que el promotor haya delegado tareas.

Capítulo XII
Daños y perjuicios, seguros y mecanismo nacional de indemnización

Artículo 72
Daños y perjuicios

En los ensayos clínicos distintos de aquellos con intervenciones de poca intensidad, el promotor velará por que el sujeto de ensayo sea indemnizado, de conformidad con la normativa aplicable sobre la responsabilidad del promotor y del investigador, por daños y perjuicios sufridos. Esta indemnización por daños y perjuicios será independiente de la capacidad financiera del promotor y del investigador.

Artículo 73
Mecanismo nacional de indemnización

1. Los Estados miembros establecerán un mecanismo nacional de indemnización de los daños y perjuicios contemplados en el artículo 72.
2. Se considerará que el promotor cumple lo dispuesto en el artículo 72 al recurrir al mecanismo nacional de indemnización del Estado miembro afectado.
3. El recurso al mecanismo nacional de indemnización será gratuito si, objetivamente, al presentar la solicitud de autorización del ensayo clínico este no estaba destinado a la obtención de una autorización de comercialización de un medicamento.

En los demás ensayos clínicos, el recurso al mecanismo nacional de indemnización podrá conllevar el pago de una tasa, que los Estados miembros fijarán sin ánimo de lucro, teniendo en cuenta el riesgo que entraña el ensayo clínico, los posibles daños y su probabilidad.

Capítulo XIII

Supervisión por los Estados miembros, inspecciones y controles de la Unión

Artículo 74

Medidas correctoras que han de tomar los Estados miembros

1. Si un Estado miembro afectado tiene razones objetivas para considerar que ya no se cumplen los requisitos establecidos en el presente Reglamento, podrá adoptar las medidas siguientes:
 - a) finalización anticipada del ensayo clínico;
 - b) suspensión del ensayo clínico;
 - c) modificación de cualquier aspecto del ensayo clínico.
2. Las medidas a las que hace referencia el apartado 1 se comunicarán a todos los Estados miembros afectados a través del portal de la UE.

Artículo 75

Inspecciones por los Estados miembros

1. Los Estados miembros nombrarán inspectores para supervisar el cumplimiento del presente Reglamento y velarán por su cualificación y formación adecuadas.
2. Las inspecciones se llevarán a cabo bajo la responsabilidad del Estado miembro en que tengan lugar.
3. Si un Estado miembro afectado desea inspeccionar uno o varios ensayos clínicos que se realizan en más de un Estado miembro afectado, lo comunicará a los demás Estados miembros, a la Comisión y a la Agencia mediante el portal de la UE, como también les comunicará el resultado de la inspección.
4. La Agencia coordinará la cooperación en inspecciones entre Estados miembros, las inspecciones que realicen los Estados miembros en terceros países y las que se lleven a cabo en el marco de una solicitud de autorización de comercialización con arreglo al Reglamento (CE) n° 726/2004.
5. El Estado miembro bajo cuya responsabilidad se haya efectuado una inspección elaborará un informe de inspección que pondrá a disposición del promotor del ensayo clínico y enviará, mediante el portal de la UE, a la base de datos de la UE.

Al poner el informe de inspección a disposición del promotor, el Estado miembro al que hace referencia el párrafo primero garantizará la confidencialidad.
6. La Comisión especificará las modalidades de los procedimientos de inspección mediante actos de ejecución adoptados según el procedimiento de examen contemplado en el artículo 84, apartado 2.

Artículo 76
Controles e inspecciones de la Unión

1. La Comisión podrá llevar a cabo controles para verificar
 - a) si los Estados miembros supervisan correctamente el cumplimiento del presente Reglamento;
 - b) si el sistema reglamentario aplicable a los ensayos clínicos realizados fuera de la Unión garantiza el cumplimiento del punto 8 del anexo I de la Directiva 2001/83/CE;
 - c) si el sistema reglamentario aplicable a los ensayos clínicos realizados fuera de la Unión garantiza el cumplimiento del artículo 25, apartado 3, del presente Reglamento.
2. La Comisión podrá llevar a cabo inspecciones siempre que lo considere necesario.

Capítulo XIV
Estructura informática

Artículo 77
El portal de la UE

La Comisión creará y mantendrá un portal único para la presentación en la Unión de datos e información sobre ensayos clínicos, de conformidad con el presente Reglamento.

Los datos y la información presentados a través del portal de la UE se almacenarán en la base de datos comunitaria a que hace referencia el artículo 78.

Artículo 78
Base de datos de la UE

1. La Comisión creará y mantendrá una base de datos de la Unión («la base de datos de la UE»), de la que se considerará controladora.

La base de datos de la UE contendrá los datos y la información presentados de conformidad con el presente Reglamento.
2. Se creará de modo que permita la cooperación entre las autoridades competentes de los Estados miembros en la medida necesaria para aplicar el presente Reglamento y buscar ensayos clínicos concretos. También permitirá a los promotores referirse a presentaciones anteriores de solicitudes de autorización de un ensayo clínico o una modificación sustancial.
3. La base de datos de la UE será de acceso público, a menos que la totalidad o una parte de los datos y la información que contenga justifique la confidencialidad por alguna de las siguientes razones:

- protección de datos personales, de conformidad con el Reglamento (CE) nº 45/2001;
 - protección de información comercial confidencial;
 - garantía de la supervisión eficaz de la realización de un ensayo clínico por los Estados miembros.
4. La base de datos de la UE solo contendrá datos personales en la medida en que sea necesario para la aplicación del apartado 2.
 5. No será de acceso público ningún dato personal de los sujetos de ensayo.
 6. El promotor actualizará permanentemente en la base de datos de la UE la información sobre cualesquiera cambios en los ensayos clínicos que no sean modificaciones sustanciales, pero sean pertinentes para la supervisión del ensayo clínico por los Estados miembros.
 7. La Comisión y los Estados miembros garantizarán que el sujeto pueda ejercitar de forma efectiva su derecho de información, acceso, rectificación y oposición, de conformidad con el Reglamento (CE) nº 45/2001 y con la legislación nacional de aplicación de la Directiva 95/46/CE. Garantizarán que el sujeto pueda ejercitar de forma efectiva su derecho de acceso a los datos que le conciernen, y el de rectificación o eliminación de los datos inexactos o incompletos. Dentro de sus competencias respectivas, la Comisión y los Estados miembros velarán por que, de conformidad con la legislación aplicable, se supriman los datos inexactos o tratados de forma ilícita. Las correcciones y supresiones se realizarán lo antes posible y, en cualquier caso, antes de transcurridos sesenta días desde que el sujeto lo solicitó.

Capítulo XV

Cooperación entre los Estados miembros

Artículo 79

Puntos nacionales de contacto

1. Cada Estado miembro designará un punto nacional de contacto para facilitar los procedimientos establecidos en los capítulos II y III.
2. Cada Estado miembro comunicará el punto de contacto a la Comisión, que publicará una lista de los puntos de contacto.

Artículo 80

Apoyo de la Comisión

La Comisión apoyará la cooperación de los Estados miembros en los procedimientos de autorización de comercialización mencionados en los capítulos II y III del presente Reglamento y la mencionada en el artículo 40, apartado 2.

Artículo 81

Grupo de consulta y coordinación sobre ensayos clínicos

1. Se crea un Grupo de Consulta y Coordinación sobre Ensayos Clínicos (GEC), compuesto por representantes de los puntos nacionales de contacto a que hace referencia el artículo 79.
2. El GEC tendrá las siguientes funciones:
 - a) favorecer el intercambio de información entre los Estados miembros y la Comisión sobre la experiencia adquirida en la aplicación del presente Reglamento;
 - b) asistir a la Comisión para prestar la ayuda a la que hace referencia el artículo 80.
3. El GEC estará presidido por un representante de la Comisión.
4. Se reunirá periódicamente y cada vez que la situación lo requiera, a petición de la Comisión o de un Estado miembro.
5. La Comisión se encargará de la Secretaría del GEC.

Capítulo XVI

Tasas

Artículo 82

Principio general

El presente Reglamento no excluye la posibilidad de que los Estados miembros cobren una tasa por las actividades establecidas en el presente Reglamento, siempre que su nivel se fije de forma transparente y estén basadas en el principio de recuperación de los costes.

Artículo 83

Una tasa por actividad y por Estado miembro

Un Estado miembro no podrá exigir, por una evaluación en el sentido de los capítulos II y III, pagos múltiples a los diversos organismos que intervienen en la misma.

Capítulo XVII

Actos de ejecución y actos delegados

Artículo 84

Comité

1. La Comisión estará asistida por el Comité permanente de medicamentos de uso humano establecido por la Directiva 2001/83/CE, que será un Comité en el sentido del Reglamento (UE) n° 182/2011.
2. Cuando se haga referencia a este apartado, se aplicará el artículo 5 del Reglamento (UE) n° 182/2011.

Si es necesario pedir un dictamen del comité por procedimiento escrito, dicho procedimiento se dará por concluido sin resultado cuando así lo decida el presidente del comité o lo pida una mayoría simple de miembros del comité dentro del plazo de entrega del dictamen.

Artículo 85

Ejercicio de la delegación

1. Se concede a la Comisión la facultad de adoptar actos delegados con arreglo a las condiciones establecidas en el presente artículo.
2. La facultad de adoptar los actos delegados a los que hacen referencia los artículos 27, 42, 60 y 67 se concede a la Comisión por tiempo indefinido a partir de la fecha de entrada en vigor del presente Reglamento.
3. El Parlamento Europeo o el Consejo podrán revocar en todo momento la delegación de poderes a la que hacen referencia los artículos 27, 42, 60 y 67. La decisión de revocación pondrá término a la delegación de los poderes que en ella se especifiquen. Surtirá efecto el día siguiente al de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea* o en una fecha posterior que se precisará en dicha decisión. No afectará a la validez de los actos delegados que ya estén en vigor.
4. Tan pronto como adopte un acto delegado, la Comisión lo notificará simultáneamente al Parlamento Europeo y al Consejo.
5. Un acto delegado adoptado con arreglo a los artículos 27, 42, 60 y 67 entrará en vigor únicamente si el Parlamento Europeo o el Consejo no han formulado objeciones en un plazo de dos meses a partir de la fecha en que dicho acto les haya sido notificado, o si, antes de que expire dicho plazo, tanto el Parlamento Europeo como el Consejo han informado a la Comisión de que no tienen la intención de formular objeciones. Este plazo podrá ampliarse dos meses a petición del Parlamento Europeo o del Consejo.

Capítulo XVIII

Otras disposiciones

Artículo 86

Medicamentos que consistan en células, las contengan o deriven de ellas

El presente Reglamento no afectará a la aplicación de la legislación nacional que prohíbe o restringe el uso de cualquier tipo específico de células humanas o animales, o la venta, el suministro o el uso de medicamentos que consistan en dichas células, las contengan o deriven de ellas, por motivos no previstos en el presente Reglamento. Los Estados miembros comunicarán a la Comisión las correspondientes disposiciones nacionales.

Artículo 87

Relación con otros actos legislativos

El presente Reglamento se aplicará sin perjuicio de lo dispuesto en la Directiva 97/43/Euratom del Consejo²⁴, la Directiva 96/29/Euratom del Consejo²⁵, la Directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo²⁶ y la Directiva 2009/41/CE del Parlamento Europeo y del Consejo²⁷.

Artículo 88

Medicamentos en investigación gratuitos para el sujeto de ensayo

Sin perjuicio de la competencia de los Estados miembros para establecer su política sanitaria, y en materia de organización y suministro de servicios sanitarios y asistencia médica, los costes de los medicamentos en investigación no serán sufragados por el sujeto de ensayo.

Artículo 89

Protección de datos

1. Los Estados miembros aplicarán la Directiva 95/46/CE al tratamiento de los datos personales que realicen en virtud del presente Reglamento.
2. El Reglamento (CE) nº 45/2001 se aplicará al tratamiento de los datos personales que la Comisión y la Agencia realicen en virtud del presente Reglamento.

Artículo 90

Responsabilidad civil y penal

El presente Reglamento se entenderá sin perjuicio de la normativa nacional y de la Unión en cuanto a la responsabilidad civil y penal del promotor o del investigador.

²⁴ DO L 180 de 9.7.1997, p. 22.
²⁵ DO L 159 de 29.6.1996, p. 1.
²⁶ DO L 106 de 17.4.2001, p. 1.
²⁷ DO L 125 de 21.5.2009, p. 75.

Capítulo XIX

Disposiciones finales

Artículo 91 *Derogación*

1. La Directiva 2001/20/CE queda derogada a partir del [*indíquese una fecha concreta: dos años después de la publicación del presente Reglamento*].
2. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, cuando la solicitud de autorización de un ensayo clínico se haya presentado antes de la fecha prevista en el artículo 93, apartado 2 [fecha de aplicación] de conformidad con la Directiva 2001/20/CE, el ensayo clínico seguirá rigiéndose por dicha Directiva, hasta el [*indíquese una fecha concreta: cinco años después de la publicación del presente Reglamento*].
3. Las referencias a la Directiva 2001/20/CE se entenderán como referencias al presente Reglamento y se leerán con arreglo al cuadro de correspondencias que figura en el anexo V.

Artículo 92 *Disposición transitoria*

No obstante lo dispuesto en el artículo 91, apartado 1, cuando la solicitud de autorización de un ensayo clínico se haya presentado entre el [*indíquese una fecha concreta: dos años después de la publicación del presente Reglamento*] y el [*indíquese una fecha concreta: tres años después de la publicación del presente Reglamento*], el ensayo clínico podrá iniciarse de conformidad con los artículos 6, 7 y 9 de la Directiva 2001/20/CE. El ensayo clínico seguirá rigiéndose por dicha Directiva hasta el [*indíquese una fecha concreta: cinco años después de la publicación del presente Reglamento*].

Artículo 93 *Entrada en vigor*

La presente Directiva entrará en vigor el vigésimo día siguiente al de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

Será aplicable a partir del [*indíquese una fecha concreta: dos años después de su publicación*].

El presente Reglamento será obligatorio en todos sus elementos y directamente aplicable en cada Estado miembro.

Hecho en Bruselas, el

Por el Parlamento Europeo
El Presidente

Por el Consejo
El Presidente

ANEXO I
Expediente de solicitud inicial

1. INTRODUCCIÓN Y PRINCIPIOS GENERALES

1. El promotor se remitirá, cuando proceda, a solicitudes anteriores. Si estas fueron presentadas por otro promotor, se presentará el acuerdo escrito de este último.
2. La solicitud irá firmada por el promotor, quien, con su firma, certifica que:
 - la información proporcionada es completa;
 - los documentos adjuntos dan cuenta exacta de la información disponible;
 - el ensayo clínico se llevará a cabo de conformidad con el protocolo.
3. El expediente para una solicitud de aquellas a que hace referencia el artículo 11 se limitará a los puntos 2 a 10 del presente anexo.
4. Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 26, el expediente para una solicitud de aquellas a que hace referencia el artículo 14 se limitará a los puntos 11 a 17 del presente anexo.

2. CARTA DE PRESENTACIÓN

5. Las particularidades del ensayo se especificarán en una carta de presentación.
6. No obstante, no es preciso que la carta de presentación repita la información contenida en el formulario de solicitud de la UE, con las siguientes excepciones:
 - características específicas de la población del ensayo, por ejemplo sujetos no capacitados para dar su consentimiento informado, o menores;
 - si el ensayo constituye la primera administración a humanos de un principio activo nuevo;
 - si la Agencia, la autoridad nacional competente de un Estado miembro o la de un tercer país han emitido un dictamen científico sobre el ensayo o el medicamento en investigación; y
 - si el ensayo forma, o se prevé que forme, parte de un plan de investigación pediátrica según lo mencionado en el título II, capítulo 3, del Reglamento (CE) nº 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico²⁸ (si la Agencia ya ha publicado una decisión sobre el plan de investigación pediátrica, en la carta de

²⁸ DO L 378 de 27.11.2006, p. 1.

presentación figurará el enlace al sitio web de la Agencia en el que figure la decisión);

- si los medicamentos en investigación o los medicamentos auxiliares son opiáceos o psicofármacos;
- si el promotor ha obtenido la calificación de huérfano para el medicamento en investigación o para la enfermedad.

7. La carta de presentación indicará en qué parte del expediente de solicitud figura la información pertinente.

8. La carta de presentación indicará en qué parte del expediente de solicitud figura la información de seguridad de referencia para evaluar si una reacción adversa constituye una sospecha de reacción adversa grave e inesperada.

9. En caso de reiteración de la solicitud, la carta de presentación destacará los cambios con respecto a la solicitud previa.

3. FORMULARIO DE SOLICITUD DE LA UE

10. El formulario de solicitud de la UE, debidamente cumplimentado.

4. PROTOCOLO

11. El protocolo describirá los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo.

12. El protocolo irá identificado por su título, el código de protocolo del promotor para cada versión del mismo (cuando exista), la fecha y el número de versión, que se actualizarán cuando se modifique, y el título o nombre breve que se le haya asignado.

13. En particular, el protocolo debe contener:

- una definición clara e inequívoca del fin del ensayo clínico en cuestión (las más de las veces, se tratará de la fecha de la última visita del último sujeto; cualquier excepción a ello debe justificarse en el protocolo);
- una explicación de la pertinencia del ensayo clínico y de su diseño que permita evaluarlo de conformidad con el artículo 6;
- una evaluación de los riesgos y beneficios previstos que permita evaluarlo de conformidad con el artículo 6;
- los criterios de inclusión y exclusión;
- la justificación de incluir a sujetos que no están en condiciones de dar su consentimiento informado, o a determinados grupos específicos, por ejemplo menores;

- si se excluye del ensayo a personas de edad avanzada o a mujeres, la explicación y justificación de estos criterios de exclusión;
 - una descripción detallada del procedimiento de reclutamiento y del procedimiento de consentimiento informado, especialmente cuando los sujetos no están en condiciones de darlo;
 - un resumen de las disposiciones de supervisión;
 - una descripción de la política de publicación;
 - una descripción de lo previsto para atender a los sujetos de ensayo que, una vez concluida su participación en el mismo y por haber tomado parte en él requieran una asistencia adicional diferente de la normalmente esperada en la enfermedad en cuestión;
 - una descripción de lo previsto, en su caso, para trazar, almacenar, destruir o devolver medicamentos en investigación y medicamentos auxiliares de conformidad con el artículo 48;
 - una descripción de lo previsto para cumplir la normativa sobre protección de datos personales; concretamente, las medidas técnicas y organizativas que se aplicarán para evitar el acceso, la divulgación, difusión o modificación no autorizados a la información y los datos personales tratados, o la pérdida de información;
 - una descripción de las medidas que se aplicarán para garantizar la confidencialidad de las historias clínicas y los datos personales de los sujetos de ensayo;
 - una descripción de las medidas que se aplicarán, en caso de violación de la seguridad de los datos, para mitigar sus posibles efectos adversos;
 - los motivos debidamente justificados para presentar el resumen de los resultados de los ensayos clínicos después de transcurrido más de un año;
 - una justificación de la utilización de medicamentos auxiliares no autorizados.
14. Si se lleva a cabo un ensayo clínico con un principio activo disponible en la Unión Europea con diferentes nombres comerciales en varios medicamentos autorizados, el protocolo puede definir el tratamiento mediante el principio activo o el Código Anatómico Terapéutico Químico (ATC) (nivel 3-5) y no especificar el nombre comercial de cada producto.
15. Por lo que se refiere a la notificación de acontecimientos adversos, el protocolo establecerá:
- los acontecimientos adversos o los resultados analíticos anómalos determinantes para las evaluaciones de seguridad que han de comunicarse al promotor; y
 - los acontecimientos adversos graves que no requieren notificación por parte del investigador.

16. Si es necesario, en el protocolo se abordará lo relativo al etiquetado y el desenmascaramiento de medicamentos en investigación.

17. El protocolo irá acompañado de un resumen.

5. MANUAL DEL INVESTIGADOR

18. El propósito del manual del investigador es ofrecer a los investigadores y demás implicados en el ensayo información que les ayude a comprender los fundamentos del protocolo y a cumplirlos, como la dosis, el intervalo de administración, los métodos de administración y los procedimientos de supervisión de la seguridad.

19. El manual del investigador presentará la información de forma concisa, simple, objetiva, equilibrada y no propagandística, que permita a un clínico o investigador comprenderla y hacer su propia evaluación de riesgos y beneficios sin ningún sesgo respecto a la adecuación del ensayo clínico propuesto. Se elaborará a partir de toda la información y todos los datos probatorios disponibles que fundamentan el ensayo clínico propuesto y el uso seguro del medicamento en investigación en el ensayo, y se presentará en forma resumida.

20. Si el medicamento en investigación está autorizado, y se utiliza de conformidad con los términos de la autorización de comercialización, el resumen de las características del producto aprobado constituirá el manual del investigador. Si las condiciones de utilización en el ensayo clínico difieren de las autorizadas, el resumen de las características del producto se completará con un resumen de los datos no clínicos y clínicos en favor del uso del medicamento en investigación en el ensayo clínico. Cuando el medicamento en investigación vaya identificado en el protocolo solamente por su principio activo, el promotor optará por un resumen de las características del producto como equivalente al manual del investigador para todos los medicamentos que contienen ese principio activo y se utilizan en cualquiera de los centros del ensayo clínico.

21. Cuando en un ensayo multinacional el medicamento que vaya a utilizarse en cada Estado miembro sea el autorizado a nivel nacional y el resumen de las características del producto varíe de un Estado miembro a otro, el promotor elegirá un resumen de las características del producto para el conjunto del ensayo clínico. Este resumen de las características del producto será el más adecuado para garantizar la seguridad de los sujetos.

22. Si el manual del investigador no es un resumen de las características del producto, tendrá una sección claramente identificable en la que se especifique qué reacciones adversas cabe esperar, su frecuencia y su naturaleza («información de seguridad de referencia»).

6. DOCUMENTACIÓN RELATIVA AL CUMPLIMIENTO DE LAS PRÁCTICAS CORRECTAS DE FABRICACIÓN DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN (MI)

23. A la documentación relativa al cumplimiento de las prácticas correctas de fabricación se aplicarán las siguientes disposiciones.

24. No es preciso presentar documentación en los siguientes casos:
- el MI está autorizado, no se ha modificado, y se fabrica en la UE; o
 - el MI no se fabrica en la UE, pero está autorizado y no se ha modificado.
25. Si el MI no está autorizado, ni tiene autorización de comercialización de un tercer país parte de la Conferencia Internacional sobre Armonización de los requisitos técnicos para el registro de los medicamentos de uso humano (ICH), y no se fabrica en la UE, deberá presentarse la siguiente documentación:
- una copia de la autorización de importación a la que hace referencia el artículo 58; y
 - un certificado, emitido por la persona cualificada en la UE, de que la fabricación respeta prácticas correctas de fabricación al menos equivalentes a las de la UE, a menos que los acuerdos de reconocimiento mutuo entre la UE y terceros países contengan medidas específicas a este respecto.
26. En todos los demás casos, deberá presentarse una copia de la autorización de fabricación o de importación a la que hace referencia el artículo 58.
27. En el caso de medicamentos en investigación cuya fabricación o importación no estén sometidas a autorización de conformidad con el artículo 58, deberá presentarse la documentación que demuestre el cumplimiento de los requisitos a los que hace referencia el artículo 58, apartado 6.

7. EXPEDIENTE DE MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

28. El expediente de MI dará información sobre la calidad del mismo, su fabricación y control, y datos de estudios no clínicos y de su uso clínico.

7.1.1. Datos relativos al medicamento en investigación

7.1.1.1. Introducción

29. Por lo que respecta a los datos, se podrá sustituir el expediente de MI por otra documentación que puede presentarse sola o con un expediente simplificado de MI. Los detalles de este «expediente simplificado» figuran en el punto 7.1.2.
30. El expediente de MI irá precedido de un índice detallado y de un glosario de términos.
31. La información se presentará de modo sucinto. El expediente no ha de ser innecesariamente voluminoso. Es preferible presentar los datos en forma de cuadros con una breve nota que resalte los puntos principales.

7.1.1.2. Datos relativos a la calidad

32. Los datos relativos a la calidad se presentarán siguiendo una estructura lógica.

7.1.1.3. Datos farmacológicos y toxicológicos no clínicos

33. El expediente de MI también contendrá resúmenes de los datos no clínicos farmacológicos y toxicológicos para cualquier MI utilizado en el ensayo clínico. Deberá contener una lista de referencia de los estudios realizados y de las referencias bibliográficas apropiadas. Si procede, es preferible presentar los datos en forma de cuadros con una breve nota que resalte los puntos principales. Los resúmenes de los estudios realizados deberán permitir evaluar si estos son adecuados y si se han llevado a cabo siguiendo protocolos aceptables.
34. Los datos farmacológicos y toxicológicos no clínicos se presentarán siguiendo una estructura lógica, como la de los epígrafes de la versión actual del módulo 4 del *Documento técnico común*, o de su versión electrónica.
35. El expediente de MI deberá contener un análisis crítico de los datos, que incluya la justificación de omisiones de datos y una evaluación de la seguridad del medicamento en el contexto del ensayo clínico propuesto, y no un simple resumen enumerativo de los estudios realizados.
36. El expediente de MI contendrá una declaración de buenas prácticas de laboratorio o normas equivalentes, según lo dispuesto en el artículo 25, apartado 3.
37. El material de prueba utilizado en los estudios de toxicidad deberá ser representativo de aquel cuya utilización se propone en el ensayo clínico, en cuanto a sus características cualitativas y cuantitativas de impureza. La preparación del material de prueba estará sometida a los controles necesarios para ello, avalando así la validez del estudio.

7.1.1.4. Datos de ensayos clínicos previos y de experiencia con personas

38. Los datos de ensayos clínicos y de experiencia con personas se presentarán siguiendo una estructura lógica, como la de los epígrafes de la versión actual del módulo 5 del *Documento técnico común*, o de su versión electrónica.
39. Esta sección contendrá resúmenes de todos los datos disponibles sobre ensayos clínicos previos y sobre la experiencia del uso humano de los medicamentos en investigación.
40. Contendrá una declaración del cumplimiento de buenas prácticas clínicas en la realización de los ensayos clínicos que se mencionen, así como una referencia a lo dispuesto en el artículo 25, apartados 4 a 6, sobre el registro público.

7.1.1.5. Evaluación global de riesgos y beneficios

41. Esta sección proporcionará un breve resumen con un análisis crítico de los datos clínicos y no clínicos relativos a los riesgos y a los posibles beneficios del ensayo propuesto, salvo que esta información ya figure en el protocolo. En este último caso, se deberá hacer referencia a la sección correspondiente del protocolo. Deberá indicarse todo estudio que se haya concluido prematuramente y deberán exponerse los motivos. Cualquier evaluación de los riesgos previsibles y de los beneficios que se espera obtener de ensayos con menores o con adultos no capacitados deberá tener en cuenta las disposiciones específicas del presente Reglamento.

42. Cuando proceda, se presentarán los márgenes de seguridad en términos de exposición sistémica relativa al MI, preferiblemente con datos del «área bajo la curva» o de concentración máxima (C_{max}), los que se consideren más pertinentes, y no en términos de dosis aplicada. Se comentará asimismo la repercusión clínica de cualquier resultado de ensayos clínicos y estudios no clínicos, y se harán recomendaciones para el seguimiento de los efectos y de la seguridad de los ensayos clínicos.

7.1.2. *Expediente de MI simplificado por referencia a otra documentación*

43. El solicitante podrá hacer referencia a otra documentación que presente, sola o con un expediente de MI simplificado.

7.1.2.1. Posibilidad de hacer referencia al manual del investigador

44. El solicitante podrá presentar un expediente de MI propiamente dicho o hacer referencia al manual del investigador para las partes preclínicas y clínicas del mismo. En este último caso, los resúmenes de la información preclínica y clínica contendrán datos, preferiblemente en forma de cuadros, lo suficientemente detallados para que los asesores puedan tomar una decisión sobre la posible toxicidad del MI y la seguridad de su utilización en el ensayo propuesto. Si algún aspecto particular de los datos preclínicos o clínicos requiere una explicación o una discusión detallada más en profundidad de lo que suele aparecer en el manual del investigador, se presentará la información preclínica y clínica como parte del expediente de MI.

7.1.2.2. Posibilidad de hacer referencia al resumen de las características del producto

45. El solicitante podrá presentar la versión actual del resumen de las características del producto como expediente de MI, si este está autorizado. Los requisitos exactos se detallan en el cuadro 1.

Cuadro 1: Contenido del expediente simplificado de MI

Tipos de evaluación previa	Datos relativos a la calidad	Datos no clínicos	Datos clínicos
El MI está autorizado o cuenta con autorización de comercialización en un país ICH y se utiliza en el ensayo: - en las condiciones del resumen de las características del producto - fuera de las condiciones del resumen de las características del producto - después de la modificación (p. ej., enmascaramiento)	Resumen de las características del producto		
	Resumen de las características del producto	si procede	si procede
	P+A	Resumen de las características del producto	Resumen de las características del producto
El MI, en otra forma farmacéutica o presentación, está autorizado o cuenta con autorización de comercialización en un país ICH, y es suministrado por el titular de dicha	Resumen+P+A	sí	sí

autorización			
El MI no está autorizado ni cuenta con autorización de comercialización en un país ICH, pero el principio activo forma parte de un medicamento autorizado y			
- lo suministra el mismo fabricante	Resumen+P+A	sí	sí
- lo suministra otro fabricante	Resumen+S+P+A	sí	sí
El MI ha sido objeto de una solicitud previa de autorización de ensayo clínico, está autorizado en el Estado miembro afectado y <u>no se ha modificado</u> , y			
- no se dispone de nuevos datos desde la última modificación de dicha solicitud	referencia a la solicitud previa		
- se dispone de nuevos datos desde la última modificación de dicha solicitud	nuevos datos	nuevos datos	nuevos datos
- se utiliza en condiciones distintas	si procede	si procede	si procede

(S: datos del principio activo; P: datos del MI; A: información adicional sobre instalaciones y equipamiento, evaluación de la seguridad de los agentes extraños, excipientes nuevos, y disolventes para reconstitución y diluyentes)

46. Si en el protocolo se define el MI mediante el principio activo o el código ATC (véase la sección 4), el solicitante podrá reemplazar el expediente de MI por un resumen de las características del producto representativo de cada principio activo, o de cada uno que pertenezca a dicho grupo ATC. Como alternativa, podrá presentar un documento cotejado con información equivalente a la de los resúmenes de las características del producto representativos de cada principio activo que pueda utilizarse como MI en el ensayo clínico.

7.1.3. Expediente de medicamento en investigación en caso de placebo

47. Si el MI es un placebo, los requisitos de información se limitarán a los datos relativos a la calidad. No se requerirá documentación adicional si el placebo tiene la misma composición que el MI sometido a prueba, es fabricado por el mismo fabricante y no es estéril.

8. EXPEDIENTE DE MEDICAMENTO AUXILIAR

48. Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 62, los requisitos de documentación establecidos en los puntos 6 y 7 se aplicarán también a los medicamentos auxiliares. No obstante, si el medicamento auxiliar está autorizado en el Estado miembro afectado, no se presentará información adicional.

9. DICTAMEN CIENTÍFICO Y PLAN DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA

49. Si se dispone de ella, se presentará una copia del resumen del dictamen científico de la Agencia, de cualquier Estado miembro o de un tercer país sobre el ensayo clínico.
50. Si el ensayo clínico forma parte de un plan de investigación pediátrica aprobado, se presentará una copia de la decisión aprobatoria de la Agencia, junto con el dictamen del Comité Pediátrico, salvo que estos documentos sean plenamente accesibles por internet. En este último caso, bastará con incluir en la carta de presentación el enlace a dicha documentación (véase el punto 2).

10. ETIQUETADO DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

11. PROCEDIMIENTO DE RECLUTAMIENTO (POR ESTADO MIEMBRO AFECTADO)

51. Salvo que se presente en el protocolo, en un documento aparte se describirá en detalle el procedimiento de reclutamiento de los sujetos de ensayo.
52. Si se recluta mediante publicidad, se presentarán copias de todo material publicitario, ya sea impreso, grabaciones audio o vídeo. Se expondrán los procedimientos propuestos para dar curso a las respuestas a los anuncios, incluido lo previsto para informar o asesorar a las personas consideradas no aptas para el ensayo.

12. INFORMACIÓN A LOS SUJETOS DE ENSAYO Y PROCEDIMIENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (POR ESTADO MIEMBRO AFECTADO)

53. Se presentará toda la información que se haya ofrecido a los sujetos (o, en su caso, a los padres o al representante legal) antes de que decidieran participar o no, junto con el formulario de consentimiento informado.
54. Se describirán los procedimientos que deban seguirse en circunstancias específicas:
- en ensayos con menores o con sujetos no capacitados, cómo obtener el consentimiento informado de los padres o del representante legal del menor, y de qué manera participará el menor o el sujeto no capacitado;
 - si se otorga un consentimiento ante testigo deberán explicarse los motivos, la selección del testigo y el procedimiento de obtención del consentimiento;
 - en las situaciones de emergencia a las que hace referencia el artículo 32, el procedimiento previsto para recabar el consentimiento informado del representante legal y del sujeto para continuar el ensayo clínico.
 - en caso de ensayos clínicos en situaciones de emergencia, los procedimientos que se siguieron para determinar y documentar la emergencia.
55. En estos casos, se presentará la información facilitada al sujeto y a sus padres o a su representante legal.

13. IDONEIDAD DEL INVESTIGADOR (POR ESTADO MIEMBRO AFECTADO)

56. Se presentará una lista de los centros de ensayos clínicos previstos, el nombre y el cargo del investigador responsable (el «investigador principal») del equipo que vaya a llevar a cabo un ensayo clínico en un centro y el número de sujetos de ensayo en cada centro.
57. Se presentará la cualificación de los investigadores principales mediante un currículum vitae actualizado y demás documentos pertinentes. Se mencionará la formación previa en los principios de buenas prácticas clínicas o la experiencia profesional en ensayos clínicos y atención al paciente.
58. Se indicará cualquier circunstancia que pudiera influir en la imparcialidad de los investigadores principales, por ejemplo intereses económicos.

14. IDONEIDAD DE LAS INSTALACIONES (POR ESTADO MIEMBRO AFECTADO)

59. El director, u otra persona responsable, del centro de salud o institución en que se encuentre el centro de ensayo presentará una declaración escrita sobre su idoneidad con respecto a la normativa del Estado miembro.

15. PRUEBA DE LA COBERTURA DE SEGURO O DE INDEMNIZACIÓN (POR ESTADO MIEMBRO AFECTADO)

16. DISPOSICIONES FINANCIERAS (POR ESTADO MIEMBRO AFECTADO)

60. Se presentará información sobre las transacciones financieras y la compensación abonada a los sujetos de ensayo y al investigador o al centro por participar en el ensayo clínico.
61. Se describirá todo acuerdo existente entre el promotor y el centro de ensayo.

17. PRUEBA DEL PAGO DE LAS TASAS (POR ESTADO MIEMBRO AFECTADO)

ANEXO II
Expediente de solicitud de modificación sustancial

1. INTRODUCCIÓN Y PRINCIPIOS GENERALES

1. Cuando una modificación sustancial afecta a más de un ensayo clínico del mismo promotor y el mismo MI, el promotor puede presentar una única solicitud de autorización. La carta de presentación y la notificación contendrán una lista de todos los ensayos clínicos, con sus respectivos números oficiales de identificación y de código de modificación.
2. La solicitud irá firmada por el promotor, quien, con su firma, certifica que:
 - la información proporcionada es completa;
 - los documentos adjuntos dan cuenta exacta de la información disponible;
 - el ensayo clínico se llevará a cabo de conformidad con la documentación modificada.

2. CARTA DE PRESENTACIÓN

3. Carta de presentación con la siguiente información:
 - como asunto de la misma, el número de ensayo de la UE, el código de protocolo del promotor (cuando exista), el título del ensayo y el código de modificación del promotor que permita la identificación inequívoca de la modificación sustancial, prestando atención a la utilización coherente del código;
 - la identificación del solicitante;
 - identificación de la modificación (código de modificación sustancial del promotor y fecha); una modificación puede referirse a varios cambios del protocolo o de la documentación científica justificativa;
 - se destacarán las particularidades de la modificación y se indicará dónde figuran la información o el texto correspondientes en el expediente de solicitud original;
 - se detallará toda información no contenida en el formulario de solicitud de modificación que pueda afectar al riesgo para los sujetos de ensayo;
 - en su caso, una lista de todos los ensayos clínicos, con sus respectivos números oficiales de identificación y de código de modificación (véase el punto 1).

3. FORMULARIO DE SOLICITUD DE MODIFICACIÓN

4. DESCRIPCIÓN DE LA MODIFICACIÓN

4. La modificación se describirá del siguiente modo:

- un extracto de los documentos modificados que resalte, con control de cambios, la redacción anterior y la nueva, y un sumario con solo la nueva redacción;
- no obstante lo dispuesto en el punto anterior, si los cambios son tan numerosos o importantes que lo justifiquen, se presentará una versión completamente nueva del documento (en un cuadro aparte se enumeran las modificaciones; pueden agruparse los cambios idénticos).

5. La nueva versión se identificará mediante la fecha y el número de versión actualizado.

5. INFORMACIÓN JUSTIFICATIVA

6. Como información complementaria podrá figurar, en su caso:

- resúmenes de datos;
- una actualización de la evaluación general de riesgos y beneficios;
- las posibles consecuencias para los sujetos ya incluidos en el ensayo;
- las posibles consecuencias para la evaluación de los resultados.

6. ACTUALIZACIÓN DEL FORMULARIO DE SOLICITUD DE LA UE

7. Si una modificación sustancial conlleva cambios de los epígrafes del formulario de solicitud de la UE, se presentará una versión revisada del formulario. En el formulario revisado se resaltarán los campos afectados por la modificación sustancial.

ANEXO III
Informes de seguridad

1. NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES DEL INVESTIGADOR AL PROMOTOR

1. Un acontecimiento adverso puede ser cualquier signo (por ejemplo, un resultado analítico anómalo), síntoma o enfermedad perjudicial y no intencional que se asocie de modo temporal con la utilización de un medicamento.
2. El investigador notificará al promotor los acontecimientos adversos graves a los que hace referencia el artículo 37, apartado 2, en cuanto tenga conocimiento de ellos. Si es preciso, se enviará un informe de seguimiento que permita al promotor determinar si el acontecimiento adverso grave exige reevaluar la relación beneficio-riesgo del ensayo clínico.
3. El investigador está obligado a comunicar al promotor todos los acontecimientos adversos graves que se hayan presentado en sujetos tratados en el ensayo clínico. El investigador no tiene que llevar a cabo un seguimiento activo de acontecimientos adversos de los sujetos que haya tratado una vez finalizado el ensayo, salvo que el protocolo disponga otra cosa.
4. Una vez finalizado el ensayo, el investigador comunicará al promotor los acontecimientos adversos que se presenten en los sujetos tratados si tiene conocimiento de ellos.

2. NOTIFICACIÓN DEL PROMOTOR A LA AGENCIA DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS GRAVES E INESPERADAS (RAGI)

2.1. Acontecimiento o «reacción» grave

5. Se considera acontecimiento adverso grave cualquier incidente médico que obligue a actuar para evitar alguna de las características o consecuencias a las que hace referencia el artículo 2, apartado 2, punto 29.
6. La definición de reacción adversa abarca también los errores de medicación y las utilidades no previstas en el protocolo, como el uso indebido o la dependencia del medicamento.
7. La definición implica una posibilidad razonable de que exista relación causal entre el incidente y el medicamento en investigación, es decir, que existen datos (pruebas) o argumentos que apuntan a tal relación causal.
8. Si el investigador declarante no presenta información sobre la causalidad, el promotor le pedirá su opinión al respecto. El promotor no podrá modificar la evaluación de la causalidad que dé el investigador. Si no está de acuerdo con él, en el informe se consignarán los dictámenes de ambos.

2.2. Carácter «esperado» o «inesperado»

9. Se considerarán acontecimientos inesperados aquellos que superen de modo significativo la especificidad, la incidencia o la gravedad de una reacción adversa grave ya conocida.
10. El promotor evaluará el carácter «esperado» de una reacción adversa en la información de seguridad de referencia a partir de observaciones realizadas, no de lo que cabría suponer dadas las propiedades farmacológicas del medicamento.
11. La información de seguridad de referencia figura en el resumen de las características del producto o en el manual del investigador. La carta de presentación que acompaña el expediente de solicitud remitirá a la información de seguridad de referencia. Si el medicamento en investigación está autorizado en varios Estados miembros afectados con diferentes resúmenes de las características del producto, el promotor elegirá el más adecuado de estos en cuanto a la seguridad de los sujetos de ensayo como información de seguridad de referencia.
12. La información de seguridad de referencia podrá cambiar durante la realización de un ensayo clínico. Para notificar sospechas de reacción adversa grave e inesperada se aplicará la versión de la información de seguridad de referencia del momento en que se presentó tal reacción. Esto quiere decir que un cambio de la información de seguridad de referencia tiene repercusiones en el número de reacciones adversas que deben notificarse como RAGI. Por lo que respecta a la información de seguridad de referencia a efectos del informe anual de seguridad, véase la sección 3.
13. Si el investigador declarante ha comunicado información sobre el carácter «esperado», el promotor la tendrá en cuenta.

2.3. Detalle de las reacciones adversas graves e inesperadas que deben notificarse

14. El promotor de un ensayo clínico realizado en al menos un Estado miembro deberá notificar las siguientes RAGI:
 - todas las que se produzcan en dicho ensayo clínico, bien en un centro de un Estado miembro, bien de un tercer país afectado; y
 - todas las relacionadas con la misma sustancia activa (en cualquier forma farmacéutica, presentación o indicación investigadas) en un ensayo clínico efectuado exclusivamente en un tercer país, si está
 - patrocinado por el mismo promotor, o
 - patrocinado por otro promotor de la misma empresa matriz o con quien desarrolla un medicamento conjuntamente, sobre la base de un acuerdo formal. El suministro del MI o de información en materia de seguridad a un posible futuro titular de autorización de comercialización no se considerará un desarrollo conjunto.
15. También se notificarán las RAGI identificadas tras la finalización del ensayo.

2.4. Plazos de presentación de informes sobre reacciones adversas graves e inesperadas mortales o potencialmente mortales

16. En caso de RAGI mortal o potencialmente mortal, el promotor comunicará al menos la información mínima lo antes posible y, en cualquier caso, antes de transcurridos siete días tras haber tenido conocimiento de ella.
17. Si el informe inicial está incompleto, por ejemplo, si el promotor no ha facilitado toda la información o evaluación en el plazo de siete días, el promotor presentará un informe completo, basado en la información inicial, en el plazo de ocho días adicionales.
18. El tiempo de la notificación inicial (día 0 = Di 0) comienza a contar en cuanto el promotor recibe la información mínima.
19. Cuando el promotor recibe nueva información significativa sobre un incidente ya notificado, el tiempo vuelve a contarse desde cero, desde la fecha de recepción de la nueva información, que deberá comunicarse en el plazo de quince días como informe de seguimiento.

2.5. Plazos de notificación de reacciones adversas graves e inesperadas no mortales ni potencialmente mortales

20. Estas reacciones se notificarán en el plazo de quince días.
21. Si una RAGI resulta ser mortal o potencialmente mortal, cuando en principio no fue considerada tal, se notificará lo antes posible y, en cualquier caso, antes de transcurridos quince días. El informe de seguimiento de una RAGI mortal o potencialmente mortal se redactará lo antes posible y, en cualquier caso, antes de transcurridos siete días tras haber tenido conocimiento de ella. Por lo que respecta al informe de seguimiento, véase la sección 2.4.
22. Si una RAGI resulta ser mortal o potencialmente mortal, cuando en principio no fue considerada tal, antes de haberse presentado el informe inicial, se redactará un informe combinado.

2.6. Desenmascaramiento de la asignación a tratamiento

23. El promotor notificará únicamente las RAGI en las que asignación del sujeto a tratamiento no esté enmascarada.
24. El investigador únicamente desenmascarará la asignación a tratamiento en el transcurso de un ensayo clínico cuando sea pertinente para la seguridad del sujeto.
25. Cuando un acontecimiento pueda constituir una RAGI, el promotor únicamente desenmascarará la asignación a tratamiento de ese sujeto concreto. Se mantendrá el enmascaramiento para quienes realizan (administran, monitorean, investigan) el ensayo en curso, y para quienes analizan sus datos e interpretan sus resultados después de finalizado, como, por ejemplo, el personal que se ocupa de datos biométricos. Solo podrán acceder a información no enmascarada quienes preparan informes de seguridad para la Agencia, los consejos de supervisión de la seguridad

de los datos o quienes realizan las evaluaciones permanentes de seguridad durante el ensayo.

26. Sin embargo, en ensayos relativos a enfermedades de elevada morbimortalidad, en las que los criterios de valoración de la eficacia también podrían constituir RAGI, o cuando la mortalidad u otro resultado «grave» (que puede notificarse como RAGI) es el criterio de valoración de un ensayo clínico, la integridad de este puede verse comprometida si se desenmascara información de forma sistemática. En estas circunstancias y otras similares, el promotor deberá destacar en el protocolo qué acontecimientos graves se tratarían como relacionados con la enfermedad y no se someterían a desenmascaramiento sistemático y notificación inmediata.
27. En todos los casos, tras el desenmascaramiento, si el acontecimiento resulta ser una RAGI (por ejemplo, en cuanto a su carácter esperado), se aplicarán las normas de notificación de las RAGI.

3. INFORME ANUAL DE SEGURIDAD POR EL PROMOTOR

28. El informe contendrá, en un apéndice, la información de seguridad de referencia en vigor al comenzar el plazo de notificación.
29. Dicha información de seguridad de referencia mantendrá su vigencia durante el período de notificación.
30. Si se producen cambios significativos de la información de seguridad de referencia durante el período de notificación, se enumerarán en el informe anual de seguridad. Además, en este caso se presentará la información de seguridad de referencia como apéndice del informe, además de la que estaba en vigor al comenzar el plazo de notificación. A pesar del cambio de la información de seguridad de referencia, la que estaba en vigor al comenzar el plazo de notificación seguirá siendo la de referencia durante el período de notificación.

ANEXO IV

Etiquetado de los medicamentos en investigación y de los medicamentos auxiliares

1. **MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN QUE NO DISPONEN DE AUTORIZACIÓN**
- 1.1. **Normas generales**
1. En el embalaje exterior y en el acondicionamiento primario de estos medicamentos deberá aparecer la siguiente información:
 - a) el nombre, la dirección y el número de teléfono de la persona principal de contacto facultada para dar información sobre el medicamento, el ensayo clínico y el desenmascaramiento en caso de emergencia; esta persona podrá ser el promotor, el organismo de investigación por contrato o el investigador (a fines del presente anexo, «el contacto principal»);
 - b) la forma farmacéutica, vía de administración, pauta posológica y, en el caso de ensayos sin anonimato, el nombre o identificador y la presentación o potencia;
 - c) el número de lote o código de identificación del contenido y de la operación de envasado;
 - d) un código de referencia que permita la identificación del ensayo, el centro, el investigador y el promotor, si no figura en otro lugar;
 - e) el número de identificación del sujeto o del tratamiento y, en su caso, el número de la visita;
 - f) el nombre del investigador [si no figura en a) o en d)];
 - g) el modo de empleo (podrá consistir en la referencia a un prospecto u otro documento explicativo destinado al sujeto o a quien administra el medicamento);
 - h) la expresión «para uso exclusivo en ensayos clínicos» o un texto similar;
 - i) las condiciones de almacenamiento;
 - j) tiempo de utilización (fecha límite de consumo, de caducidad o de repetición de la prueba, según proceda), expresado en formato «mes/año» y de modo no ambiguo;
 - k) la expresión «mantener fuera del alcance de los niños», salvo cuando los sujetos del ensayo no vayan a llevarse a casa el medicamento.
2. Para aclarar algunas de las informaciones anteriores podrán emplearse símbolos o pictogramas, más información u otras advertencias o instrucciones de manipulación.
3. No es preciso que la dirección y el número de teléfono de la persona principal de contacto figuren en la etiqueta si a los sujetos de ensayo se les ha dado un folleto o tarjeta que los muestren y se les ha indicado que los guarden en todo momento.

1.2. Etiquetado simplificado del acondicionamiento primario

1.2.1. El embalaje exterior y el acondicionamiento primario van juntos

4. Si al sujeto o a quien administra el medicamento se les da el medicamento en un embalaje exterior y un acondicionamiento primario que vayan a ir juntos, y el embalaje exterior lleva las indicaciones que figuran en el punto 1.1., los siguientes detalles figurarán en el acondicionamiento primario (o cualquier dispositivo de dosificación que lo contenga):
- a) el nombre del contacto principal;
 - b) la forma farmacéutica, vía de administración (podrá no indicarse en caso de presentaciones sólidas por vía oral), pauta posológica y, en el caso de ensayos sin anonimato, el nombre o identificador y la presentación o potencia;
 - c) el número de lote o código de identificación del contenido y de la operación de envasado;
 - d) un código de referencia que permita la identificación del ensayo, el centro, el investigador y el promotor, si no figura en otro lugar;
 - e) el número de identificación del sujeto o del tratamiento y, en su caso, el número de la visita.

1.2.2. Acondicionamientos primarios pequeños

5. Si el acondicionamiento primario es un blíster, o son unidades pequeñas como ampollas, y no caben los datos exigidos en el punto 1.1, estos figurarán en el etiquetado del embalaje exterior. El acondicionamiento primario llevará la siguiente información:
- a) el nombre del contacto principal;
 - b) la vía de administración (podrá no indicarse en caso de presentaciones sólidas por vía oral) y, en el caso de ensayos sin anonimato, el nombre o identificador y la presentación o potencia;
 - c) el número de lote o código de identificación del contenido y de la operación de envasado;
 - d) un código de referencia que permita la identificación del ensayo, el centro, el investigador y el promotor, si no figura en otro lugar;
 - e) el número de identificación del sujeto o del tratamiento y, en su caso, el número de la visita.

2. MEDICAMENTOS AUXILIARES QUE NO DISPONEN DE AUTORIZACIÓN

6. En el embalaje exterior y en el acondicionamiento primario de estos medicamentos deberá aparecer la siguiente información:

- a) el nombre del contacto principal;
- b) la denominación del medicamento, su presentación y su forma farmacéutica;
- c) los principios activos, expresados cuantitativa y cualitativamente por dosis;
- d) un código de referencia que permita la identificación del centro de ensayo, el investigador y el sujeto.

3. ETIQUETADO ADICIONAL DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN AUTORIZADOS

- 7. En el embalaje exterior y en el acondicionamiento primario de estos medicamentos deberá aparecer la siguiente información:
 - a) el nombre del contacto principal;
 - b) un código de referencia que permita la identificación del centro de ensayo, el investigador y el sujeto.

4. SUSTITUCIÓN DE LA INFORMACIÓN

- 8. Cualquiera de los datos que figuran en las secciones 1, 2 y 3 podrá suprimirse y reemplazarse por otros medios (sistema electrónico centralizado de aleatorización, sistema de información centralizado) siempre que no se vean comprometidas la seguridad del sujeto ni la fiabilidad y consistencia de los datos. Este particular se justificará en el protocolo.

ANEXO V
Cuadro de correspondencias

Directiva 2001/20/CE	El presente Reglamento
Artículo 1, apartado 1	Artículo 1, artículo 2, párrafo primero, y párrafo segundo, puntos 1, 2 y 4
Artículo 1, apartado 2	Artículo 2, párrafo segundo, punto 26
Artículo 1, apartado 3, párrafo primero	-
Artículo 1, apartado 3, párrafo segundo	Artículo 44, párrafo tercero
Artículo 1, apartado 4	Artículo 44, párrafo segundo
Artículo 2	Artículo 2
Artículo 3, apartado 1	-
Artículo 3, apartado 2	Artículo 4, artículo 28, artículo 29, apartado 1, y artículo 72
Artículo 3, apartado 3	-
Artículo 3, apartado 4	Artículo 29, apartado 3
Artículo 4	Artículo 28, artículo 31 y artículo 10, apartado 1
Artículo 5	Artículo 28, artículo 30 y artículo 10, apartado 2
Artículo 6	Artículos 4 a 14
Artículo 7	Artículos 4 a 14
Artículo 8	-
Artículo 9	Artículos 4 a 14
Artículo 10, letra a)	Artículos 15 a 24
Artículo 10, letra b)	Artículo 51
Artículo 10, letra c)	Artículos 34 y 35
Artículo 11	Artículo 78
Artículo 12	Artículo 74
Artículo 13, apartado 1	Artículo 58, apartados 1 a 4

Artículo 13, apartado 2	Artículo 58, apartado 2
Artículo 13, apartado 3, párrafo primero	Artículo 59, apartado 1, y artículo 60, apartados 1 y 3
Artículo 13, apartado 3, párrafo segundo	Artículo 60, apartado 1
Artículo 13, apartado 3, párrafo tercero	-
Artículo 13, apartado 4	Artículo 59, apartado 2
Artículo 13, apartado 5	-
Artículo 14	Artículos 63 a 67
Artículo 15	Artículo 75
Artículo 16	Artículo 37
Artículo 17, apartado 1, letras a) a c)	Artículo 38
Artículo 17, apartado 1, letra d)	-
Artículo 17, apartado 2	Artículo 39
Artículo 17, apartado 3, letra a)	-
Artículo 17, apartado 3, letra b)	Artículo 40, apartado 1
Artículo 18	-
Artículo 19, párrafo primero, primera frase	Artículo 71
Artículo 19, párrafo primero, segunda frase	Artículo 70
Artículo 19, párrafo segundo	Artículo 88
Artículo 19, párrafo tercero	-
Artículo 20	-
Artículo 21	Artículo 84
Artículo 22	-
Artículo 23	-
Artículo 24	-

FICHA FINANCIERA LEGISLATIVA

1. MARCO DE LA PROPUESTA/INICIATIVA

- 1.1. Denominación de la propuesta/iniciativa
- 1.2. Ámbito(s) político(s) afectados en la estructura GPA/PPA
- 1.3. Naturaleza de la propuesta/iniciativa
- 1.4. Objetivo(s)
- 1.5. Justificación de la propuesta/iniciativa
- 1.6. Duración e incidencia financiera
- 1.7. Modo(s) de gestión previsto(s)

2. MEDIDAS DE GESTIÓN

- 2.1. Disposiciones en materia de seguimiento e informes
- 2.2. Sistema de gestión y de control
- 2.3. Medidas de prevención del fraude y de las irregularidades

3. INCIDENCIA FINANCIERA ESTIMADA DE LA PROPUESTA/INICIATIVA

- 3.1. Rúbrica(s) del marco financiero plurianual y línea(s) presupuestaria(s) de gastos afectada(s)
- 3.2. Incidencia estimada en los gastos
 - 3.2.1. *Resumen de la incidencia estimada en los gastos*
 - 3.2.2. *Incidencia estimada en los créditos de operaciones*
 - 3.2.3. *Incidencia estimada en los créditos de carácter administrativo*
 - 3.2.4. *Compatibilidad con el marco financiero plurianual vigente*
 - 3.2.5. *Contribución de terceros a la financiación*
- 3.3. Incidencia estimada en los ingresos

FICHA FINANCIERA LEGISLATIVA

1. MARCO DE LA PROPUESTA/INICIATIVA

1.1. Denominación de la propuesta/iniciativa

Propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE

1.2. **Ámbito(s) político(s) afectados en la estructura GPA/PPA**²⁹

Salud pública.

Los costes correrán a cargo de la dotación presupuestaria del programa de «Salud para el Crecimiento» 2014-2020

1.3. Naturaleza de la propuesta/iniciativa

La propuesta/iniciativa se refiere a **una acción nueva**

La propuesta/iniciativa se refiere a **una acción nueva a raíz de un proyecto piloto / una acción preparatoria**³⁰

La propuesta/iniciativa se refiere a **la prolongación de una acción existente**

La propuesta/iniciativa se refiere a **una acción reorientada hacia una nueva acción**

1.4. Objetivos

1.4.1. *Objetivo(s) estratégico(s) plurianual(es) de la Comisión contemplado(s) en la propuesta/iniciativa*

La propuesta tiene por objeto promover la salud pública y la investigación en la UE estableciendo normas armonizadas de autorización y realización de ensayos clínicos.

1.4.2. *Objetivo(s) específico(s) y actividad(es) GPA/PPA afectada(s)*

Objetivo específico nº 1: Un «portal» y una «base de datos» electrónicos de la UE para la presentación de solicitudes de autorización de ensayos clínicos y su seguimiento.

Objetivo específico nº 2: Actualización del «módulo de ensayos clínicos» de la actual base de datos EudraVigilance para tratar los informes de seguridad durante los ensayos clínicos.

²⁹ GPA: gestión por actividades. PPA: presupuestación por actividades.

³⁰ Tal como se contempla en el artículo 49, apartado 6, letra a) o b), del Reglamento financiero.

Objetivo específico nº 3: Un sistema de cooperación entre los Estados miembros para evaluar las solicitudes de autorización de ensayos clínicos.

Objetivo específico nº 4: Un mecanismo «inspección de sistemas» de los sistemas reglamentarios de terceros países en materia de ensayos clínicos.

Actividad(es) GPA/PPA afectada(s)

Salud pública

1.4.3. Resultado(s) e incidencia esperados

Especifíquense los efectos que la propuesta/iniciativa debería tener sobre los beneficiarios / la población destinataria.

Efectos en los promotores de ensayos clínicos (tanto «industriales» como «de carácter no comercial»): reducción de las cargas administrativas de la presentación de solicitudes de autorización de ensayos clínicos y modificaciones sustanciales.

Efectos en los pacientes y los sistemas sanitarios: un acceso más rápido a nuevos medicamentos y tratamientos innovadores.

1.4.4. Indicadores de resultados e incidencia

Especifíquense los indicadores que permiten realizar el seguimiento de la ejecución de la propuesta/iniciativa.

- Número de solicitudes de autorización de ensayos clínicos en la UE, y número de sujetos de ensayo;
- Número de solicitudes de autorización de ensayos clínicos multinacionales en la UE, y número de sujetos de ensayo;
- Número de días entre la finalización del protocolo y la «llegada del primer sujeto»;
- Costes administrativos derivados de las cargas administrativas y costes operativos de los ensayos clínicos realizados en la UE; y
- Número de los ensayos clínicos realizados fuera de la UE para obtener datos a los que se hace referencia en la solicitud de autorización de un ensayo clínico o un medicamento.

1.5. Justificación de la propuesta/iniciativa

1.5.1. Necesidad(es) que debe(n) satisfacerse a corto o largo plazo

Todos los sectores interesados (los pacientes, los investigadores y la industria) culpan a la Directiva sobre ensayos clínicos de la significativa pérdida de atractivo de la investigación orientada al paciente y de sus correspondientes estudios en la UE. De hecho, el número de solicitudes de autorización de ensayos clínicos en la UE pasó de 5 028 en 2007 a 3 800 en 2011. Esta tendencia hace que disminuya mucho la competitividad europea en el ámbito de la investigación clínica, lo que repercute negativamente en el desarrollo de nuevos tratamientos y medicamentos innovadores.

El Reglamento es necesario para hacer frente a esta tendencia y responder a las críticas.

1.5.2. *Valor añadido de la intervención de la Unión Europea*

Disponer de normas armonizadas permitirá referirse a los resultados y conclusiones de ensayos clínicos en las solicitudes de autorización de comercialización de un medicamento en la Unión, incluidas sus ulteriores modificaciones y extensiones.

Esto es vital en el caso de los ensayos clínicos, pues casi todos los de más envergadura se llevan a cabo en más de un Estado miembro.

Otro factor es que los medicamentos destinados a ensayos de investigación y desarrollo están excluidos del Código comunitario sobre medicamentos para uso humano. Estos medicamentos pueden ser fabricados en un Estado miembro distinto de aquel en que se realiza el ensayo clínico, por lo que no se benefician del Derecho derivado de la Unión que garantiza su libre circulación y el mantenimiento de un elevado nivel de protección de la salud humana.

1.5.3. *Principales conclusiones extraídas de experiencias similares anteriores*

En el ámbito de la regulación de los medicamentos, desde 1975 existen mecanismos para facilitar la autorización de comercialización de un medicamento en el mercado interior, lo que ha constituido un gran éxito. Algunos elementos de la presente iniciativa se basan en la experiencia en este terreno.

Por otra parte, la Directiva 2001/20/CE, que no prevé ningún mecanismo de cooperación entre los Estados miembros, es un ejemplo parcialmente negativo que no conviene seguir.

1.5.4. *Coherencia y posibles sinergias con otros instrumentos pertinentes*

Se espera la creación de sinergias con la revisión de la legislación sobre «productos sanitarios», que contempla un portal de la UE para «investigaciones clínicas» (sobre productos sanitarios) similar al previsto para ensayos clínicos.

1.6. Duración e incidencia financiera

Propuesta/iniciativa de **duración limitada**

– Propuesta/iniciativa en vigor desde el [DD/MM] AAAA hasta el [DD/MM] AAAA

– Incidencia financiera desde AAAA hasta AAAA

Propuesta/iniciativa de **duración ilimitada**

– Ejecución: fase de puesta en marcha (entre la fecha de entrada en vigor del Reglamento, es decir, veinte días después de su publicación, y su fecha de aplicación) desde 2014 hasta 2016: en este lapso, la Comisión deberá tomar todas las medidas de ejecución necesarias para que el Reglamento funcione cuando llegue la fecha de su aplicación,

– y pleno funcionamiento a partir de la última fecha.

1.7. Modo(s) de gestión previsto(s)³¹

Gestión centralizada directa a cargo de la Comisión

Gestión centralizada indirecta mediante delegación de las tareas de ejecución en:

– agencias ejecutivas

– organismos creados por las Comunidades³²

– organismos nacionales del sector público / organismos con misión de servicio público

– personas a quienes se haya encomendado la ejecución de acciones específicas de conformidad con el título V del Tratado de la Unión Europea y que estén identificadas en el acto de base pertinente a efectos de lo dispuesto en el artículo 49 del Reglamento financiero

Gestión compartida con los Estados miembros

Gestión descentralizada con terceros países

Gestión conjunta con organizaciones internacionales (*especifíquense*)

Si se indica más de un modo de gestión, facilítense los detalles en el recuadro de observaciones.

Observaciones

³¹ Las explicaciones sobre los modos de gestión y las referencias al Reglamento financiero pueden consultarse en el sitio BudgWeb: http://www.cc.cec/budg/man/budgmanag/budgmanag_en.html.

³² Tal como se contemplan en el artículo 185 del Reglamento financiero.

2. MEDIDAS DE GESTIÓN

2.1. Disposiciones en materia de seguimiento e informes

Especifíquense la frecuencia y las condiciones.

La Comisión ha establecido mecanismos para supervisar con los Estados miembros la aplicación del acervo de la UE en el ámbito de la reglamentación de los productos farmacéuticos y los ensayos clínicos. Concretamente, el «Comité farmacéutico» será el foro en que se supervise y evalúe la aplicación del nuevo Reglamento.

2.2. Sistema de gestión y de control

2.2.1. Riesgo(s) definido(s)

Que el portal de la UE se haga demasiado complejo y no cubra las necesidades de los usuarios (Estados miembros y promotores). Entonces no tendría el efecto simplificador perseguido.

2.2.2. Método(s) de control previsto(s)

Contactos estrechos y regulares con los desarrolladores del portal.

Repetidas reuniones con los sectores interesados y los Estados miembros para garantizar que el portal de la UE responda a las necesidades de los usuarios.

2.3. Medidas de prevención del fraude y de las irregularidades

Especifíquense las medidas de prevención y protección existentes o previstas.

Además de aplicar todos los mecanismos de control reglamentario, la DG SANCO elaborará una estrategia antifraude en consonancia con la nueva estrategia de lucha contra el fraude de la Comisión (CAFS), adoptada el 24 de junio de 2011, a fin de garantizar, entre otras cosas, que sus controles internos al respecto se ajustan plenamente a la CAFS y que su enfoque de gestión se encamina a detectar ámbitos de riesgo de fraude y dar las respuestas adecuadas. Cuando sea necesario, se crearán redes y herramientas informáticas para analizar casos de fraude en la financiación de actividades de aplicación del Reglamento sobre ensayos clínicos. En particular, se pondrán en marcha medidas como:

- las decisiones, los acuerdos y los contratos derivados de las actividades de ejecución de la financiación del Reglamento sobre ensayos clínicos serán competencia expresa de la Comisión, incluida la OLAF, y el Tribunal de Cuentas efectuará auditorías, controles e inspecciones sobre el terreno;

- durante la fase de evaluación de una convocatoria de propuestas o de contrato, se verificará la admisibilidad de los candidatos o licitadores respecto a los criterios de exclusión publicados con arreglo a declaraciones y al sistema de alerta rápida;

- se simplificarán las normas que regulan la admisibilidad de los costes con arreglo a las disposiciones del Reglamento financiero;

- se ofrecerán formaciones periódicas sobre los asuntos relacionados con el fraude y las irregularidades a todo el personal que interviene en la gestión de los contratos, así como a los auditores y controladores que verifican las declaraciones de los beneficiarios sobre el terreno.

3. INCIDENCIA FINANCIERA ESTIMADA DE LA PROPUESTA/INICIATIVA

3.1. Rúbrica(s) del marco financiero plurianual y línea(s) presupuestaria(s) de gastos afectada(s)

- Líneas presupuestarias de gasto existentes

En el orden de las rúbricas del marco financiero plurianual y las líneas presupuestarias.

Rúbrica del marco financiero plurianual	Línea presupuestaria	Tipo de gasto	Contribución			
	Número [Rúbrica Programa de salud pública]	CD/CND ⁽³³⁾	de países de la AELC ³⁴	de países candidatos ³⁵	de terceros países	a efectos de lo dispuesto en el artículo 18.1.a bis) del Reglamento financiero
3B	17.03.XX	CD/CND	SÍ/NO	SÍ/NO	SÍ/NO	SÍ/NO

- Nuevas líneas presupuestarias solicitadas

En el orden de las rúbricas del marco financiero plurianual y las líneas presupuestarias.

Rúbrica del marco financiero plurianual	Línea presupuestaria	Tipo de gasto	Contribución			
	Número [Rúbrica]]	CD/CND	de países de la AELC	de países candidatos	de terceros países	a efectos de lo dispuesto en el artículo 18.1.a bis) del Reglamento financiero
[...]	[XX.YY.YY.YY] [...]	[...]	SÍ/NO	SÍ/NO	SÍ/NO	SÍ/NO

³³ CD = créditos disociados / CND = créditos no disociados

³⁴ AELC: Asociación Europea de Libre Comercio.

³⁵ Países candidatos y, en su caso, posibles países candidatos de los Balcanes Occidentales.

3.2. Incidencia estimada en los gastos

3.2.1. Resumen de la incidencia estimada en los gastos

EUR

Rúbrica del marco financiero plurianual:	Número 3B	Programa de salud pública
---	------------------	---------------------------

DG: SANCO			Año 2014 ³⁶	Año 2015	Año 2016	Año 2017	Año 2018	Año 2019	Año 2020 y siguientes	TOTAL
• Créditos de operaciones										
Número de línea presupuestaria: 17.03.XX	Compromisos	(1)	895 000	1 082 000	238 000	193 000	180 000	184 000	187 000	2 959 000
	Pagos	(2)	447 000	998 000	671 000	232 000	175 000	184 000	187 000 + 65 000	2 959 000
Número de línea presupuestaria:	Compromisos	(1a)								
	Pagos	(2a)								
Créditos de carácter administrativo financiados mediante la dotación de programas específicos ³⁷										
Número de línea presupuestaria: 17.01.04.02		(3)	57 000	58 000	119 000	121 000	124 000	126 000	129 000	734 000
TOTAL de los créditos para la DG SANCO	Compromisos	=1+1a +3	952 000	1 140 000	357 000	314 000	304 000	310 000	316 000	3 693 000
	Pagos	=2+2a +3	504 000	1 056 000	790 000	353 000	299 000	310 000	316 000 + 65 000	3 693 000

³⁶ Todos los precios, expresados en precios de 2012.

³⁷ Asistencia técnica o administrativa y gastos de apoyo a la ejecución de programas o acciones de la UE (antiguas líneas «BA»), investigación indirecta, investigación directa.

• TOTAL de los créditos de operaciones	Compromisos	(4)	895 000	1 082 000	238 000	193 000	180 000	184 000	187 000	2 959 000
	Pagos	(5)	447 000	998 000	671 000	232 000	175 000	184 000	187 000 + 65 000	2 959 000
• TOTAL de los créditos de carácter administrativo financiados mediante la dotación de programas específicos		(6)	57 000	58 000	119 000	121 000	124 000	126 000	129 000	734 000
TOTAL de los créditos para la RÚBRICA SANCO del marco financiero plurianual	Compromisos		952 000	1 140 000	357 000	314 000	304 000	310 000	316 000	3 693 000
	Pagos		504 000	1 056 000	790 000	353 000	299 000	310 000	316 000 + 65 000	3 693 000

Si la propuesta/iniciativa afecta a más de una rúbrica:

• TOTAL de los créditos de operaciones	Compromisos	(4)								
	Pagos	(5)								
• TOTAL de los créditos de carácter administrativo financiados mediante la dotación de programas específicos		(6)								
TOTAL de los créditos para las RÚBRICAS 1 a 4 del marco financiero plurianual (Importe de referencia)	Compromisos	=4+ 6								
	Pagos	=5+ 6								

Rúbrica del marco financiero plurianual:	5	«Gastos administrativos»
---	----------	--------------------------

EUR

		Año 2014	Año 2015	Año 2016	Año 2017	Año 2018	Año 2019	Año 2020 y siguientes	TOTAL
DG: SANCO									
• Recursos humanos ³⁸		222 000	222 000	857 000	857 000	857 000	857 000	857 000	4 730 000³⁹
• Otros gastos administrativos				87 000	88 000	90 000	92 000	94 000	451 000
TOTAL para la DG SANCO⁴⁰				87 000	88 000	90 000	92 000	94 000	451 000
	Créditos								

TOTAL de los créditos para la RÚBRICA 5 del marco financiero plurianual⁴¹	(Total de los compromisos = total de los pagos)			87 000	88 000	90 000	92 000	94 000	451 000
---	---	--	--	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	----------------

EUR

		Año 2020	TOTAL						
--	--	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----------	-------

³⁸ De conformidad con el informe de evaluación de impacto, las necesidades adicionales en materia de recursos humanos (1,75 ETC + 5 ETC) se cubrirán mediante reasignación del personal de la DG SANCO.

³⁹ De conformidad con el informe de evaluación de impacto, las necesidades adicionales en materia de recursos humanos (1,75 ETC + 5 ETC) se cubrirán mediante reasignación del personal de la DG SANCO. Por lo tanto, los costes de recursos humanos no se añaden al «total» de la rúbrica 5.

⁴⁰ De conformidad con el informe de evaluación de impacto, las necesidades adicionales en materia de recursos humanos (1,75 ETC + 5 ETC) se cubrirán mediante reasignación del personal de la DG SANCO. Por lo tanto, los costes de recursos humanos no se añaden al «total de la DG SANCO».

⁴¹ De conformidad con el informe de evaluación de impacto, las necesidades adicionales en materia de recursos humanos (1,75 ETC + 5 ETC) se cubrirán mediante reasignación del personal de la DG SANCO. Por lo tanto, los costes de recursos humanos no se añaden al «total» de la rúbrica 5.

		2014	2015	2016	2017	2018	2019	y siguientes	
TOTAL de los créditos para las RÚBRICAS 1 a 5 del marco financiero plurianual	Compromisos	952 000	1 140 000	444 000	402 000	394 000	402 000	410 000	4 144 000
	Pagos	504 000	1 056 000	877 000	441 000	389 000	402 000	410 000 + 65 000	4 144 000

3.2.2. Incidencia estimada en los créditos de operaciones

- La propuesta/iniciativa no exige la utilización de créditos de operaciones
- La propuesta/iniciativa exige la utilización de créditos de operaciones, tal como se explica a continuación:

Créditos de compromiso en EUR

Indíquense los objetivos y los resultados ↓	RESULTADOS																TOTAL	
	Año 2014		Año 2015		Año 2016		Año 2017		Año 2018		Año 2019		Año 2020 y siguientes					
	Tipo de resultado	Coste medio del resultado	Número de resultados	Coste	Número de resultados	Coste	Número de resultados	Coste	Número o total de resultados	Coste total								
OBJETIVO ESPECÍFICO nº 1: Un «portal» y una «base de datos» electrónicos de la UE para la presentación de solicitudes de autorización de ensayos clínicos y su seguimiento																		
- Resultado	Portal electrónico		1	595 000	1	782 000	1	238 000	1	193 000	1	180 000	1	184 000	1	187 000	7	2 359 000
Subtotal del objetivo específico nº 1			1	595 000	1	782 000	1	238 000	1	193 000	1	180 000	1	184 000	1	187 000	7	2 359 000
OBJETIVO ESPECÍFICO nº 2: Actualización del «módulo de ensayos clínicos» de la actual base de datos EudraVigilance para tratar los informes de seguridad durante los ensayos clínicos																		
- Resultado	Actualización		1	300 000	1	300 000											2	600 000

informática

Subtotal del objetivo específico nº 2		1	300 000	1	300 000										2	600 000	
- Resultado	Reuniones																
- Resultado	Inspecciones de sistemas																
COSTE TOTAL		2	895 000	2	1 082 000	1	238 000	1	193 000	1	180 000	1	184 000	1	187 000	9	2 959 000

3.2.3. Incidencia estimada en los créditos de carácter administrativo

3.2.3.1. Resumen

- La propuesta/iniciativa no exige la utilización de créditos administrativos
- La propuesta/iniciativa exige la utilización de créditos administrativos, tal como se explica a continuación:

	Año 2014	Año 2015	Año 2016	Año 2017	Año 2018	Año 2019	Año 2020 y siguientes	TOTAL
--	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------------------	-------

RÚBRICA 5 del marco financiero plurianual								
Recursos humanos ⁴²	222 000	222 000	857 000	857 000	857 000	857 000	857 000	4 730 000 43
Otros gastos administrativos			87 000	88 000	90 000	92 000	94 000	451 000
Subtotal para la RÚBRICA 5 del marco financiero plurianual⁴⁴			87 000	88 000	90 000	92 000	94 000	451 000

al margen de la RÚBRICA 5⁴⁵ del marco financiero plurianual								
Recursos humanos								
Otros gastos administrativos	57 000	58 000	119 000	121 000	124 000	126 000	129 000	734 000
Subtotal al margen de la RÚBRICA 5	57 000	58 000	119 000	121 000	124 000	126 000	129 000	734 000

⁴² De conformidad con el informe de evaluación de impacto, las necesidades adicionales en materia de recursos humanos (1,75 ETC + 5 ETC) se cubrirán mediante reasignación del personal de la DG SANCO.

⁴³ De conformidad con el informe de evaluación de impacto, las necesidades adicionales en materia de recursos humanos (1,75 ETC + 5 ETC) se cubrirán mediante reasignación del personal de la DG SANCO. Por lo tanto, los costes de recursos humanos no se añaden al «subtotal» de la rúbrica 5.

⁴⁴ De conformidad con el informe de evaluación de impacto, las necesidades adicionales en materia de recursos humanos (1,75 ETC + 5 ETC) se cubrirán mediante reasignación del personal de la DG SANCO. Por lo tanto, los costes de recursos humanos no se añaden al «subtotal» de la rúbrica 5.

⁴⁵ Asistencia técnica o administrativa y gastos de apoyo a la ejecución de programas o acciones de la UE (antiguas líneas «BA»), investigación indirecta, investigación directa.

del marco financiero plurianual								
--	--	--	--	--	--	--	--	--

TOTAL⁴⁶	57 000	58 000	206 000	209 000	214 000	218 000	223 000	1 185 000
---------------------------	---------------	---------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	------------------

⁴⁶ De conformidad con el informe de evaluación de impacto, las necesidades adicionales en materia de recursos humanos (1,75 ETC + 5 ETC) se cubrirán mediante reasignación del personal de la DG SANCO. Por lo tanto, los costes de recursos humanos no se añaden al «total» de los gastos administrativos.

3.2.3.2. Necesidades estimadas de recursos humanos

- La propuesta/iniciativa no exige la utilización de recursos humanos⁴⁷
- La propuesta/iniciativa exige la utilización de recursos humanos, tal como se explica a continuación:

	Año 2014	Año 2015	Año 2016	Año 2017	Año 2018	Año 2019	Año 2020 y siguientes	TOTAL
–								
XX 01 01 01 (Sede y Oficinas de Representación de la Comisión) ⁴⁸	1,75 ETC	1,75 ETC	6,75 ETC	6,75 ETC	6,75 ETC	6,75 ETC	6,75 ETC	
XX 01 01 02 (Delegaciones)								
XX 01 05 01 (Investigación indirecta)								
10 01 05 01 (Investigación directa)								
XX 01 02 01 (AC, INT, ENCS de la dotación global)								
XX 01 02 02 (AC, INT, JED, AL y ENCS en las delegaciones)								
XX 01 04 yy ⁴⁹ – en la sede ⁵⁰ – en las delegaciones								
XX 01 05 02 (AC, INT, ENCS; investigación indirecta)								
10 01 05 02 (AC, INT, ENCS; investigación directa)								
Otras líneas presupuestarias (especifíquense)								
TOTAL								

XX es el ámbito político o título presupuestario en cuestión

Las necesidades en materia de recursos humanos las cubrirá el personal de la DG ya destinado a la gestión de la acción o reasignado dentro de la DG, que se complementará en caso necesario con cualquier dotación adicional que pudiera asignarse a la DG gestora en el marco del procedimiento de asignación anual y a la luz de los imperativos presupuestarios existentes

Descripción de las tareas que deben llevarse a cabo:

Funcionarios y agentes temporales	Cuestiones generales relacionadas con el procedimiento de autorización de ensayos clínicos Preparación, presidencia y seguimiento del grupo de expertos
-----------------------------------	---

⁴⁷ De conformidad con el informe de evaluación de impacto, las necesidades adicionales en materia de recursos humanos (1,75 ETC + 5 ETC) se cubrirán mediante reasignación del personal de la DG SANCO.

⁴⁸ De conformidad con el informe de evaluación de impacto, las necesidades adicionales en materia de recursos humanos (1,75 ETC + 5 ETC) se cubrirán mediante reasignación del personal de la DG SANCO.

⁴⁹ Por debajo del límite de personal externo con cargo a créditos de operaciones (antiguas líneas «BA»).

⁵⁰ Básicamente para los Fondos Estructurales, el Fondo Europeo Agrícola de Desarrollo Rural (FEADER) y el Fondo Europeo de Pesca (FEP).

	correspondiente «Inspecciones de sistemas» en terceros países
Personal externo	

3.2.4. *Compatibilidad con el marco financiero plurianual vigente*

- La propuesta/iniciativa es compatible con el marco financiero plurianual vigente
- La propuesta/iniciativa implicará la reprogramación de la rúbrica correspondiente del marco financiero plurianual

Explíquese la reprogramación requerida, precisando las líneas presupuestarias afectadas y los importes correspondientes

- La propuesta/iniciativa requiere la aplicación del Instrumento de Flexibilidad o la revisión del marco financiero plurianual⁵¹

Explíquese qué es lo que se requiere, precisando las rúbricas y líneas presupuestarias afectadas y los importes correspondientes

3.2.5. *Contribución de terceros*

- La propuesta/iniciativa no prevé la cofinanciación por terceros
- La propuesta/iniciativa prevé la cofinanciación que se estima a continuación:

Créditos en millones EUR (al tercer decimal)

	Año N	Año N+1	Año N+2	Año N+3	Insértense tantos años como sea necesario para reflejar la duración de la incidencia (véase el punto 1.6)			Coste total
<i>Especifíquese el organismo de cofinanciación</i>								
TOTAL de los créditos cofinanciados								

⁵¹ Véanse los puntos 19 y 24 del Acuerdo Interinstitucional.

3.3. Incidencia estimada en los ingresos

- X La propuesta/iniciativa no tiene incidencia financiera en los ingresos