I

(Actos legislativos)

REGLAMENTOS

REGLAMENTO (UE) Nº 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO

de 16 de abril de 2014

sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, 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 Comisión Europea,

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

Visto el dictamen del Comité Económico y Social Europeo ([1]),

Previa consulta al Comité de las Regiones,

De conformidad con el procedimiento legislativo ordinario ([2]),

Considerando lo siguiente:

(1) En un ensayo clínico hay que proteger los derechos, la seguridad, la dignidad y el bienestar de los sujetos de ensayo, y los datos obtenidos deben ser fiables y sólidos. Los intereses de los sujetos de ensayo deben tener primacía sobre cualquier otro interés.

(2) Para que sea posible un control independiente del respeto de estos principios, un ensayo clínico debe estar sometido 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 ([3]). 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 el Derecho de la Unión en materia de medicamentos, que se basa en la dicotomía «ensayo clínico» y «estudio observacional».

(4) La Directiva 2001/20/CE pretendía simplificar y armonizar las disposiciones administrativas por las que se rigen los ensayos clínicos en la Unión, 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 determinado en varios Estados miembros. En cambio, la evolución científica deja presagiar que los futuros

([1]) DO C 44 de 15.2.2013, p. 99.
([2]) Posición del Parlamento Europeo de 3 de abril de 2014 (no publicada aún en el Diario Oficial) y Decisión del Consejo de 14 de abril de 2014.
([3]) 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 humano (DO L 121 de 1.5.2001, p. 34).

ensayos clínicos se dirigirán a colectivos más específicos, por ejemplo a subgrupos determinados a partir de 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 de un expediente de solicitud para la autorización de un ensayo clínico, conviene evitar la presentación múltiple de información básicamente idéntica, y sustituirla por la presentación de un solo expediente de solicitud a todos los Estados miembros implicados a través de un portal de presentación único. Habida cuenta de que los ensayos clínicos llevados a cabo en un solo Estado miembro son igualmente importantes para la investigación clínica europea, el expediente de solicitud de dichos ensayos clínicos debe presentarse también a través de ese portal único.

(5) Por lo que respecta a la Directiva 2001/20/CE, la experiencia adquirida también indica que la forma jurídica de Reglamento podría presentar ventajas para los promotores e investigadores, por ejemplo, en el contexto de los ensayos clínicos que se realicen en más de un Estado miembro, dado que les permitirá invocar directamente sus disposiciones, pero asimismo en el contexto de las notificaciones de seguridad y el etiquetado de los medicamentos en investigación. Las diferencias de planteamiento entre los distintos Estados miembros se reducirán, por tanto, al mínimo.

(6) Los Estados miembros implicados 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, como el consentimiento informado.

(7) Para evitar que las demoras administrativas retrasen el inicio de un ensayo clínico, el procedimiento que deba aplicarse ha de ser flexible y eficaz, sin que ponga en peligro la seguridad de los pacientes ni la salud pública.

(8) Los plazos para evaluar un expediente de solicitud de autorización de ensayo clínico han de ser suficientes para evaluar el expediente, y a la vez 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 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. En consecuencia, no deben establecerse plazos mínimos de aprobación.

(9) Debe fomentarse la investigación clínica para el desarrollo de medicamentos huérfanos, tal como se definen en el Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo ([1]) y de medicamentos destinados a sujetos de ensayo que padezcan enfermedades graves, debilitantes y que a menudo ponen en peligro la vida del paciente, que afectan a no más de una persona de cada 50 000 en la Unión (enfermedades extremadamente raras).

(10) Los Estados miembros deben evaluar con eficacia y dentro de los plazos señalados todas las solicitudes de ensayos clínicos. Una evaluación rápida, y a la vez exhaustiva, reviste una importancia especial en el caso de los ensayos clínicos sobre problemas de salud muy debilitantes o que pongan en peligro la vida, y para las que las opciones terapéuticas sean reducidas o inexistentes, como en el caso de las enfermedades raras o extremadamente raras.

(11) 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 habitual. 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 o, si ese medicamento no se utiliza de acuerdo con las condiciones de la autorización de comercialización, cuando su uso se base en pruebas y esté respaldado por datos científicos documentados sobre la seguridad y eficacia de ese medicamento, y la intervención solo suponga un riesgo adicional muy limitado para el sujeto de ensayo, comparado con el de la práctica clínica habitual. Esos «ensayos clínicos de bajo nivel de intervención» 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 esos ensayos clínicos estén sujetos a normas menos rigurosas, en lo que se refiere a la monitorización, los requisitos sobre el contenido del archivo maestro y la trazabilidad de los medicamentos en investigación. Con el fin de garantizar la seguridad de los sujetos de ensayo, no deben, sin embargo, someterse al mismo procedimiento de solicitud que el resto de los ensayos clínicos. Las pruebas científicas publicadas que respalden la seguridad y la eficacia de un medicamento en investigación, que no se utilice según las condiciones de la autorización de comercialización, pueden incluir datos de alta calidad publicados en artículos de revistas científicas, así como protocolos de tratamiento nacionales, regionales o institucionales, informes de evaluación de tecnologías de la salud y otras pruebas procedentes.

([1]) 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).

(12) La Recomendación del Consejo de la Organización de Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE) relativa a la gobernanza de los ensayos clínicos, de 10 de diciembre de 2012, estableció diferentes categorías de riesgo para los ensayos clínicos. Esas categorías son compatibles con las categorías de ensayo clínico definidas en el presente Reglamento, pues las categorías A y B(1) de la OCDE se corresponden con la definición de ensayo clínico de bajo nivel de intervención establecida en el presente Reglamento, y las categorías B(2) y C de la OCDE se corresponden con la definición de ensayo clínico establecida en el presente Reglamento.

(13) 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. Por lo que respecta a la pertinencia, hay que tener en cuenta varios aspectos, como, por ejemplo, si el ensayo clínico ha sido recomendado o impuesto por las autoridades reguladoras responsables de la evaluación de medicamentos y la autorización de su comercialización, y si los criterios de valoración subrogados, cuando se utilicen, están justificados.

(14) Salvo que se justifique de otro modo en el protocolo, los sujetos de ensayo que participen en un ensayo clínico deben representar a los grupos de población, por ejemplo, grupos de sexo o edad, que probablemente vayan a utilizar el medicamento que se investiga en los ensayos clínicos.

(15) Con el fin de mejorar los tratamientos disponibles para los grupos vulnerables, como las personas de salud delicada o de edad avanzada, las personas que padecen múltiples afecciones crónicas y las que sufren trastornos de salud mental, los medicamentos que puedan ser portadores de un valor clínico importante deben ser investigados de forma exhaustiva y adecuada por sus efectos en esos grupos específicos, también en lo que atañe a los requisitos correspondientes a sus características específicas y a la protección de la salud y bienestar de los sujetos de ensayo pertenecientes a dichos grupos.

(16) En el procedimiento de autorización debe preverse la posibilidad de ampliar los plazos de evaluación para que el promotor pueda abordar cuestiones o comentarios planteados durante la evaluación del expediente de solicitud. Además debe garantizarse que, dentro de la ampliación del plazo, siga quedando tiempo para evaluar la información adicional presentada.

(17) La autorización para realizar un ensayo clínico debe abordar todos los aspectos relativos a la protección de los sujetos de ensayo y a la fiabilidad y solidez de los datos, por lo que esa autorización debe incluirse en una decisión administrativa única tomada por el Estado miembro implicado.

(18) Corresponde a cada Estado miembro implicado determinar qué organismos deben participar en la evaluación de la solicitud dirigida a realizar un ensayo clínico y articular la participación de los comités éticos dentro de los plazos de autorización de dicho ensayo clínico tal como se establecen en el presente Reglamento. Dichas decisiones corresponden a una cuestión de organización interna de cada Estado miembro. Los Estados miembros, al designar esos organismos, deben velar por la participación de personas legas, en particular pacientes u organizaciones de pacientes. Deben velar asimismo por que se disponga de los expertos necesarios. No obstante, de conformidad con las directrices internacionales, la evaluación debe hacerse conjuntamente por un número razonable de personas que reúnan entre todas las cualificaciones y la experiencia necesarias. Las personas que evalúen la solicitud han de ser independientes del promotor, del centro de ensayo clínico y de los investigadores involucrados, y estar libres de cualquier otra influencia indebida.

(19) La evaluación de las solicitudes de autorización de ensayos clínicos debe realizarse basándose en un adecuado nivel de conocimientos especializados. Debe tenerse en cuenta la experiencia específica a la hora de evaluar los ensayos clínicos en los que participen sujetos de ensayo en situaciones de urgencia, menores, sujetos incapaces, mujeres embarazadas y en período de lactancia y, si procede, determinados grupos de población concretos, como las personas mayores o que padezcan enfermedades raras o extremadamente raras.

(20) En la práctica, los promotores no siempre tienen toda la información necesaria para presentar una solicitud de autorización de un ensayo clínico completa en todos los Estados miembros en que acabe 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.

(21) 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.

(22) 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 esa ampliación que no conlleve la reevaluación de la solicitud por todos los Estados miembros que participaron en la autorización inicial.

(23) Después de haber sido autorizados, los ensayos clínicos suelen sufrir muchas modificaciones, que pueden concernir a su realización, diseño, metodología, al medicamento en investigación o auxiliar, o al investigador o centro de ensayo clínico involucrado. Cuando estas modificaciones tienen repercusiones importantes en la seguridad y los derechos de los sujetos de ensayo o en la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en el ensayo clínico, deben someterse a un procedimiento de autorización similar al inicial.

(24) 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 de solicitud de ensayos clínicos.

(25) Con el fin de aumentar la transparencia en este ámbito, los datos de ensayos clínicos solo deben presentarse en apoyo de una solicitud de autorización de un ensayo clínico si ese ensayo ha sido registrado en una base de datos de acceso público y gratuita que sea un registro público primario, o un registro asociado o un suministrador de datos, de la plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los suministradores de datos de la plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos de la OMS crean y administran registros de manera coherente con los criterios de registro de la OMS. Deben adoptarse disposiciones específicas respecto de los datos procedentes de ensayos clínicos iniciados antes de la fecha de aplicación del presente Reglamento.

(26) 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.

(27) 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 (la «Carta»). En particular, la Carta establece que cualquier intervención en el marco de la medicina y la biología debe hacerse con el consentimiento libre e informado de la persona de que se trate. La Directiva 2001/20/CE contiene un amplio conjunto de normas para la protección de los sujetos de ensayo, que conviene mantener. Las normas para determinar el representante legalmente designado de las personas consideradas incapaces y de los menores difieren entre los Estados miembros. Conviene, por lo tanto, que sigan siendo los Estados miembros los que determinen los representantes legalmente designados de personas incapaces y menores. Los sujetos incapaces, los menores, las mujeres embarazadas y las mujeres en período de lactancia requieren medidas de protección específicas.

(28) Un médico debidamente cualificado o, en su caso, un odontólogo cualificado debe ser responsable de toda la asistencia médica proporcionada al sujeto de ensayo, incluida la asistencia médica que preste otro personal médico.

(29) Procede que las universidades y otros centros de investigación, en determinadas circunstancias que sean conformes con el Derecho aplicable en materia de protección de datos, puedan recopilar datos de ensayos clínicos para su utilización en futuras investigaciones científicas, por ejemplo, con fines de investigación en ámbitos como la medicina y las ciencias naturales o sociales. Para recopilar datos con esos fines, es necesario que el sujeto de ensayo otorgue su consentimiento para la utilización de sus datos fuera del protocolo del ensayo clínico, y tenga derecho a retirar dicho consentimiento en cualquier momento. También es necesario que los proyectos de investigación basados en dichos datos, antes de realizarse, sean objeto de revisiones pertinentes en el caso de investigaciones sobre datos de personas, por ejemplo, sobre aspectos éticos.

(30) De conformidad con las directrices internacionales, un sujeto de ensayo debe dar su consentimiento informado por escrito. Cuando el sujeto de ensayo no pueda escribir, el consentimiento puede registrarse utilizando los medios alternativos adecuados, por ejemplo, grabadoras de audio o vídeo. Antes de obtener su consentimiento informado, el posible sujeto de ensayo debe recibir información durante una entrevista previa en un lenguaje que pueda entender fácilmente. El sujeto de ensayo debe tener la oportunidad de formular preguntas en todo momento. Debe concederse un plazo de tiempo adecuado al sujeto de ensayo para que reflexione acerca de su decisión. Dado que en algunos Estados miembros la única persona facultada en virtud del Derecho nacional para realizar una entrevista con un posible sujeto de ensayo es un médico, mientras que en otros Estados miembros la llevan a cabo otros profesionales, resulta apropiado disponer que la entrevista previa con un posible sujeto de ensayo la tenga que realizar un miembro del equipo de investigación facultado para esa tarea de conformidad con el Derecho nacional del Estado miembro donde tenga lugar la selección.

(31) Para certificar que el consentimiento informado se otorga voluntariamente, el investigador debe tener en cuenta todas las circunstancias pertinentes que puedan influenciar la decisión de un posible sujeto de ensayo sobre su participación en un ensayo clínico, en particular, si el posible sujeto de ensayo pertenece a un grupo desfavorecido desde el punto de vista económico o social, o si se encuentra en una situación de dependencia institucional o jerárquica que podría influir de manera inapropiada en la decisión sobre su participación.

(32) El presente Reglamento debe entenderse sin perjuicio de que el Derecho nacional, además del consentimiento informado que otorgue el representante legalmente designado, exija que un menor, que sea capaz de formarse una opinión y de evaluar la información que se le facilite, deba prestar su propio consentimiento para poder participar en un ensayo clínico.

(33) Procede permitir que se obtenga el consentimiento informado por medios simplificados en determinados ensayos clínicos en los que la metodología del ensayo requiera que se asigne a grupos de sujetos, en lugar de a sujetos de ensayo individuales, a la recepción de diferentes medicamentos en investigación. En dichos ensayos clínicos, los medicamentos en investigación se utilizan de acuerdo con las autorizaciones de comercialización, y cada sujeto de ensayo recibe un tratamiento estándar con independencia de si acepta o rechaza participar en el ensayo clínico, o se retira de él, de modo que la única consecuencia de su no participación sería que los datos que le conciernen no se utilicen en el ensayo clínico. Dichos ensayos clínicos, que sirven para comparar tratamientos establecidos, deben realizarse siempre en un único Estado miembro.

(34) Deben definirse disposiciones específicas sobre la protección de las mujeres embarazadas y en período de lactancia que participen en ensayos clínicos, en particular, si dichos ensayos no tienen el potencial de generar beneficios directos para ella, su embrión, feto o niño tras el nacimiento.

(35) Las personas que estén prestando el servicio militar obligatorio, las personas privadas de libertad, las personas que, debido a una decisión judicial, no puedan participar en ensayos clínicos, y las personas que, debido a su edad, discapacidad o estado de salud, sean dependientes y, por esa razón, residan en centros asistenciales, esto es, alojamientos que proporcionan asistencia ininterrumpida para quienes la precisen, se encuentran en una situación de subordinación o dependencia de hecho y, por consiguiente, pueden requerir medidas de protección específicas. Debe permitirse a los Estados miembros que mantengan dichas medidas adicionales.

(36) El presente Reglamento debe establecer reglas claras sobre el consentimiento informado en situaciones de urgencia. Esas situaciones se refieren a casos como por ejemplo el de un paciente cuya vida corre súbitamente peligro por problemas médicos debidos a politraumatismo, ictus o infarto cardíaco y necesita una intervención médica inmediata. En tal caso puede ser pertinente la intervención en un ensayo clínico en curso que ya esté aprobado. Sin embargo, en ciertas situaciones de urgencia, no es posible obtener el consentimiento informado antes de la intervención. Por consiguiente, el presente Reglamento debe establecer reglas claras que permitan incluir a estos pacientes en el ensayo clínico, en condiciones muy estrictas. Además, ese ensayo clínico ha de guardar relación directa con el problema de salud que impide obtener, en el margen de tiempo disponible para aplicar el tratamiento, el consentimiento informado previo del sujeto o de su representante legalmente designado. Debe respetarse cualquier objeción previa que el paciente haya expresado, y buscarse el consentimiento informado del sujeto de ensayo o de su representante legalmente designado lo antes posible.

(37) Para que los pacientes puedan sopesar la posibilidad de participar en un ensayo clínico y para que el Estado miembro implicado pueda supervisarlo con eficacia, deben notificarse el inicio del ensayo clínico, el final de la selección de sujetos para el ensayo clínico y la finalización del ensayo clínico. De acuerdo con las normas internacionales, los resultados del ensayo clínico deben notificarse antes de transcurrido un año desde la finalización de este.

(38) La fecha del primer acto de selección de un posible sujeto de ensayo es aquella en la cual se llevó a cabo el primer acto de la estrategia de selección descrita en el protocolo, por ejemplo, la fecha de contacto con un posible sujeto de ensayo o la fecha de publicación de un anuncio para un ensayo clínico determinado.

(39) El promotor debe presentar un resumen de los resultados del ensayo clínico, junto con un resumen que sea comprensible para una persona lega, y el informe del estudio clínico, en su caso, dentro de los plazos señalados. Cuando no sea posible presentar el resumen de los resultados dentro de los plazos señalados debido a razones científicas, por ejemplo, si el ensayo clínico todavía se estuviera realizando en terceros países y no se dispusiera de los datos de esa parte del ensayo, por lo que un análisis estadístico no sería relevante, el promotor debe justificarlo en el protocolo y especificar cuándo se van a presentar los resultados.

(40) Para que el promotor pueda evaluar toda la información de seguridad que pueda ser importante, el investigador debe, como regla general, comunicarle todos los acontecimientos adversos graves.

(41) El promotor debe evaluar la información recibida del investigador y comunicar a la Agencia Europea de Medicamentos («la Agencia») la información de seguridad acerca de los acontecimientos adversos graves que constituyen sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas.

(42) La Agencia debe transmitir esa información a los Estados miembros para que la evalúen.

(43) 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 directrices detalladas de buena práctica clínica, internacionalmente aceptadas en el diseño, la realización, el registro y la notificación de los ensayos clínicos, coherentes con los principios derivados de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Al diseñar, realizar, registrar y notificar ensayos clínicos pueden plantearse cuestiones concretas relativas al nivel adecuado de calidad. En tal caso, las directrices de buena práctica clínica de la ICH deben ser tenidas en cuenta adecuadamente para la aplicación de las normas establecidas en el presente Reglamento, siempre que no haya otras orientaciones específicas de la Comisión y que esas directrices sean compatibles con el presente Reglamento.

(44) El promotor debe hacer una monitorización adecuada de la realización de un ensayo clínico para garantizar la fiabilidad y la solidez de los resultados. La monitorización 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 monitorización.

(45) El personal implicado en la realización del ensayo clínico, en particular los investigadores y otros profesionales del sector sanitario, deben estar suficientemente cualificados para desempeñar sus tareas, y las instalaciones en las que vaya a llevarse a cabo el ensayo clínico deben ser apropiadas para dicho ensayo.

(46) A fin de garantizar la seguridad de los sujetos de ensayo y la fiabilidad y solidez de los datos de los ensayos clínicos, es adecuado que se establezcan mecanismos relativos a la trazabilidad, el almacenamiento, la devolución y la destrucción de los medicamentos en investigación en función de la naturaleza del ensayo clínico. Por las mismas razones, deben existir también tales mecanismos para los medicamentos auxiliares no autorizados.

(47) Si durante un ensayo clínico un promotor tiene conocimiento de incumplimientos graves de las normas relativas a la realización de ese ensayo, debe comunicarlo a los Estados miembros implicados para que, en caso necesario, tomen medidas.

(48) Además de las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, puede ser preciso notificar en tiempo oportuno a los Estados miembros implicados otros acontecimientos que sean relevantes por lo que se refiere a la relación beneficio-riesgo. Es importante para la seguridad del paciente que se notifiquen a los Estados miembros implicados, además de los acontecimientos y las reacciones adversas graves, todo acontecimiento inesperado que pudiera influenciar de manera sustancial la evaluación de los beneficios y riesgos del medicamento o que implicase cambios en la administración del mismo o en el desarrollo general de un ensayo clínico. Entre los ejemplos de dichos acontecimientos inesperados se encuentran un incremento de la incidencia de las reacciones adversas graves esperadas que puedan revestir importancia clínica y suponer un peligro serio para el grupo de pacientes, como la falta de eficacia de un medicamento, o una conclusión importante en materia de seguridad a partir de un estudio con animales completado recientemente (como la carcinogenicidad).

(49) Cuando acontecimientos inesperados exijan modificar urgentemente un ensayo clínico, procede que el promotor y el investigador puedan tomar medidas urgentes de seguridad sin autorización previa. Si dichas medidas suponen una paralización temporal del ensayo, el promotor debe solicitar una modificación sustancial antes de reiniciar el ensayo clínico.

(50) Para garantizar que un 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.

(51) La información generada en un ensayo clínico debe registrarse, tratarse y almacenarse adecuadamente con el fin de garantizar los derechos y la seguridad del sujeto de ensayo, la solidez y fiabilidad de los datos obtenidos en el ensayo clínico, la notificación y la interpretación exactas, la monitorización eficaz por el promotor y la inspección efectiva por los Estados miembros.

(52) 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 (monitorización por el promotor e inspección por los Estados miembros). El archivo maestro del ensayo clínico debe conservarse de modo que permita la supervisión tras la finalización del ensayo clínico.

(53) En circunstancias en que existan problemas de disponibilidad de medicamentos auxiliares autorizados, pueden utilizarse medicamentos auxiliares no autorizados en casos justificados. No debe considerarse que el precio de los medicamentos auxiliares autorizados tenga un efecto en su disponibilidad.

(54) 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 ([1]). Entre ellos figuran los medicamentos utilizados en ensayos clínicos. Procede que dichos medicamentos estén regulados por normas específicas que tengan en cuenta sus peculiaridades. Al establecer dichas normas conviene distinguir entre los medicamentos en investigación (el medicamento experimental y los medicamentos de referencia, incluidos los placebos) y los medicamentos auxiliares (los utilizados en un ensayo clínico pero no como medicamentos en investigación), como los utilizados como tratamiento de base, 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, a saber, aquellos que no guardan relación con el ensayo clínico ni son pertinentes para su diseño.

(55) Para garantizar la seguridad de los sujetos de ensayo y la fiabilidad y solidez 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 de correcta fabricación existentes para los medicamentos regulados por la Directiva 2001/83/CE. En algunos casos específicos, procede autorizar excepciones a dichas 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 solidez de los datos obtenidos en el ensayo clínico.

(56) El requisito de que la fabricación o la importación de medicamentos en investigación se lleve a cabo bajo una autorización no debe aplicarse a la preparación de radiofármacos para investigación a partir de generadores de radionucleidos, equipos reactivos o precursores de radionucleidos según las instrucciones del fabricante para su utilización en los hospitales, los centros de salud o las clínicas que participen en el mismo ensayo clínico en el mismo Estado miembro.

(57) Los medicamentos en investigación y los auxiliares deben ser debidamente etiquetados para garantizar la seguridad de los sujetos de ensayo y la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en ensayos clínicos, 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 solidez de los datos obtenidos en ensayos clínicos. Cuando el medicamento en investigación o el medicamento auxiliar ya se comercialicen como medicamentos autorizados de conformidad con la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo ([2]), como norma general no debe exigirse un etiquetado adicional en el caso de ensayos clínicos que no impliquen el enmascaramiento de la etiqueta. 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.

(58) Con el fin de delimitar claramente las responsabilidades, y en consonancia con las directrices internacionales, la Directiva 2001/20/CE introdujo el concepto de «promotor», que conviene mantener.

(59) En la práctica, pueden existir redes poco estructuradas o informales de investigadores o instituciones de investigación que realizan conjuntamente un ensayo clínico y deben poder ser copromotores del mismo. Para no diluir el

([1]) 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 humano (DO L 311 de 28.11.2001, p. 67).

([2]) 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).

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 repartir las responsabilidades mediante acuerdo contractual.

(60) Con el fin de garantizar que los Estados miembros puedan adoptar medidas de ejecución y que puedan iniciarse diligencias judiciales en los casos pertinentes, resulta adecuado disponer que los promotores que no estén establecidos en la Unión tengan un representante legal en la Unión. Sin embargo, a la vista de los diferentes enfoques de los Estados miembros en lo que se refiere a la responsabilidad civil y penal, procede dejar que cada Estado miembro implicado elija si exige que se nombre a un representante legal o no para su territorio, a condición de que al menos una persona de contacto esté establecida en la Unión.

(61) Cuando, en el transcurso de un ensayo clínico, los daños causados a un sujeto de ensayo den lugar a la responsabilidad civil o penal del investigador o del promotor, las condiciones de tal responsabilidad, la causalidad, el nivel de daños y perjuicios y las sanciones deben seguir rigiéndose por el Derecho nacional.

(62) En los ensayos clínicos, debe garantizarse una indemnización por daños y perjuicios cuando se solicite con éxito de conformidad con la legislación aplicable. Por consiguiente, los Estados miembros deben velar por que existan mecanismos de indemnización de los daños y perjuicios sufridos por un sujeto de ensayo que sean acordes con la naturaleza y el alcance del riesgo.

(63) El Estado miembro de que se trate debe estar facultado para revocar la autorización de un ensayo clínico, suspender un ensayo clínico o exigir al promotor que lo modifique.

(64) Para velar por el cumplimiento del presente Reglamento, los Estados miembros deben poder efectuar inspecciones, y disponer de la suficiente capacidad de inspección.

(65) 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 normativos 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.

(66) 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 Agencia, en colaboración con los Estados miembros y la Comisión, debe crear y mantener una base de datos de la UE, a la que se acceda a través de un portal de la UE.

(67) Para asegurar un nivel suficiente de transparencia en los ensayos clínicos, la base de datos de la UE debe contener toda la información pertinente sobre el ensayo clínico presentada a través del portal de la UE. La base de datos de la UE debe ser de acceso público y los datos han de presentarse en un formato que facilite que su búsqueda, de modo que los datos y documentos relacionados estén vinculados mediante el número UE del ensayo e hiperenlaces, por ejemplo, que enlacen el resumen, el resumen dirigido a las personas legas, el protocolo y el informe de estudio clínico de un ensayo clínico, así como datos de otros ensayos clínicos en los que se utilice el mismo medicamento en investigación. Todos los ensayos clínicos deben registrarse en la base de datos de la UE antes de su inicio. Como regla general, las fechas de inicio y fin de la selección de sujetos de ensayo también deben publicarse en la base de datos de la UE. La base de datos no debe contener datos personales de los sujetos de ensayo. La información de la base de datos de la UE 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. La información de acceso público contenida en la base de datos de la UE contribuirá a proteger la salud pública y a fomentar la capacidad de innovación de la investigación médica europea, sin dejar de reconocer los legítimos intereses económicos de los promotores.

(68) A efectos del presente Reglamento, en general, los datos incluidos en los informes de los estudios clínicos no deben considerarse comercialmente confidenciales una vez que se ha concedido la autorización de comercialización, o se ha concluido el procedimiento para conceder la autorización de comercialización o se ha retirado la

solicitud de autorización de comercialización. Además, las características principales de un ensayo clínico, la conclusión de la parte I del informe de evaluación para la autorización de un ensayo clínico, la decisión acerca de la autorización de un ensayo, su modificación sustancial y sus resultados, incluidas las razones de una paralización temporal o finalización anticipada, por lo general, no deben considerarse confidenciales.

(69) En un Estado miembro puede haber varios organismos que participen 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.

(70) El procedimiento de autorización establecido en el presente Reglamento está controlado en gran medida por los Estados miembros. No obstante, la Comisión y la Agencia deben prestar apoyo a su buen funcionamiento, de conformidad con el presente Reglamento.

(71) A fin de realizar las actividades establecidas en el presente Reglamento, los Estados miembros deben poder cobrar tasas. Sin embargo, los Estados miembros no deben exigir pagos múltiples a los diferentes organismos que participen en la evaluación de una solicitud de autorización de un ensayo clínico en un determinado Estado miembro.

(72) A fin de garantizar condiciones uniformes de ejecución del presente Reglamento, deben conferirse a la Comisión competencias de ejecución respecto del establecimiento y modificación de las normas de cooperación entre los Estados miembros al evaluar la información proporcionada por los promotores de la base de datos Eudravigilance y la especificación de las disposiciones concretas en materia de procedimientos de inspección. Dichas competencias deben ejercerse de conformidad con el Reglamento (UE) nº 182/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo ([1]).

(73) A fin de completar y modificar determinados aspectos no esenciales del presente Reglamento, deben delegarse en la Comisión los poderes para adoptar actos de conformidad con el artículo 290 del Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea (TFUE), en lo referente a la modificación de los anexos I, II, IV y V del presente Reglamento para adaptarlos al progreso técnico o para tener en cuenta el desarrollo de la normativa internacional en la que participe la Unión o los Estados miembros en el ámbito de los ensayos clínicos; la modificación del anexo III para mejorar la información sobre la seguridad de los medicamentos, adaptar los requisitos técnicos al progreso técnico o tener en cuenta el desarrollo de la normativa internacional en el ámbito de los requisitos de seguridad en ensayos clínicos, avalados por organismos en los que participen la Unión o sus Estados miembros; la especificación de los principios y directrices de las normas de correcta fabricación y las disposiciones concretas en materia de inspección que garanticen la calidad de los medicamentos en investigación; la modificación del anexo VI para garantizar la seguridad de los sujetos de ensayo y la fiabilidad y solidez de los datos derivados de un ensayo clínico o para tener en cuenta el progreso técnico. Reviste especial importancia que la Comisión lleve a cabo las consultas oportunas durante la fase preparatoria, en particular con expertos. Al preparar y elaborar actos delegados, la Comisión debe garantizar que los documentos pertinentes se transmitan al Parlamento Europeo y al Consejo de manera simultánea, oportuna y adecuada.

(74) La Directiva 2001/83/CE establece que esta no afecta a la aplicación de la legislación nacional que prohíbe o restringe la venta, el suministro o el uso de medicamentos utilizados como abortivos. 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, en principio, no se ve afectada ni por esa la Directiva ni por ninguno de los Reglamentos a que se remite. Asimismo, el presente Reglamento no debe afectar al Derecho nacional que prohíba o restrinja el uso de cualquier tipo específico de células humanas o animales, o la venta, el suministro o el uso de medicamentos utilizados como abortivos. Además, el presente Reglamento no debe afectar al Derecho nacional que prohíba o restrinja la venta, el suministro o el uso de medicamentos que contengan estupefacientes en el sentido de los convenios internacionales pertinentes en vigor como el Convenio Único de 1961 sobre Estupefacientes de las Naciones Unidas. Los Estados miembros deben comunicar a la Comisión las disposiciones nacionales correspondientes.

(75) La Directiva 2001/20/CE establece que no podrán realizarse ensayos de terapia génica que produzcan modificaciones en la identidad genética germinal del sujeto. Es conveniente mantener dicha disposición.

([1]) Reglamento (UE) nº 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 Comisión (DO L 55 de 28.2.2011, p. 13).

(76) La Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ([1]) se aplica al tratamiento de datos personales en los Estados miembros en el marco del presente Reglamento bajo supervisión de sus autoridades competentes, concretamente de las autoridades públicas independientes que designen, mientras que el Reglamento (CE) nº 45/2001 del Parlamento Europeo y del Consejo ([2]) 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. Dichos instrumentos refuerzan los derechos en materia de protección de los datos personales, que incluyen los derechos de acceso, rectificación y retirada, y especifican las situaciones en las que pueden imponerse restricciones a esos derechos. Con el fin de respetar esos derechos al tiempo que se salvaguardan la solidez y la fiabilidad de los datos obtenidos en los ensayos clínicos utilizados con fines científicos y la seguridad de los sujetos de ensayo que participan en los mismos, conviene disponer que, sin perjuicio de lo establecido en la Directiva 95/46/CE, la retirada del consentimiento informado no debe afectar a los resultados de las actividades ya realizadas, tales como el almacenamiento y la utilización de los datos obtenidos basándose en el consentimiento informado antes de su retirada.

(77) Los sujetos de ensayo no deben tener que pagar por los medicamentos en investigación, los medicamentos auxiliares, los productos sanitarios utilizados para administrarlos o los procedimientos exigidos específicamente por el protocolo, salvo que se disponga de otro modo por el Derecho de los Estados miembros de que se trate.

(78) 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, vista la importancia de todas las funcionalidades informáticas necesarias para el procedimiento de autorización, conviene establecer que el presente Reglamento se aplique solamente después de que se haya verificado que el portal y la base de datos de la UE son plenamente operativos.

(79) Procede derogar la Directiva 2001/20/CE para que se aplique un único conjunto de normas a la realización de ensayos clínicos en la Unión. 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.

(80) El presente Reglamento está en consonancia con los documentos que contienen las directrices internacionales fundamentales sobre ensayos clínicos, como la versión de 2008 de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, y las directrices de buena práctica clínica derivadas de ella.

(81) Por lo que respecta a la Directiva 2001/20/CE, la experiencia adquirida demuestra asimismo que gran parte de los ensayos clínicos son dirigidos por promotores sin ánimo comercial. Los promotores sin ánimo comercial a menudo dependen de financiación que, en su totalidad o en parte, proviene de fondos públicos o de instituciones benéficas. Con el fin de maximizar la valiosa contribución de dichos promotores sin ánimo comercial y seguir estimulando su investigación sin que ello comprometa la calidad de los ensayos clínicos, los Estados miembros deben adoptar medidas para fomentar los ensayos clínicos realizados por dichos promotores.

(82) 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. De acuerdo con el artículo 114 del TFUE, el Reglamento armoniza las normas de realización de ensayos clínicos en la Unión, 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. De acuerdo con el artículo 168, apartado 4, letra c), del TFUE, el presente Reglamento fija niveles elevados de calidad y seguridad de los medicamentos, al garantizar que los datos obtenidos en ensayos clínicos son fiables y sólidos, asegurando por tanto que los tratamientos y los medicamentos que están destinados a mejorar el tratamiento de los pacientes se basen en datos fiables y sólidos. Además, el presente Reglamento fija niveles elevados de calidad y seguridad de los medicamentos utilizados en un ensayo clínico, garantizando así la seguridad de los sujetos de ensayo.

([1]) 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 datos (DO L 281 de 23.11.1995, p. 31).

([2]) Reglamento (CE) nº 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 respecta al tratamiento de datos personales por las instituciones y los organismos comunitarios y a la libre circulación de estos datos (DO L 8 de 12.1.2001, p. 1).

(83) El presente Reglamento respeta los derechos fundamentales y observa los principios reconocidos, en particular, por la Carta, 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.

(84) El Supervisor Europeo de Protección de Datos ha emitido un dictamen [1] con arreglo al artículo 28, apartado 2, del Reglamento (CE) nº 45/2001.

(85) Dado que el objetivo del presente Reglamento, a saber, garantizar en toda la Unión la fiabilidad y solidez de los datos de ensayos clínicos, garantizando al mismo tiempo el respeto de los derechos, la seguridad, la dignidad y el bienestar de los sujetos de ensayo, no puede ser alcanzado de manera suficiente por los Estados miembros, sino que, debido a sus dimensiones, puede lograrse mejor a escala de la Unión, esta puede adoptar medidas, de acuerdo con el principio de subsidiariedad establecido en el artículo 5 del Tratado de la Unión Europea. De conformidad con el principio de proporcionalidad establecido en el mismo artículo, el presente Reglamento no excede de lo necesario para alcanzar dicho objetivo.

HAN ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

CAPÍTULO I

DISPOSICIONES GENERALES

Artículo 1

Ámbito de aplicación

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

No se aplica a los estudios no intervencionales.

Artículo 2

Definiciones

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

2. A efectos del presente Reglamento, se entiende asimismo por:

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 la seguridad y/o eficacia de dichos medicamentos;

2) «ensayo clínico»: un estudio clínico que cumpla cualquiera de las siguientes condiciones:

   a) se asigna de antemano al sujeto de ensayo a una estrategia terapéutica determinada, que no forma parte de la práctica clínica habitual del Estado miembro implicado;

   b) la decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico, o

   c) se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo que van más allá de la práctica clínica habitual;

[1] DO C 253 de 3.9.2013, p. 10.

3) «ensayo clínico de bajo nivel de intervención»: un ensayo clínico que cumpla todas las condiciones siguientes:

   a) los medicamentos en investigación, excluidos los placebos, están autorizados;

   b) según el protocolo del ensayo clínico:

      i) los medicamentos en investigación se utilizan de conformidad con los términos de la autorización de comercialización, o

      ii) el uso de los medicamentos en investigación se basa en pruebas y está respaldado por datos científicos publicados sobre la seguridad y eficacia de dichos medicamentos en investigación en alguno de los Estados miembros implicados, y

   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 implicados;

4) «estudio observacional»: 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 problema de salud;

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, letra a), del Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo ([1]);

8) «medicamento auxiliar»: medicamento utilizado para las necesidades de un ensayo clínico tal y como se describe en el protocolo, 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 implicado, de conformidad con la Directiva 2001/83/CE, con independencia 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 implicado, de conformidad con la Directiva 2001/83/CE, con independencia de los cambios de etiquetado, que se utiliza como medicamento auxiliar;

11) «comité ético»: organismo independiente establecido en un Estado miembro de conformidad con el Derecho de dicho Estado miembro y facultado para formular dictámenes a los efectos del presente Reglamento, teniendo en cuenta los puntos de vista de las personas legas, en particular, los pacientes o las organizaciones de pacientes;

12) «estado miembro implicado»: Estado miembro en el que se ha presentado una solicitud de autorización de ensayo clínico o de modificación sustancial en virtud, respectivamente, de los capítulos II y III del presente Reglamento;

13) «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 o 23 y que pueda tener repercusiones importantes en la seguridad o los derechos de los sujetos de ensayo o en la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en el ensayo clínico;

14) «promotor»: individuo, empresa, institución u organización responsable de iniciar, gestionar y organizar la financiación de un ensayo clínico;

([1]) Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004 (DO L 324 de 10.12.2007, p. 121).

15) «investigador»: persona encargada de la realización del ensayo clínico en un centro de ensayos clínicos;

16) «investigador principal»: investigador responsable de un equipo de investigadores que realizan un ensayo clínico en un centro de ensayos clínicos;

17) «sujeto de ensayo»: persona que participa en un ensayo clínico, bien como receptor del medicamento en investigación o bien como control;

18) «menor»: sujeto de ensayo que, según la normativa del Estado miembro implicado, no ha alcanzado la edad legal para dar su consentimiento informado;

19) «sujeto incapaz»: sujeto de ensayo que, por razones distintas a las de la edad legal para dar su consentimiento informado, no es capaz de prestar su consentimiento informado, según la normativa del Estado miembro implicado;

20) «representante legalmente designado»: persona física o jurídica, autoridad u organismo que, según la normativa del Estado miembro implicado, está facultado para dar su consentimiento informado en nombre de un sujeto de ensayo incapaz o de un menor;

21) «consentimiento informado»: la expresión libre y voluntaria por parte de un sujeto de ensayo clínico de su voluntad de participar en un ensayo clínico determinado, tras haber sido informado de todos los aspectos del mismo que sean pertinentes para su decisión de participar o, en el caso de los sujetos de ensayo menores o incapaces, una autorización o acuerdo de sus representantes legalmente designados de incluirlos en el ensayo clínico;

22) «protocolo»: documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo clínico. El término «protocolo» comprende las sucesivas versiones de los protocolos y sus modificaciones;

23) «manual del investigador»: recopilación de datos clínicos y no clínicos sobre el medicamento en investigación que sean pertinentes para el estudio de dicho medicamento en seres humanos;

24) «fabricación»: la fabricación total o parcial, así como las operaciones de división, acondicionamiento y etiquetado (incluido el enmascaramiento);

25) «inicio de un ensayo clínico»: primer acto de selección de un posible sujeto para un ensayo clínico concreto, salvo que el protocolo lo defina de otro modo;

26) «finalización de un ensayo clínico»: última visita del último sujeto de ensayo, o un momento posterior según lo defina el protocolo;

27) «finalización anticipada de un ensayo clínico»: terminación prematura de un ensayo clínico por cualquier motivo antes de que se cumplan las condiciones señaladas en el protocolo;

28) «paralización temporal de un ensayo clínico»: interrupción no prevista en el protocolo de la realización de un ensayo clínico por el promotor, que tiene la intención de reanudarlo;

29) «suspensión de un ensayo clínico»: interrupción de la realización de un ensayo clínico por un Estado miembro;

30) «buena práctica clínica»: conjunto detallado de requisitos de calidad éticos y científicos del diseño, la dirección, el desarrollo, la monitorización, la auditoría, el registro, el análisis y el informe de los ensayos clínicos que garanticen la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de ensayo, así como la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en el ensayo clínico;

31) «inspección»: revisión oficial por una autoridad competente de los documentos, las instalaciones, los archivos, los sistemas de garantía de calidad y cualesquiera otros recursos que la autoridad competente considere relacionados con el ensayo clínico y que puedan encontrarse en el lugar del ensayo clínico, en las instalaciones del promotor o de la organización de investigación por contrato, o en cualquier otro establecimiento que la autoridad competente considere oportuno inspeccionar;

32) «acontecimiento adverso»: cualquier incidente perjudicial para la salud que sobreviene a un sujeto de ensayo al que se ha administrado un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con el mismo;

33) «acontecimiento adverso grave»: cualquier incidente perjudicial para la salud 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, ponga en peligro la vida o produzca la muerte;

34) «reacción adversa grave e inesperada»: reacción adversa grave cuya naturaleza, gravedad o desenlace no sean coherentes con la información de seguridad de referencia;

35) «informe del estudio clínico»: informe del ensayo clínico presentado en un formato de búsqueda fácil y preparado de conformidad con el anexo I, parte I, módulo 5, de la Directiva 2001/83/CE, y presentado en una solicitud de autorización de comercialización.

3. A efectos del presente Reglamento, un sujeto de ensayo que responda a la vez a las definiciones de «menor» y de «sujeto incapaz» se considerará «sujeto incapaz».

Artículo 3

Principio general

Un ensayo clínico solo podrá realizarse si:

a) los derechos, la seguridad, la dignidad y el bienestar de los sujetos quedan protegidos y prevalecen sobre cualquier otro interés, y

b) está diseñado para que se obtengan datos fiables y sólidos.

CAPÍTULO II

PROCEDIMIENTO DE AUTORIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO

Artículo 4

Autorización previa

Un ensayo clínico estará sometido a examen científico y ético y se autorizará de conformidad con el presente Reglamento.

El examen ético se realizará por parte de un comité ético con arreglo al Derecho del Estado miembro implicado. El examen por parte del comité ético podrá abarcar aspectos considerados en la parte I del informe de evaluación para la autorización de ensayos clínicos a que se refiere el artículo 6, y en la parte II de ese informe de evaluación a que se refiere el artículo 7, de la forma que sea apropiada para cada Estado miembro implicado.

Los Estados miembros velarán por que los plazos y procedimientos para el examen por parte de los comités éticos sean compatibles con los plazos y los procedimientos establecidos en el presente Reglamento para la evaluación de la solicitud de autorización de un ensayo clínico.

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, a través del portal mencionado en el artículo 80 («el portal de la UE»).

El promotor propondrá a uno de los Estados miembros implicados como Estado miembro notificante.

Si un Estado miembro implicado que no sea el Estado miembro notificante propuesto desea ser el Estado miembro notificante o si el Estado miembro notificante no desea serlo, ese Estado miembro esto se notificará a través del portal de la UE a todos los Estados miembros implicados a más tardar tres días después de la presentación del expediente de solicitud.

Si solo un Estado miembro implicado desea ser el Estado miembro notificante, o si el ensayo clínico involucra solamente a un Estado miembro, este será el Estado miembro notificante.

Si ningún Estado miembro implicado desea ser el Estado miembro notificante, o si más de un Estado miembro implicado desea ser el Estado miembro notificante, este será seleccionado mediante un acuerdo entre los Estados miembros implicados teniendo en cuenta las recomendaciones contempladas en el artículo 85, apartado 2, letra c).

Si no se alcanza ningún acuerdo entre los Estados miembros implicados, el Estado miembro propuesto será el Estado miembro notificante.

El Estado miembro notificante notificará que lo es al promotor y a los demás Estados miembros implicados a través del portal de la UE en un plazo de seis días a partir de la presentación del expediente de solicitud.

2. El promotor, cuando se solicite un ensayo clínico de bajo nivel de intervención en el que los medicamentos en investigación no se utilicen según las condiciones de la autorización de comercialización pero el uso de ese producto esté basado en pruebas y respaldado por datos científicos documentados sobre su seguridad y eficacia, propondrá a uno de los Estados miembros implicados, cuando su uso esté basado en pruebas, como Estado miembro notificante.

3. En un plazo de diez días a partir de la presentación del expediente de solicitud, el Estado miembro notificante validará la solicitud teniendo en cuenta las observaciones expresadas por los demás Estados miembros implicados y, a través del portal de la UE, comunicará al promotor lo siguiente:

a) si el ensayo clínico solicitado entra en el ámbito de aplicación del presente Reglamento;

b) si el expediente de solicitud está completo, de conformidad con el anexo I.

Los Estados miembros implicados podrán comunicar al Estado miembro notificante cualquier observación pertinente para la validación de la solicitud en un plazo de siete días a partir de la presentación del expediente de solicitud.

4. Cuando el Estado miembro notificante no haya hecho una notificación al promotor en el plazo indicado en el apartado 3, párrafo primero, el ensayo clínico solicitado se considerará incluido en el ámbito de aplicación del presente Reglamento y la solicitud de expediente se considerará completa.

5. Cuando el Estado miembro notificante, teniendo en cuenta las observaciones expresadas por los demás Estados miembros implicados, considere que el expediente de solicitud está incompleto o que el ensayo clínico solicitado no entra en el ámbito de aplicación del presente Reglamento, se lo comunicará al promotor a través del portal de la UE, y fijará un plazo máximo de diez días para que el promotor presente sus observaciones sobre la solicitud o complete el expediente de solicitud a través del portal de la UE.

En el plazo de cinco días a partir de la recepción de las observaciones o del expediente de solicitud completado, el Estado miembro notificante notificará al promotor si la solicitud cumple los requisitos establecidos en el apartado 3, párrafo primero, letras a) y b).

Cuando el Estado miembro notificante no haya hecho una notificación al promotor en el plazo indicado en el párrafo primero, el ensayo clínico solicitado se considerará incluido en el ámbito de aplicación del presente Reglamento y el expediente de solicitud se considerará completo.

Cuando el promotor no haya presentado observaciones ni completado el expediente de solicitud en el plazo indicado en el párrafo primero, se considerará que la solicitud ha caducado en todos los Estados miembros implicados.

6. A efectos del presente capítulo, la fecha de notificación al promotor con arreglo a lo dispuesto en los apartados 3 o 5 será la fecha de validación de la solicitud. Si no hay notificación al promotor, la fecha de validación será el último día del plazo respectivo indicado en los apartados 3 y 5.

Artículo 6

Informe de evaluación. Aspectos que incluye la parte I

1. El Estado miembro notificante evaluará la solicitud en relación con los siguientes aspectos:

a) si se trata efectivamente de un ensayo clínico de bajo nivel de intervención, cuando así lo haya declarado el promotor;

b) 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 los conocimientos que se tengan de ellos,

— la pertinencia del ensayo clínico, incluyendo si los grupos de sujetos que participan en el ensayo clínico representan a la población que se va a tratar o, de no ser así, la explicación y justificación proporcionada de conformidad con el anexo I, apartado 17, letra y), del presente Reglamento; el estado actual de los conocimientos científicos; si el ensayo clínico ha sido recomendado o impuesto por las autoridades de regulación competentes en materia de evaluación y de autorización de comercialización de medicamentos; y, cuando sea aplicable, un dictamen formulado por el Comité Pediátrico sobre el plan de investigación pediátrica de conformidad con el Reglamento (CE) nº 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo ([1]),

— la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en el ensayo clínico, teniendo en cuenta el planteamiento estadístico, el diseño del ensayo clínico y su metodología, incluyendo el tamaño de la muestra y la aleatorización, los comparadores y los 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 los conocimientos que se tengan de ellos,

— las características de la intervención, comparada con la práctica clínica habitual,

— las medidas de seguridad, incluidas las disposiciones relativas a medidas para minimizar riesgos, el seguimiento, las notificaciones de seguridad y el plan de seguridad,

— el riesgo que entraña para la salud del sujeto de ensayo el problema de salud para el que se está sometiendo a estudio el medicamento en investigación;

c) el cumplimiento de los requisitos de fabricación e importación de medicamentos en investigación y medicamentos auxiliares establecidos en el capítulo IX;

d) el cumplimiento de los requisitos de etiquetado establecidos en el capítulo X;

e) si el manual del investigador es completo y adecuado.

2. El Estado miembro notificante 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 tratados 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, o

c) la realización del ensayo clínico no es aceptable, habida cuenta de los requisitos establecidos en el presente Reglamento.

4. El Estado miembro notificante presentará la parte I definitiva del informe de evaluación a través del portal de la UE, con su conclusión, al promotor y a los demás Estados miembros implicados en el plazo de 45 días a partir de la fecha de validación.

([1]) Reglamento (CE) nº 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) nº 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004 (DO L 378 de 27.11.2006, p. 1).

5. Si el ensayo clínico afecta a más de un Estado miembro, el proceso de evaluación constará de tres fases:

a) una fase de evaluación inicial llevada a cabo por el Estado miembro notificante en el plazo de 26 días a partir de la fecha de validación;

b) una fase de examen coordinado llevada a cabo en el plazo de 12 días a partir del final de la fase de evaluación inicial con la participación de todos los Estados miembros implicados;

c) una fase de consolidación llevada a cabo por el Estado miembro notificante en el plazo de siete días a partir del final de la fase de examen coordinado.

Durante la fase de evaluación inicial, el Estado miembro notificante elaborará un proyecto de la parte I del informe de evaluación, que hará llegar a todos los demás Estados miembros implicados.

Durante la fase de examen coordinado, los Estados miembros implicados y el Estado miembro notificante examinarán conjuntamente la solicitud sobre la base del proyecto de la parte I del informe de evaluación y compartirán cualesquiera observaciones pertinentes para la solicitud.

Durante la fase de consolidación, el Estado miembro notificante tendrá debidamente en cuenta las observaciones de los demás Estados miembros implicados para redactar la versión definitiva de la parte I del informe de evaluación y hará constar cómo se ha abordado cada una de ellas. El Estado miembro notificante presentará la parte I definitiva del informe de evaluación al promotor y a todos los demás Estados miembros implicados en el plazo contemplado en el apartado 4.

6. A efectos del presente capítulo, la fecha en que el Estado miembro notificante presente la parte I definitiva del informe de evaluación al promotor y a los demás Estados miembros implicados será la fecha de comunicación del informe.

7. El Estado miembro notificante podrá también ampliar el plazo indicado en el apartado 4 hasta 50 días más para los ensayos clínicos con medicamentos en investigación de terapia avanzada o medicamentos que respondan a la definición del punto 1 del anexo al Reglamento (CE) nº 726/2004, a fin de poder consultar a expertos. En tal caso, los plazos indicados en los apartados 5 y 8 del presente artículo se aplicarán *mutatis mutandis*.

8. Entre la fecha de validación y la de comunicación del informe, únicamente el Estado miembro notificante podrá solicitar al promotor información suplementaria teniendo en cuenta las observaciones mencionadas en el apartado 5.

Para obtener y examinar esta información suplementaria del promotor de conformidad con los párrafos tercero y cuarto, el Estado miembro notificante podrá ampliar el plazo indicado en el apartado 4 en un máximo de 31 días.

El promotor presentará la información suplementaria solicitada en el plazo establecido por el Estado miembro notificante que no excederá de 12 días a partir de la recepción de la solicitud.

Una vez recibida la información suplementaria, los Estados miembros implicados y el Estado miembro notificante revisarán conjuntamente toda la información suplementaria facilitada por el promotor, así como la solicitud original, y pondrán en común cualesquiera observaciones pertinentes para la solicitud. El examen coordinado se llevará a cabo en un plazo de 12 días a partir de la recepción de la información suplementaria y la consolidación posterior se efectuará en un plazo de siete días a partir del final del examen coordinado. Al redactar la versión definitiva de la parte I del informe de evaluación, el Estado miembro notificante tendrá debidamente en cuenta las observaciones de los Estados miembros implicados y hará constar cómo se ha abordado cada una de ellas.

Si el promotor no facilita información suplementaria en el plazo establecido por el Estado miembro notificante de conformidad con el párrafo tercero, se considerará que ha desistido de la solicitud en todos los Estados miembros implicados.

Tanto la solicitud de información suplementaria como la información suplementaria se presentarán a través del portal de la UE.

Artículo 7

Informe de evaluación. Aspectos que incluye la parte II

1. Cada Estado miembro implicado 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 para resarcir o compensar a los sujetos de ensayo cumplen los requisitos establecidos en el capítulo V, y el cumplimiento de los requisitos para compensar a los investigadores;

c) si las modalidades de selección 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 49;

f) el cumplimiento del artículo 50;

g) el cumplimiento del artículo 76;

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 implicado completará su evaluación en un plazo de 45 días a partir de la fecha de validación y presentará, a través del portal de la UE, la parte II del informe de evaluación, incluidas sus conclusiones, al promotor.

Cada Estado miembro implicado, únicamente en el plazo indicado en el párrafo primero y por motivos justificados, podrá solicitar al promotor información suplementaria sobre los aspectos mencionados en el apartado 1.

3. Para obtener y examinar la información suplementaria contemplada en el apartado 2, párrafo segundo, del promotor de acuerdo con los párrafos segundo y tercero, el Estado miembro implicado podrá ampliar el plazo indicado en el apartado 2, párrafo primero, en un máximo de 31 días.

El promotor presentará la información suplementaria solicitada en el plazo establecido por el Estado miembro de que se trate en un plazo que no excederá de 12 días a partir de la recepción de la solicitud.

Una vez recibida la información suplementaria, el Estado miembro implicado completará su evaluación en un plazo de 19 días.

Si el promotor no facilita información suplementaria en el plazo establecido por el Estado miembro implicado de conformidad con el párrafo segundo, se considerará que ha desistido de la solicitud en ese Estado miembro implicado.

Tanto la solicitud de información suplementaria como la información suplementaria se presentarán a través del portal de la UE.

Artículo 8

Decisión sobre el ensayo clínico

1. Cada Estado miembro implicado comunicará al promotor a través del portal de la UE si el ensayo clínico se autoriza, si se autoriza con condiciones o si se deniega la autorización.

La notificación se efectuará mediante una decisión única, en el plazo de cinco días a partir de la fecha de comunicación del informe o del último día de la evaluación contemplada en el artículo 7, según la que sea posterior.

La autorización de ensayo clínico supeditada a condiciones se limita a condiciones que, por su naturaleza, no pueden cumplirse en el momento de esa autorización.

2. Si la conclusión del Estado miembro notificante sobre la parte I del informe de evaluación es que la realización del ensayo clínico es aceptable o aceptable supeditada al cumplimiento de determinadas condiciones, esa conclusión se considerará la conclusión del Estado miembro implicado.

Sin perjuicio de lo dispuesto en el párrafo primero, un Estado miembro implicado podrá manifestar su desacuerdo con la conclusión del Estado miembro notificante por lo que se refiere a la parte I del informe de evaluación solamente por los siguientes motivos:

a) cuando considere que la participación en el ensayo clínico supondría que los sujetos de ensayo recibieran un tratamiento inferior al de la práctica clínica habitual en el Estado miembro implicado;

b) incumplimiento de su Derecho nacional a que se refiere el artículo 90;

c) observaciones sobre la seguridad del sujeto de ensayo, y la fiabilidad y la solidez de los datos presentadas conforme al artículo 6, apartados 5 o 8.

Si un Estado miembro implicado está en desacuerdo con la conclusión sobre la base del párrafo segundo, comunicará su desacuerdo a la Comisión, a todos los Estados miembros implicados y al promotor, a través del portal de la UE, con una justificación detallada.

3. Si, por lo que respecta a los aspectos regulados por la parte I del informe de evaluación, el ensayo clínico es aceptable o aceptable supeditado al cumplimiento de determinadas condiciones, el Estado miembro implicado incluirá en la decisión su propia conclusión sobre la parte II del informe de evaluación.

4. Un Estado miembro implicado denegará la autorización de un ensayo clínico si está en desacuerdo con la conclusión del Estado miembro notificante por lo que se refiere a la parte I del informe de evaluación por cualquiera de los motivos contemplados en el apartado 2, párrafo segundo, o si considera, por motivos debidamente justificados, que los aspectos que se tratan en la parte II del informe de evaluación no se cumplen, o cuando un comité ético haya emitido un dictamen negativo que, de conformidad con el Derecho del Estado miembro implicado en el que esté establecido, sea válido en todo el territorio de ese Estado miembro. Ese Estado miembro establecerá un procedimiento de recurso de dicha denegación.

5. Si la conclusión del Estado miembro notificante sobre la parte I del informe de evaluación es que el ensayo clínico no es aceptable, esa conclusión se considerará la conclusión de todos los Estados miembros implicados.

6. Cuando el Estado miembro implicado no haya notificado al promotor su decisión en los plazos pertinentes a que se refiere el apartado 1, la conclusión de la parte I del informe de evaluación se considerará la decisión del Estado miembro implicado sobre la solicitud de autorización de ensayo clínico.

7. Los Estados miembros implicados no podrán solicitar al promotor información suplementaria sobre los aspectos que se tratan en la parte I del informe de evaluación después de la fecha de comunicación del informe.

8. 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 se considerará el último día del plazo indicado en el apartado 1.

9. Si no se ha incluido a ningún sujeto en el ensayo clínico en un Estado miembro implicado en el plazo de dos años a partir de la fecha de notificación de la autorización, la autorización expirará en dicho Estado miembro implicado salvo que se haya aprobado una ampliación a petición del promotor de conformidad con el procedimiento establecido en el capítulo III.

Artículo 9

Personas que evalúan la solicitud

1. Los Estados miembros velarán por que las personas que validan y evalúan la solicitud no tengan conflictos de intereses, sean independientes del promotor, del centro de ensayo clínico y de los investigadores implicados y de las personas que financien el ensayo clínico, y estén libres de cualquier otra influencia indebida.

Con el fin de garantizar la independencia y la transparencia, los Estados miembros velarán por que las personas que validen y evalúen la solicitud por lo que se refiere a los aspectos tratados en las partes I y II del informe de evaluación no tengan intereses financieros o personales que puedan afectar a su imparcialidad. Estas personas presentarán anualmente una declaración de intereses económicos.

2. Los Estados miembros se asegurarán de que la evaluación se realiza conjuntamente por un número razonable de personas que reúnan entre todas las cualificaciones y la experiencia necesarias.

3. Una persona lega, como mínimo, participará en la evaluación.

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 en pediatría o recabando asesoramiento sobre los problemas clínicos, éticos y psicosociales específicos de la pediatría.

2. Cuando se trate de sujetos de ensayo incapaces, 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. Cuando los sujetos de ensayo sean mujeres embarazadas o en período de lactancia, se prestará una atención específica a la evaluación de la solicitud de autorización de un ensayo clínico a partir de los conocimientos especializados sobre el correspondiente problema de salud y la población representada por los sujetos de ensayo de que se trate.

4. Si, de acuerdo con el protocolo, el ensayo clínico prevé la participación de grupos o subgrupos específicos de sujetos de ensayo, en su caso, se prestará una atención específica a la evaluación de la solicitud de autorización de un ensayo clínico sobre la base de los conocimientos especializados en el colectivo representado por los sujetos de ensayo de que se trate.

5. En toda solicitud de autorización de un ensayo clínico a que hace referencia el artículo 35, 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 incluye la parte I o la parte II del informe de evaluación

Si el promotor así lo solicita, la solicitud de autorización de un ensayo clínico, su evaluación y la conclusión se limitarán a los aspectos que incluye la parte I del informe de evaluación.

Tras la notificación de la conclusión relativa a los aspectos que incluye la parte I del informe de evaluación, el promotor podrá solicitar en un plazo de dos años una autorización limitada a los aspectos que incluye la parte II del informe de evaluación. En dicha solicitud, el promotor declarará que no le consta ninguna información sustancial nueva que alteraría la validez de alguno de los elementos presentados en la solicitud sobre los aspectos que incluye la parte I del informe de evaluación. En este caso, la solicitud se evaluará de conformidad con el artículo 7, y el Estado miembro implicado notificará su decisión sobre el ensayo clínico de conformidad con el artículo 8. En aquellos Estados miembros en que el promotor no solicite una autorización limitada a los aspectos que se incluyen en la parte II del informe de evaluación en un plazo de dos años, se considerará que la solicitud sobre los aspectos que incluye la parte I del informe de evaluación ha caducado.

Artículo 12

Retirada

El promotor podrá retirar su solicitud en cualquier momento hasta la fecha de comunicación del informe. En tal caso, la solicitud solo podrá ser retirada con respecto a todos los Estados miembros implicados. Los motivos de la retirada se comunicarán a través del portal de la UE.

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 una nueva solicitud de autorización de otro ensayo clínico.

Artículo 14

Ampliación ulterior a otro Estado miembro implicado

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

El expediente de solicitud solo podrá presentarse después de la fecha de notificación de la decisión de autorización inicial.

2. El Estado miembro notificante del expediente de solicitud mencionado en el apartado 1 será el Estado miembro notificante del procedimiento de autorización inicial.

3. El nuevo Estado miembro implicado comunicará al promotor a través del portal de la UE en el plazo de 52 días a partir de la fecha de presentación del expediente de solicitud a que se refiere el apartado 1 mediante una decisión única si el ensayo clínico se autoriza, si se autoriza con condiciones o si se deniega la autorización.

Una autorización de ensayo clínico supeditada a condiciones se limita a condiciones que, por su naturaleza, no pueden cumplirse en el momento de esa autorización.

4. Si la conclusión del Estado miembro notificante sobre la parte I del informe de evaluación es que la realización del ensayo clínico es aceptable o aceptable supeditada al cumplimiento de determinadas condiciones, esa conclusión se considerará la conclusión del nuevo Estado miembro implicado.

Sin perjuicio de lo dispuesto en el párrafo primero, un nuevo Estado miembro implicado podrá manifestar su desacuerdo con la conclusión del Estado miembro notificante por lo que se refiere a la parte I del informe de evaluación solamente por los siguientes motivos:

a) cuando considere que la participación en el ensayo clínico supondría que los sujetos de ensayo recibieran un tratamiento inferior al de la práctica clínica habitual en el Estado miembro implicado;

b) incumplimiento de su Derecho nacional a que se refiere el artículo 90;

c) observaciones sobre la seguridad del sujeto de ensayo, y la fiabilidad y la solidez de los datos presentadas conforme a los apartados 5 o 6.

Cuando un nuevo Estado miembro implicado no esté de acuerdo con la conclusión, sobre la base del párrafo segundo, comunicará su desacuerdo, junto con una justificación detallada, a través del portal de la UE, a la Comisión, a todos los Estados miembros implicados y al promotor.

5. Entre la fecha de presentación del expediente de solicitud mencionado en el apartado 1 y cinco días antes de que venza el plazo indicado en el apartado 3, el nuevo Estado miembro implicado podrá comunicar cualesquiera observaciones sobre la solicitud al Estado miembro notificante y a los demás los Estados miembros implicados a través del portal de la UE.

6. Entre la fecha de presentación del expediente de solicitud mencionado en el apartado 1 y la expiración del plazo indicado en el apartado 3, únicamente el Estado miembro notificante podrá solicitar al promotor información suplementaria sobre los aspectos tratados en la parte I del informe de evaluación, teniendo en cuenta las observaciones mencionadas en el apartado 5.

Para obtener y examinar esta información suplementaria del promotor de conformidad con los párrafos tercero y cuarto, el Estado miembro notificante podrá ampliar el plazo indicado en el apartado 3, párrafo primero, en un máximo de 31 días.

El promotor presentará la información suplementaria solicitada en el plazo establecido por el Estado miembro notificante que no excederá de 12 días a partir de la recepción de la solicitud.

Una vez recibida la información suplementaria, el nuevo Estado miembro implicado, junto con todos los demás Estados miembros implicados y el Estado miembro notificante, examinarán conjuntamente toda la información suplementaria facilitada por el promotor así como la solicitud original, y pondrán en común cualesquiera observaciones pertinentes para la solicitud. El examen coordinado se llevará a cabo en un plazo de 12 días a partir de la recepción de la información suplementaria y la consolidación posterior se efectuará en un plazo de siete días a partir del final del examen coordinado. El Estado miembro notificante tendrá debidamente en cuenta las observaciones de los Estados miembros implicados y hará constar cómo se ha abordado cada una de ellas.

Si el promotor no facilita información suplementaria en el plazo establecido por el Estado miembro notificante de conformidad con el párrafo tercero, se considerará que ha desistido de la solicitud en el nuevo Estado miembro implicado.

Tanto la solicitud de información suplementaria como la información suplementaria se presentarán a través del portal de la UE.

7. El nuevo Estado miembro implicado evaluará, para su territorio, los aspectos tratados en la parte II del informe de evaluación en el plazo indicado en el apartado 3 y presentará, a través del portal de la UE, la parte II del informe de evaluación, incluida su conclusión, al promotor. En ese plazo, y por motivos justificados, podrá solicitar al promotor información suplementaria del promotor sobre los aspectos tratados en la parte II del informe de evaluación en lo relativo a su territorio.

8. Para obtener y examinar la información suplementaria del promotor mencionada en el apartado 7 de conformidad con los párrafos segundo y tercero, el nuevo Estado miembro implicado podrá ampliar el plazo indicado en el apartado 7 en un máximo de 31 días.

El promotor presentará la información suplementaria solicitada en el plazo establecido por el nuevo Estado miembro implicado que no excederá de 12 días a partir de la recepción de la solicitud.

Una vez recibida la información suplementaria, el Estado miembro implicado completará su evaluación en un plazo de 19 días.

Si el promotor no facilita información suplementaria en el plazo establecido por el nuevo Estado miembro implicado de conformidad con el párrafo segundo, se considerará que ha desistido de la solicitud en el nuevo Estado miembro implicado.

Tanto la solicitud de información suplementaria como la información suplementaria se presentarán a través del portal de la UE.

9. Si, por lo que respecta a los aspectos regulados por la parte I del informe de evaluación, la realización del ensayo clínico es aceptable o aceptable supeditada al cumplimiento de determinadas condiciones, el nuevo Estado miembro implicado incluirá en la decisión su propia conclusión sobre la parte II del informe de evaluación.

10. El nuevo Estado miembro implicado denegará la autorización del ensayo clínico si está en desacuerdo con la conclusión del Estado miembro notificante por lo que se refiere a la parte I del informe de evaluación por cualquiera de los motivos contemplados en el apartado 4, párrafo segundo, o si considera, por motivos debidamente justificados, que no se cumplen los aspectos que se tratan en la parte II del informe de evaluación, o cuando un comité ético haya emitido un dictamen negativo que, de conformidad con el Derecho del nuevo Estado miembro implicado en que esté establecido, sea válido en todo el territorio de ese nuevo Estado miembro. Ese nuevo Estado miembro implicado establecerá un procedimiento de recurso de dicha denegación.

11. Cuando el nuevo Estado miembro implicado no haya notificado al promotor su decisión en el plazo indicado en el apartado 3, o en caso de que ese plazo se haya ampliado de acuerdo con los apartados 6 o 8 cuando el nuevo Estado miembro implicado no haya notificado al promotor su decisión dentro del plazo ampliado, la conclusión de la parte I del informe de evaluación se considerará la decisión de ese nuevo Estado miembro implicado sobre la solicitud de autorización de ensayo clínico.

12. Un promotor no presentará un expediente de solicitud con arreglo al presente artículo cuando un procedimiento de los establecidos en el capítulo III esté pendiente por lo que respecta a dicho ensayo clínico.

CAPÍTULO III

PROCEDIMIENTO DE AUTORIZACIÓN DE UNA MODIFICACIÓN SUSTANCIAL DE UN ENSAYO CLÍNICO

Artículo 15

Principios generales

Solo podrá efectuarse una modificación sustancial, incluida la incorporación de un centro de ensayos clínicos o el cambio de un investigador principal en el centro de ensayos clínicos, si se ha autorizado previamente 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 implicados a través del portal de la UE.

Artículo 17

Validación de una solicitud de autorización de modificación sustancial de un aspecto que incluye la parte I del informe de evaluación

1. El Estado miembro notificante respecto de la autorización de una modificación sustancial será el Estado miembro notificante del procedimiento de autorización inicial.

Los Estados miembros implicados podrán comunicar al Estado miembro notificante cualquier observación pertinente para la validación de la solicitud de una modificación sustancial en el plazo de cinco días a partir de la presentación del expediente de solicitud.

2. Dentro del plazo de seis días a partir de la presentación del expediente de solicitud, el Estado miembro notificante validará la solicitud teniendo en cuenta las observaciones expresadas por los demás Estados miembros implicados y comunicará al promotor, a través del portal de la UE, lo siguiente:

a) si la modificación sustancial se refiere a un aspecto incluido en la parte I del informe de evaluación;

b) si el expediente de solicitud está completo, de conformidad con el anexo II.

3. Cuando el Estado miembro notificante no haya hecho una notificación al promotor en el plazo indicado en el apartado 2, se considerará que la modificación sustancial solicitada se refiere a un aspecto incluido en la parte I del informe de evaluación, y el expediente de solicitud se considerará completo.

4. Cuando el Estado miembro notificante, teniendo en cuenta las observaciones expresadas por los demás Estados miembros implicados, considere que la solicitud no se refiere a un aspecto incluido en la parte I del informe de evaluación o que el expediente de solicitud no está completo, se lo comunicará al promotor a través del portal de la UE y fijará un plazo máximo de diez días para que el promotor presente sus observaciones sobre la solicitud o complete el expediente de solicitud a través del portal de la UE.

En el plazo de cinco días a partir de la recepción de las observaciones o del expediente de solicitud completo, el Estado miembro notificante notificará al promotor si la solicitud cumple los requisitos establecidos en el apartado 2, letras a) y b).

Cuando el Estado miembro notificante no haya hecho una notificación al promotor en el plazo indicado en el párrafo segundo, se considerará que la modificación sustancial solicitada se refiere a un aspecto incluido en la parte I del informe de evaluación, y el expediente de solicitud se considerará completo.

Cuando el promotor no haya presentado observaciones ni completado el expediente de solicitud en el plazo indicado en el párrafo primero, se considerará que la solicitud ha caducado en todos los Estados miembros implicados.

5. A efectos de los artículos 18, 19 y 22, la fecha de notificación al promotor con arreglo a lo dispuesto en los apartados 2 o 4 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 respectivos indicados en los apartados 2 y 4.

Artículo 18

Evaluación de una modificación sustancial de un aspecto incluido en la parte I del informe de evaluación

1. El Estado miembro notificante evaluará la solicitud en lo que atañe a un aspecto incluido en la parte I del informe de evaluación, considerando también si un ensayo clínico seguirá siendo un ensayo de bajo nivel de intervención después de su modificación sustancial, y elaborará un informe de evaluación.

2. El informe de evaluación contendrá una de las siguientes conclusiones relativas a los aspectos tratados 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 está supeditada al cumplimiento de determinadas condiciones que se detallarán en la conclusión, o

c) la modificación sustancial no es aceptable, habida cuenta de los requisitos establecidos en el presente Reglamento.

3. El Estado miembro notificante presentará el informe de evaluación definitivo, a través del portal de la UE, incluida su conclusión, al promotor y a los demás Estados miembros implicados en el plazo de 38 días a partir de la fecha de validación.

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

4. Si el ensayo clínico afecta a más de un Estado miembro, el proceso de evaluación de una modificación sustancial constará de tres fases:

a) una fase de evaluación inicial llevada a cabo por el Estado miembro notificante en el plazo de 19 días a partir de la fecha de validación;

b) una fase de examen coordinado llevada a cabo en el plazo de 12 días a partir del momento en que finalice la fase de evaluación inicial con la participación de todos los Estados miembros implicados;

c) una fase de consolidación llevada a cabo por el Estado miembro notificante en el plazo de siete días a partir del momento en que finalice la fase de examen coordinado.

Durante la fase de evaluación inicial, el Estado miembro notificante elaborará un proyecto de informe de evaluación, que hará llegar a todos los Estados miembros implicados.

Durante la fase de examen coordinado, todos los Estados miembros implicados y el Estado miembro notificante examinarán conjuntamente la solicitud sobre la base del proyecto de informe de evaluación y compartirán cualesquiera observaciones pertinentes para la solicitud.

Durante la fase de consolidación el Estado miembro notificante tendrá debidamente en cuenta las observaciones de los demás Estados miembros implicados al redactar la versión definitiva del informe de evaluación y hará constar cómo se ha abordado cada una de ellas. El Estado miembro notificante presentará el informe de evaluación definitivo al promotor y a todos los demás Estados miembros implicados a más tardar en la fecha de comunicación del informe.

5. El Estado miembro notificante también podrá ampliar el plazo indicado en el apartado 3 en hasta 50 días más para los ensayos clínicos con medicamentos en investigación de terapia avanzada o medicamentos que responden a la definición del punto 1 del anexo al Reglamento (CE) nº 726/2004, a fin de poder consultar a expertos. En tal caso, los plazos indicados en los apartados 4 y 6 del presente artículo se aplicarán *mutatis mutandis*.

6. Entre la fecha de validación y la de comunicación del informe, únicamente el Estado miembro notificante podrá solicitar información suplementaria al promotor, teniendo en cuenta las observaciones mencionadas en el apartado 4.

Para obtener y examinar esta información suplementaria del promotor de conformidad con los párrafos tercero y cuarto, el Estado miembro notificante podrá ampliar el plazo indicado en el apartado 3, párrafo primero, en un máximo de 31 días.

El promotor enviará la información suplementaria solicitada en el plazo establecido por el Estado miembro notificante que no excederá de 12 días a partir de la recepción de la solicitud.

Una vez recibida la información suplementaria, los Estados miembros implicados y el Estado miembro notificante revisarán conjuntamente toda la información suplementaria facilitada por el promotor, así como la solicitud original, y pondrán en común cualesquiera observaciones pertinentes para la solicitud. El examen coordinado se llevará a cabo en un plazo de 12 días a partir de la recepción de la información suplementaria y la consolidación posterior se efectuará en un plazo de siete días a partir del final del examen coordinado. Al redactar la versión definitiva del informe de evaluación, el Estado miembro notificante tendrá debidamente en cuenta las observaciones de los demás Estados miembros implicados y hará constar cómo se ha abordado cada una de ellas.

Si el promotor no facilita información suplementaria en el plazo establecido por el Estado miembro notificante de conformidad con el párrafo tercero, se considerará que ha desistido de la solicitud en todos los Estados miembros implicados.

Tanto la solicitud de información suplementaria como la información suplementaria se presentarán a través del portal de la UE.

Artículo 19

Decisión sobre la modificación sustancial de un aspecto incluido en la parte I del informe de evaluación

1. Cada Estado miembro implicado comunicará al promotor a través del portal de la UE si la modificación sustancial se autoriza, si se autoriza con condiciones o si se deniega la autorización.

La notificación se efectuará mediante una decisión única, en el plazo de cinco días a partir de la fecha de comunicación del informe.

La autorización de una modificación sustancial supeditada a condiciones se limita a condiciones que, por su naturaleza, no pueden cumplirse en el momento de esa autorización.

2. Si la conclusión del Estado miembro notificante es que la modificación sustancial es aceptable o aceptable supeditada al cumplimiento de determinadas condiciones, esa conclusión se considerará la conclusión del Estado miembro implicado.

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

a) cuando considere que la participación en el ensayo clínico supondría que los sujetos de ensayo recibieran un tratamiento inferior al de la práctica clínica habitual en el Estado miembro implicado;

b) incumplimiento de su Derecho nacional a que se refiere el artículo 90;

c) observaciones sobre la seguridad del sujeto de ensayo y la fiabilidad y la solidez de los datos presentados conforme al artículo 18, apartados 4 o 6.

Si el Estado miembro implicado está en desacuerdo con la conclusión sobre la base del párrafo segundo, comunicará su desacuerdo a la Comisión, a todos los Estados miembros implicados y al promotor, a través del portal de la UE, con una justificación detallada.

Un Estado miembro implicado denegará la autorización de una modificación sustancial si está en desacuerdo con la conclusión del Estado miembro notificante por lo que se refiere a la parte I del informe de evaluación por cualquiera de los motivos contemplados en el párrafo segundo, o cuando un comité ético haya emitido un dictamen negativo que, de conformidad con el Derecho de ese Estado miembro implicado, sea válido en todo el territorio de ese Estado miembro. Ese Estado miembro establecerá un procedimiento de recurso de dicha denegación.

3. Si la conclusión del Estado miembro notificante sobre la modificación sustancial de aspectos incluidos en la parte I del informe de evaluación es que la modificación sustancial no es aceptable, esa conclusión se considerará la conclusión de todos los Estados miembros implicados.

4. Cuando el Estado miembro implicado 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 implicado sobre la solicitud de autorización de la modificación sustancial.

Artículo 20

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

1. En el plazo de seis días a partir de la presentación del expediente de solicitud, el Estado miembro implicado comunicará al promotor, a través del portal de la UE, lo siguiente:

a) si la modificación sustancial se refiere a un aspecto incluido en 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 implicado no haya hecho una notificación al promotor en el plazo indicado en el apartado 1, se considerará que la modificación sustancial solicitada se refiere a un aspecto incluido en la parte II del informe de evaluación, y el expediente de solicitud se considerará completo.

3. Cuando el Estado miembro implicado considere que la solicitud no se refiere a un aspecto incluido en la parte II del informe de evaluación, o que el expediente de solicitud no está completo, se lo comunicará al promotor a través del portal de la UE, y fijará un plazo máximo de diez días para que el promotor presente sus observaciones o complete la solicitud a través del portal de la UE.

En el plazo de cinco días a partir de la recepción de las observaciones o del expediente de solicitud completado, el Estado miembro notificante notificará al promotor si la solicitud cumple los requisitos establecidos en el apartado 1, letras a) y b).

Cuando el Estado miembro implicado no haya hecho una notificación al promotor en el plazo indicado en el párrafo segundo, se considerará que la modificación sustancial se refiere a un aspecto incluido en la parte II del informe de evaluación, y el expediente de solicitud se considerará completo.

Cuando el promotor no haya presentado observaciones ni completado el expediente de solicitud en el plazo indicado en el párrafo primero, se considerará que la solicitud ha caducado en el Estado miembro implicado.

4. A los efectos del presente artículo, la fecha de notificación al promotor con arreglo a lo dispuesto en los apartado 1 o 3 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 respectivos indicados en los apartados 1 y 3.

5. El Estado miembro implicado evaluará la solicitud y presentará al promotor a través del portal de la UE la parte II del informe de evaluación, incluida su conclusión y la decisión de si la modificación sustancial se autoriza, si se autoriza con condiciones o si se deniega la autorización.

La notificación se efectuará mediante una decisión única en el plazo de 38 días a partir de la fecha de validación.

La autorización de una modificación sustancial supeditada a condiciones se limita a condiciones que, por su naturaleza, no pueden cumplirse en el momento de esa autorización.

6. En el plazo indicado en el apartado 5, párrafo segundo, y por motivos justificados, el Estado miembro implicado podrá solicitar al promotor, por motivos debidamente justificados, información suplementaria sobre la modificación sustancial en lo relativo a su territorio.

Para obtener y examinar esta información suplementaria del promotor, el Estado miembro implicado podrá ampliar el plazo indicado en el párrafo segundo del apartado 5 en un máximo de 31 días.

El promotor presentará la información suplementaria solicitada en el plazo establecido por el Estado miembro implicado que no excederá de 12 días a partir de la recepción de la solicitud.

Una vez recibida la información suplementaria, el Estado miembro implicado completará su evaluación en un plazo de 19 días.

Si el promotor no facilita información suplementaria en el plazo fijado por el Estado miembro implicado de conformidad con el párrafo tercero, se considerará que ha desistido de la solicitud en ese Estado miembro.

Tanto la solicitud de información suplementaria como la información suplementaria se presentarán a través del portal de la UE.

7. Un Estado miembro implicado denegará la autorización de una modificación sustancial si considera, por motivos debidamente justificados, que no se cumplen los aspectos incluidos en la parte II del informe de evaluación o cuando un comité ético haya emitido un dictamen negativo que, de conformidad con el Derecho del Estado miembro implicado en que esté establecido, sea válido en todo el territorio de ese Estado miembro. Ese Estado miembro establecerá un procedimiento de recurso de dicha denegación.

8. Cuando el Estado miembro implicado no haya notificado al promotor su decisión en los plazos indicados en los apartados 5 y 6, la modificación sustancial se considerará autorizada en ese Estado miembro.

Artículo 21

Modificación sustancial de aspectos incluidos en las partes I y II del informe de evaluación

1. Cuando una modificación sustancial se refiera a aspectos incluidos en 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 incluidos en la parte I del informe de evaluación se evaluarán de conformidad con el artículo 18, y los aspectos incluidos en la parte II de conformidad con el artículo 22.

Artículo 22

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

1. Cada Estado miembro implicado evaluará, para su propio territorio, los aspectos de la modificación sustancial que están incluidos en la parte II del informe de evaluación y, a través del portal de la UE, presentará ese informe, incluida su conclusión, al promotor en un plazo de 38 días a partir de la fecha de validación.

2. En el plazo indicado en el apartado 1, y por motivos justificados, el Estado miembro implicado podrá solicitar al promotor información suplementaria sobre la modificación sustancial en lo relativo a su territorio.

3. Para obtener y examinar la información suplementaria del promotor mencionada en el apartado 2 de conformidad con los párrafos tercero y cuarto, el Estado miembro implicado podrá ampliar el plazo indicado en el apartado 1 en un máximo de 31 días.

El promotor enviará la información suplementaria solicitada en el plazo establecido por el Estado miembro implicado que no excederá de 12 días a partir de la recepción de la solicitud.

Una vez recibida la información suplementaria, el Estado miembro implicado completará su evaluación en un plazo de 19 días.

Si el promotor no facilita la información suplementaria solicitada en el plazo establecido por el Estado miembro implicado de conformidad con en el párrafo segundo, se considerará que ha desistido de la solicitud en ese Estado miembro.

Tanto la solicitud de información suplementaria como la información suplementaria se presentarán a través del portal de la UE.

Artículo 23

Decisión sobre la modificación sustancial de aspectos incluidos en las partes I y II del informe de evaluación

1. Cada Estado miembro implicado notificará al promotor, a través del portal de la UE, si la modificación sustancial se autoriza, si se autoriza con condiciones o si se deniega la autorización.

La notificación se efectuará mediante una decisión única, en un plazo de cinco días a partir de la fecha de comunicación del informe o a más tardar el último día del plazo de evaluación previsto en el artículo 22, según la que sea posterior.

La autorización de una modificación sustancial supeditada a condiciones se limita a condiciones que, por su naturaleza, no pueden cumplirse en el momento de esa autorización.

2. Si la conclusión del Estado miembro notificante es que la modificación sustancial de aspectos incluidos en la parte I del informe de evaluación es aceptable o aceptable supeditada al cumplimiento de determinadas condiciones, esa conclusión se considerará la conclusión del Estado miembro implicado.

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

a) cuando considere que la participación en el ensayo clínico supondría que los sujetos de ensayo recibieran un tratamiento inferior al de la práctica clínica habitual en el Estado miembro implicado;

b) incumplimiento del Derecho nacional a que se refiere el artículo 90;

c) observaciones sobre la seguridad del sujeto de ensayo y la fiabilidad y la solidez de los datos presentadas conforme al artículo 18, apartados 4 o 6.

Si el Estado miembro implicado esté en desacuerdo con la conclusión relativa a la modificación sustancial de aspectos incluidos en la parte I del informe de evaluación sobre la base del párrafo segundo, comunicará su desacuerdo a la Comisión, a todos los Estados miembros implicados y al promotor, a través del portal de la UE, con una justificación detallada.

3. Si la modificación sustancial de aspectos incluidos en la parte I del informe de evaluación es aceptable o aceptable supeditada al cumplimiento de determinadas condiciones, el Estado miembro implicado incluirá en la decisión su propia conclusión sobre la modificación sustancial de aspectos incluidos en la parte II del informe de evaluación.

4. Un Estado miembro implicado denegará la autorización de una modificación sustancial si está en desacuerdo con la conclusión del Estado miembro notificante por lo que se refiere a la modificación sustancial de aspectos incluidos en la parte I del informe de evaluación por cualquiera de los motivos contemplados en el apartado 2, párrafo segundo, o si considera, por motivos debidamente justificados, que no se cumplen los aspectos incluidos en la parte II del informe de evaluación, o cuando un comité ético haya emitido un dictamen negativo que, de conformidad con el Derecho del Estado miembro implicado en que esté establecido, sea válido en todo el territorio de ese Estado miembro. Ese Estado miembro implicado establecerá un procedimiento de recurso de dicha denegación.

5. Si la conclusión del Estado miembro notificante sobre la modificación sustancial de aspectos incluidos en la parte I del informe de evaluación es que la modificación sustancial no es aceptable, esa conclusión se considerará la conclusión del Estado miembro implicado.

6. Cuando el Estado miembro implicado no haya notificado al promotor su decisión en los plazos indicados en el apartado 1, se considerará que la conclusión sobre la modificación sustancial de aspectos incluidos en la parte I del informe de evaluación constituye la decisión del Estado miembro implicado sobre la solicitud de autorización de modificación sustancial.

Artículo 24

Personas que evalúan la solicitud de modificación sustancial

El artículo 9 se aplica a las evaluaciones efectuadas en virtud del presente 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 requeridas para la validación y evaluación a las que se hace referencia en el capítulo II y relativas a:

a) la realización del ensayo clínico, incluido su contexto científico y las disposiciones adoptadas;

b) el promotor, los investigadores, los posibles sujetos de ensayo clínico, los sujetos y centros de ensayo;

c) los medicamentos en investigación y, cuando sea necesario, los medicamentos auxiliares, en particular sus propiedades, etiquetado, fabricación y control;

d) las medidas para proteger a los sujetos de ensayo;

e) la justificación de que se trata efectivamente de un ensayo clínico de bajo nivel de intervención, cuando así lo haya declarado el promotor.

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

2. El expediente de solicitud de autorización de una modificación sustancial contendrá toda la documentación e información necesarias requeridas para la validación y evaluación a las que se hace referencia en el capítulo III:

a) una remisión al ensayo o los ensayos clínicos que se hayan modificado sustancialmente utilizando el número UE del ensayo contemplado en el artículo 81, apartado 1, párrafo tercero (en lo sucesivo, «el número UE del ensayo»);

b) una descripción clara de la modificación sustancial, en particular, de su naturaleza y de los motivos que la justifican;

c) una presentación de los datos e información complementaria en apoyo de la modificación sustancial, cuando sea necesario;

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 solidez de los datos obtenidos en el ensayo clínico.

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

3. La información no clínica que se presente en un expediente de solicitud se basará en datos derivados de estudios que se ajusten al Derecho de la Unión sobre los principios de buenas prácticas de laboratorio aplicables cuando se realizaron.

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 o, si se llevaron a cabo antes de la fecha indicada en el artículo 99, párrafo segundo, de conformidad con la Directiva 2001/20/CE.

5. Cuando los ensayos clínicos a que se refiere el apartado 4 se hayan realizado fuera de la Unión, deberán haberse llevado a cabo de acuerdo con 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 solidez de los datos obtenidos en el ensayo clínico.

6. Los datos de ensayos clínicos iniciados a partir de la fecha indicada en el artículo 99, párrafo segundo, solo se presentarán en un expediente de solicitud cuando dicho ensayo clínico, previamente a su inicio, se haya inscrito en un registro público que sea un registro primario, un registro asociado, o un suministrador de datos, de la plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud.

Los datos derivados de un ensayo clínico iniciado antes de la fecha indicada en el artículo 99, párrafo segundo, solo se presentarán en un expediente de solicitud cuando dicho ensayo clínico se haya inscrito en un registro público que sea un registro primario, un registro asociado, o un suministrador de datos, de la plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud, o sus resultados se hayan publicado en una publicación científica independiente y validada por la comunidad científica.

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 implicado 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 otorgan a la Comisión los poderes para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 85 en lo referente a la modificación de los anexos I y II para adaptarlos al progreso técnico o para tener en cuenta la evolución internacional de la normativa en que participen la Unión o los Estados miembros en el ámbito de los ensayos clínicos.

CAPÍTULO V

PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS DE ENSAYO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Artículo 28

Normas generales

1. Solo podrá llevarse a cabo un ensayo clínico cuando se cumplan todas las condiciones siguientes:

a) los beneficios para los sujetos de ensayo o para la salud pública esperados justifican los riesgos y los inconvenientes previsibles y se supervisa de forma constante el cumplimiento de esta condición;

b) los sujetos de ensayo o, si un sujeto no es capaz de dar su consentimiento informado, su representante legalmente designado han sido informados de conformidad con el artículo 29, apartados 2 a 6;

c) los sujetos de ensayo o, si un sujeto no es capaz de dar su consentimiento informado, su representante legalmente designado han dado su consentimiento informado de conformidad con el artículo 29, apartados 1, 7 y 8;

d) se respetan los derechos del sujeto de ensayo a su integridad física y mental, y a su intimidad, como también se protegen los datos que le conciernen de conformidad con la Directiva 95/46/CE;

e) el ensayo clínico ha sido diseñado para reducir al mínimo el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible para los sujetos de ensayo, y tanto el nivel de riesgo como el grado de incomodidad están específicamente definidos en el protocolo y bajo supervisión constante;

f) la atención médica que se dispensa a los sujetos de ensayo es responsabilidad de un médico debidamente cualificado o, cuando proceda, de un odontólogo cualificado;

g) se han facilitado al sujeto de ensayo o, si este no es capaz de dar su consentimiento informado, a su representante legalmente designado, los datos de contacto de una entidad que puede proporcionarle información adicional en caso de necesidad;

h) no se ha ejercido en los sujetos de ensayo influencia indebida alguna, inclusive de carácter económico, para que participen en el ensayo clínico.

2. Sin perjuicio de lo dispuesto en la Directiva 95/46/CE, el promotor podrá pedir al sujeto de ensayo, o, si este no es capaz de dar su consentimiento informado, a su representante legalmente designado, en el momento en que este, o su representante legalmente designado, dé su consentimiento informado para participar en el ensayo clínico, que otorgue su consentimiento para que sus datos se utilicen con fines exclusivamente científicos al margen del protocolo del ensayo clínico. El sujeto de ensayo, o su representante legalmente designado, podrá retirar en cualquier momento ese consentimiento.

La investigación científica que esté haciendo uso de los datos al margen del protocolo del ensayo clínico se efectuará de conformidad con el Derecho aplicable en materia de protección de datos.

3. El sujeto de ensayo puede abandonar el ensayo clínico en todo momento sin ninguna justificación, y sin sufrir por ello perjuicio alguno, retirando él mismo el consentimiento informado o, si no es capaz de dar su consentimiento informado, su representante legalmente designado. Sin perjuicio de lo dispuesto en la Directiva 95/46/CE, la retirada del consentimiento informado no afectará a las actividades que ya se hayan realizado y a la utilización de los datos obtenidos basándose en el consentimiento informado, antes de su retirada.

Artículo 29

Consentimiento informado

1. El consentimiento informado constará por escrito, estará fechado y firmado por la persona que realice la entrevista contemplada en el apartado 2, letra c), y por el sujeto de ensayo o, si no es capaz de dar su consentimiento informado, su representante legalmente designado tras haber sido debidamente informado de conformidad con el apartado 2. Si el sujeto de ensayo no puede escribir, podrá dar y registrar su consentimiento utilizando los medios alternativos adecuados en presencia de al menos un testigo imparcial. En ese caso, el testigo firmará y fechará el documento de consentimiento informado. El sujeto de ensayo o, si no es capaz de dar su consentimiento informado, su representante legalmente designado recibirá una copia del documento por el que otorga su consentimiento informado (o una copia de su registro). El consentimiento informado deberá estar documentado. Se concederá al sujeto, o a su representante legalmente designado, un plazo de tiempo adecuado para que reflexione acerca de su decisión de participar en el ensayo clínico.

2. La información que se dé al sujeto de ensayo o, si no es capaz de dar su consentimiento informado, a su representante legalmente designado con el fin de obtener su consentimiento informado:

a) permitirá al sujeto de ensayo o a su representante legalmente designado entender:

   i) la naturaleza y los objetivos, beneficios, implicaciones, riesgos e inconvenientes del ensayo clínico,

   ii) los derechos y garantías del sujeto de ensayo en lo que respecta a su protección, en particular su derecho a negarse a participar y el derecho a abandonar el ensayo clínico en cualquier momento sin sufrir por ello perjuicio alguno y sin tener que proporcionar ninguna justificación,

   iii) las condiciones en las que se llevará a cabo el ensayo clínico, incluida la duración prevista de la participación de los sujetos de ensayo en el mismo, y

   iv) las posibles alternativas de tratamiento, incluidas las medidas de seguimiento si el sujeto de ensayo interrumpe su participación en el ensayo clínico;

b) será completa, sucinta, clara, pertinente y comprensible para una persona lega;

c) se facilitará en una entrevista previa con un miembro del equipo de investigación debidamente cualificado con arreglo al Derecho del Estado miembro implicado;

d) incluirá información sobre el mecanismo aplicable de indemnización por daños y perjuicios, contemplado en el artículo 76, apartado 1, y

e) incluirá el número UE del ensayo, así como información sobre la disponibilidad de los resultados del ensayo de conformidad con el apartado 6.

3. La información a que se hace referencia en el apartado 2 se preparará por escrito y estará a disposición del sujeto de ensayo o, si no es capaz de dar su consentimiento informado, de su representante legalmente designado.

4. En la entrevista contemplada en el apartado 2, letra c), se prestará especial atención a las necesidades de información de los colectivos de pacientes específicos y de cada sujeto de ensayo a título individual, así como a los métodos utilizados para proporcionar dicha información.

5. En la entrevista contemplada en el apartado 2, letra c), se comprobará que el sujeto de ensayo haya entendido la información.

6. Se informará al sujeto de ensayo de que, de conformidad con el artículo 37, apartado 4, estarán disponibles en la base de datos de la UE, contemplada en el artículo 81, el resumen de los resultados del ensayo clínico y un resumen redactado en un lenguaje comprensible para una persona lega, con independencia del resultado del ensayo y, en la medida de lo posible, cuándo dichos resúmenes van a estar disponibles.

7. El presente Reglamento se entenderá sin perjuicio de que el Derecho nacional disponga que el documento de consentimiento informado debe portar la firma tanto de la persona incapaz como del representante legalmente designado.

8. El presente Reglamento se entenderá sin perjuicio de que el Derecho nacional, además de exigir el consentimiento informado otorgado por el representante legalmente designado, disponga que un menor capaz de formarse una opinión y de evaluar la información que se le facilita debe asimismo prestar su consentimiento para participar en un ensayo clínico.

Artículo 30

Consentimiento informado en ensayos clínicos por grupos

1. Cuando un ensayo clínico vaya a llevarse a cabo exclusivamente en un Estado miembro, dicho Estado miembro, sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 35, y no obstante lo dispuesto en el artículo 28, apartado 1, letras b), c) y g), en el artículo 29, apartado 1, en el artículo 29, apartado 2, letra c), en el artículo 29, apartados 3, 4 y 5, en el artículo 31, apartado 1, letras a), b) y c), y en el artículo 32, apartado 1, letras a), b) y c), podrá permitir que el investigador obtenga el consentimiento informado por los medios simplificados que se indican en el apartado 2 del presente artículo, siempre y cuando se cumplan todas las condiciones establecidas en el apartado 3 del presente artículo.

2. Cuando los ensayos clínicos cumplan las condiciones que figuran en el apartado 3, se considerará que se ha obtenido el consentimiento informado si:

a) la información requerida de conformidad con el artículo 29, apartado 2, letras a), b), d) y e), se facilita con arreglo a lo dispuesto en el protocolo de forma previa a la inclusión del sujeto en el ensayo, y esta información precisa con claridad, en particular, que el sujeto puede negarse a participar en el ensayo o abandonarlo en todo momento sin sufrir por ello perjuicio alguno, y

b) el sujeto de ensayo potencial, tras haber sido informado, no tiene inconveniente en participar en el ensayo clínico.

3. El consentimiento informado podrá obtenerse por los medios simplificados que figuran en el apartado 2 cuando se cumplan todas las siguientes condiciones:

a) los medios simplificados para obtener el consentimiento informado no contravienen el Derecho del Estado miembro implicado;

b) la metodología del ensayo clínico requiere que asigne a grupos de sujetos de ensayo, en lugar de a sujetos individuales, a la recepción de diferentes medicamentos en investigación en un ensayo clínico;

c) se trata de un ensayo clínico de bajo nivel de intervención y los medicamentos en investigación se utilizan de conformidad con las condiciones de la autorización de comercialización;

d) no se realizan intervenciones distintas a las del tratamiento estándar de los sujetos de ensayo afectados;

e) en el protocolo se justifica la obtención del consentimiento informado por medios simplificados y se describe el alcance de la información que se proporcionará a los sujetos de ensayo, así como los medios por los que se proporcionará esa información.

4. El investigador documentará todos los casos de negativa a participar en el ensayo clínico y abandono del ensayo y garantizará que para el ensayo clínico no se recaban datos de los sujetos que se han negado a participar o que lo han abandonado.

Artículo 31

Ensayos clínicos con sujetos incapaces

1. Solo podrá realizarse un ensayo clínico con un sujeto incapaz 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 condiciones:

a) se ha obtenido de su representante legalmente designado el consentimiento informado;

b) el sujeto incapaz ha recibido la información a que se refiere el artículo 29, apartado 2, de una forma adaptada a su capacidad para entenderla;

c) el investigador respeta el deseo explícito de un sujeto incapaz, pero que puede formarse una opinión y evaluar la información a que se refiere el artículo 29, apartado 2, de negarse a participar en el ensayo clínico o de retirarse en cualquier momento;

d) no se ofrece ningún incentivo o estímulo económico al sujeto ni a su representante legalmente designado, salvo una compensación por los gastos y la pérdida de ingresos directamente relacionados con la participación en el ensayo clínico;

e) el ensayo clínico es esencial por lo que respecta a los sujetos incapaces y no pueden obtenerse datos de validez comparable en ensayos clínicos con personas capaces de dar su consentimiento informado, o por otros métodos de investigación;

f) el ensayo clínico está directamente relacionado con un problema de salud del sujeto;

g) hay una base científica para esperar que su participación en el ensayo clínico genere:

   i) un beneficio directo para el sujeto incapaz superior a los riesgos y cargas que le suponga, o

   ii) algún beneficio para la población representada por los sujetos incapaces afectados, cuando el ensayo clínico esté directamente relacionado con una enfermedad debilitante o que ponga en peligro la vida del sujeto y dicho ensayo entrañe solo un riesgo y una carga mínimos para el sujeto incapaz afectado en comparación con el tratamiento estándar de la enfermedad que padece.

2. El apartado 1, letra g), inciso ii), se entenderá sin perjuicio de normativas nacionales más estrictas que prohíban la realización de ensayos clínicos con sujetos incapaces cuando no haya motivos científicos por los que quepa esperar que su participación en el ensayo clínico vaya a generar beneficios directos para el sujeto superiores a los riesgos y cargas que le suponga.

3. El sujeto de ensayo participará, en la medida de lo posible, en el procedimiento de consentimiento informado.

Artículo 32

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 legalmente designado el consentimiento informado;

b) el menor ha recibido la información a que se refiere el artículo 29, apartado 2, de modo adaptado a su edad y madurez mental, proporcionada por investigadores o miembros del equipo de investigación con formación o experiencia en el trato con menores;

c) el investigador respeta el deseo explícito de un menor, capaz de formarse una opinión y evaluar la información a que se refiere el artículo 29, apartado 2, de negarse a participar en el ensayo clínico o de retirarse en cualquier momento;

d) no se ofrece ningún incentivo o estímulo económico al sujeto de ensayo ni a su representante legalmente designado, salvo una compensación por los gastos y la pérdida de ingresos directamente relacionados con la participación en el ensayo clínico;

e) el propósito del ensayo clínico es investigar tratamientos para un problema de salud que solo padecen menores o el ensayo clínico es esencial para validar, por lo que respecta a los menores, datos obtenidos en ensayos clínicos con personas capaces de dar su consentimiento informado, o por otros métodos de investigación;

f) el ensayo clínico está directamente relacionado con un problema de salud del menor o es de tal naturaleza que solo puede efectuarse con menores;

g) hay motivos científicos por los que cabe esperar que su participación en el ensayo clínico genere:

i) un beneficio directo para el menor afectado superior a los riesgos y cargas que supone, o

ii) algún beneficio para la población representada por el menor afectado y dicho ensayo clínico entrañe solo un riesgo y una carga mínimos para el menor afectado en comparación con el tratamiento estándar del problema de salud que padece.

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

3. Si, durante el ensayo clínico, el menor alcanza la edad legal para prestar su consentimiento informado con arreglo a lo definido en el Derecho del Estado miembro en cuestión, se obtendrá su consentimiento informado expreso antes de que dicho sujeto de ensayo pueda continuar participando en el ensayo clínico.

Artículo 33

Ensayos clínicos con mujeres embarazadas o en período de lactancia

Solo podrá realizarse un ensayo clínico con mujeres embarazadas o en período de lactancia si, además de las condiciones establecidas en el artículo 28, se cumplen todas las siguientes:

a) el ensayo clínico tiene el potencial de generar un beneficio directo para la mujer embarazada o en período de lactancia afectada, o para su embrión, feto o niño tras el nacimiento, superiores a los riesgos y cargas que supone, o

b) si dicho ensayo clínico no genera un beneficio directo para la mujer embarazada o en período de lactancia afectada, ni para su embrión, feto o niño tras el nacimiento, el ensayo puede realizarse solo si:

i) no puede realizarse un ensayo clínico de eficacia comparable con mujeres que no estén embarazadas o en período de lactancia;

ii) el ensayo clínico contribuye a la consecución de resultados potencialmente beneficiosos para las mujeres embarazadas o en período de lactancia, para otras mujeres en relación con la reproducción o para otros embriones, fetos o niños, y

iii) el ensayo clínico presenta un riesgo mínimo y supone una carga mínima para la mujer embarazada o en período de lactancia afectada, y para su embrión, feto o niño tras el nacimiento;

c) cuando se realice una investigación con mujeres en período de lactancia se pone especial cuidado en evitar cualquier repercusión negativa en la salud del niño, y

d) no se ofrece ningún incentivo o estímulo económico al sujeto de ensayo, salvo una compensación por los gastos y la pérdida de ingresos directamente relacionados con la participación en el ensayo clínico.

Artículo 34

Disposiciones nacionales suplementarias

Los Estados miembros podrán mantener disposiciones suplementarias en relación con las personas que estén prestando el servicio militar obligatorio, personas privadas de libertad, personas que, a raíz de una decisión judicial, no puedan participar en ensayos clínicos, o personas que residan en centros asistenciales.

Artículo 35

Ensayos clínicos en situaciones de urgencia

1. No obstante lo dispuesto en el artículo 28, apartado 1, letras b) y c), en el artículo 31, apartado 1, letras a) y b), y en el artículo 32, apartado 1, letras a) y b), podrá recabarse el consentimiento informado para participar en un ensayo clínico, y se podrá proporcionar información sobre el ensayo clínico, tras la decisión de incluir al sujeto en el ensayo clínico, siempre y cuando esta decisión se haya tomado en el momento de la primera intervención en el sujeto de ensayo con arreglo al protocolo de ese ensayo clínico, cuando se cumplan todas las condiciones siguientes:

a) por la urgencia de la situación, causada por una afección súbita grave o que pone en peligro la vida, el sujeto de ensayo no es capaz de otorgar previamente el consentimiento informado ni de recibir información previa sobre el ensayo clínico;

b) hay una base científica para esperar que la participación del sujeto en el ensayo clínico tiene el potencial de generar un beneficio directo clínicamente relevante para el sujeto que se traduzca en una mejora apreciable relacionada con la salud que alivie el sufrimiento o mejore la salud del sujeto de ensayo o el diagnóstico de su enfermedad;

c) no es posible proporcionar toda la información previa al representante legalmente designado y obtener previamente su consentimiento informado en el margen de tiempo necesario para aplicar el tratamiento;

d) el investigador certifica que no le consta que el sujeto de ensayo haya formulado previamente objeciones a participar en el ensayo clínico;

e) el ensayo clínico está directamente relacionado con una enfermedad del sujeto de ensayo a raíz de la cual no es posible, en el margen de tiempo necesario para aplicar el tratamiento, obtener previamente el consentimiento informado del sujeto o de su representante legalmente designado y darle información previa, y el ensayo clínico es de tal naturaleza que solo puede efectuarse en situaciones de urgencia;

f) el ensayo clínico presenta un riesgo mínimo para el sujeto de ensayo y le impone una carga mínima en comparación con el tratamiento estándar de la enfermedad del sujeto.

2. Tras una intervención conforme a lo dispuesto en el apartado 1, se solicitará el consentimiento informado para que el sujeto continúe participando en el ensayo clínico con arreglo al artículo 29, y la información sobre el ensayo clínico se proporcionará, con arreglo a los siguientes requisitos:

a) en el caso de los sujetos incapaces y de los menores, el investigador solicitará el consentimiento informado al representante legalmente designado sin demoras indebidas, y se proporcionará cuanto antes al sujeto y a su representante legalmente designado la información a que se refiere el artículo 29, apartado 2;

b) en el caso de otros sujetos de ensayo, el investigador solicitará sin demoras indebidas el consentimiento informado al sujeto de ensayo o a su representante legalmente designado, según lo que sea más rápido, y se proporcionará cuanto antes al sujeto de ensayo o a su representante legalmente designado, según lo que sea más rápido, la información a que se refiere el artículo 29, apartado 2.

A efectos de la letra b), cuando el consentimiento informado se haya obtenido del representante legalmente designado, el consentimiento informado para continuar participando en el ensayo clínico se recabará del sujeto en cuanto sea capaz de darlo.

3. Si el sujeto de ensayo o, en su caso, su representante legalmente designado no otorgan su consentimiento, serán informados de su derecho a objetar al uso de los datos obtenidos del ensayo clínico.

CAPÍTULO VI

INICIO, FINALIZACIÓN, PARALIZACIÓN TEMPORAL Y FINALIZACIÓN ANTICIPADA DE UN ENSAYO CLÍNICO

Artículo 36

Notificación del inicio del ensayo clínico y del final de la selección de sujetos de ensayo

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

Esa notificación se efectuará en un plazo de 15 días a partir del inicio del ensayo clínico en relación con ese Estado miembro.

2. El promotor, a través del portal de la UE, notificará a cada Estado miembro implicado la primera visita del primer sujeto de ensayo en relación con ese Estado miembro.

Esta notificación se efectuará en un plazo de 15 días a partir de la primera visita del primer sujeto de ensayo en relación con ese Estado miembro.

3. El promotor, a través del portal de la UE, notificará a cada Estado miembro implicado el final de la selección de sujetos para un ensayo clínico en ese Estado miembro.

Esta notificación se efectuará en un plazo de 15 días a partir del final de la selección de sujetos. Si se reanuda la selección, se aplicará el apartado 1.

Artículo 37

Finalización, paralización temporal y finalización anticipada de un ensayo clínico y presentación de resultados

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

Esa notificación se efectuará en un plazo de 15 días a partir de la finalización del ensayo clínico en relación con ese Estado miembro.

2. El promotor, a través del portal de la UE, notificará a cada Estado miembro implicado la finalización de un ensayo clínico en todos los Estados miembros implicados.

Esta notificación se efectuará en un plazo de 15 días a partir de la finalización del ensayo clínico en el último Estado miembro implicado.

3. El promotor, a través del portal de la UE, notificará a cada Estado miembro implicado la finalización de un ensayo clínico en todos los Estados miembros implicados y en todos los terceros países en que se haya realizado el ensayo clínico.

Esa notificación se efectuará en un plazo de 15 días a partir de la finalización del ensayo clínico en el último de los Estados miembros implicados y los terceros países en que se haya realizado el ensayo clínico.

4. Independientemente del resultado del ensayo clínico, en el plazo de un año a partir de la finalización de un ensayo clínico en todos los Estados miembros implicados, el promotor enviará a la base de datos de la UE un resumen de los resultados del ensayo clínico. El contenido de ese resumen se establece en el anexo IV.

Este se acompañará de un resumen redactado en un lenguaje comprensible para una persona lega. El contenido de ese resumen se establece en el anexo V.

Cuando, por motivos científicos indicados en el protocolo, 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 justificación.

Además del resumen de resultados, cuando el ensayo estuviese destinado a ser utilizado para obtener una autorización de comercialización para el medicamento en investigación, el solicitante de la autorización enviará a la base de datos de la UE el informe del estudio clínico en un plazo de 30 días a partir de la fecha en que se haya concedido la autorización de comercialización, haya finalizado el procedimiento de concesión de la solicitud de autorización de comercialización, o el solicitante de la autorización haya retirado la solicitud.

La Comisión publicará directrices para el formato y la puesta en común de datos primarios para aquellos casos en que el promotor decida voluntariamente compartir esos datos.

5. En caso de paralización temporal del ensayo clínico en todos los Estados miembros implicados por motivos que no afecten a la relación beneficio-riesgo, el promotor notificará a cada Estado miembro implicado a través del portal de la UE.

Esa notificación se efectuará en un plazo de 15 días a partir de la fecha de paralización temporal del ensayo clínico en todos los Estados miembros implicados e incluirá los motivos de dicha acción.

6. Cuando se reanude un ensayo clínico paralizado temporalmente con arreglo al apartado 5, el promotor lo notificará a cada Estado miembro implicado a través del portal de la UE.

Esa notificación se efectuará en un plazo de 15 días a partir de la reanudación del ensayo clínico paralizado temporalmente en todos los Estados miembros implicados.

7. Si un ensayo clínico paralizado temporalmente no se reanuda en un plazo de dos años, la fecha en que venza ese plazo o, si es anterior, la fecha en que el promotor decida no reanudarlo se considerará la fecha de finalización del ensayo clínico. En caso de finalización anticipada del ensayo clínico, la fecha de la finalización anticipada se considerará la fecha de finalización del ensayo clínico.

En caso de finalización anticipada del ensayo clínico por motivos que no afecten a la relación beneficio-riesgo, el promotor notificará a cada Estado miembro implicado a través del portal de la UE los motivos de dicha acción y, cuando proceda, las medidas de seguimiento de los sujetos de ensayo.

8. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 4, en caso de que el protocolo del ensayo clínico prevea una fecha de análisis de datos intermedios, anterior a la finalización del ensayo clínico, cuando 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 la fecha de análisis de datos intermedios.

Artículo 38

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

1. A efectos del presente Reglamento, la paralización temporal o la finalización anticipada de un ensayo clínico por haberse modificado la relación beneficio-riesgo se notificará a los Estados miembros implicados a través del portal de la UE.

Esta notificación se efectuará sin demoras indebidas y en el plazo de 15 días a partir de la fecha de paralización temporal o finalización anticipada. Indicará los motivos de dicha acción y especificará las medidas de seguimiento.

2. La reanudación del ensayo clínico tras la paralización temporal a que se refiere el apartado 1 se considerará una modificación sustancial y se someterá al procedimiento de autorización establecido en el capítulo III.

Artículo 39

Actualización de los contenidos del resumen de resultados y del resumen comprensible para una persona lega

Se otorgan a la Comisión los poderes para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 89 en lo referente a la modificación de los anexos IV y V con objeto de adaptarlos al progreso técnico o para tener en cuenta la evolución internacional de la normativa en que participen la Unión o los Estados miembros en el ámbito de los ensayos clínicos.

CAPÍTULO VII

NOTIFICACIONES DE SEGURIDAD EN EL MARCO DE UN ENSAYO CLÍNICO

Artículo 40

Base de datos electrónica de notificaciones de seguridad

1. 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 42 y 43. Esa base de datos será un módulo de la base de datos mencionada en el artículo 24 del Reglamento (CE) nº 726/2004 (la base de datos «Eudravigilance»).

2. La Agencia, en colaboración con los Estados miembros, desarrollará un formulario web estructurado estándar para la notificación por parte de los promotores a la base de datos mencionada en el apartado 1 de las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas.

Artículo 41

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

1. El investigador registrará y documentará los acontecimientos adversos o los resultados de laboratorio anómalos que el protocolo considere cruciales para la evaluación de seguridad y los notificará al promotor, con arreglo a los requisitos de notificación y dentro de los plazos especificados en el protocolo.

2. A menos que en el protocolo se disponga de otro modo, el investigador registrará y documentará todos los acontecimientos adversos. El investigador notificará al promotor todos los acontecimientos adversos graves que se presenten en los sujetos de ensayo tratados por él en el marco del ensayo clínico.

El investigador comunicará al promotor los acontecimientos adversos graves sin demoras indebidas y en un plazo de veinticuatro horas a partir del momento en que tenga conocimiento de dichos acontecimientos, salvo que, para determinados acontecimientos adversos graves, el protocolo disponga que no se requiere una notificación inmediata. El investigador, cuando proceda, enviará al promotor un informe de seguimiento para permitirle evaluar si el acontecimiento adverso grave tiene repercusiones en la relación beneficio-riesgo del ensayo clínico.

3. El promotor llevará un registro detallado de todos los acontecimientos adversos que el investigador le notifique.

4. Si el investigador tiene conocimiento de un acontecimiento adverso grave que guarde una supuesta relación causal con el medicamento en investigación que se haya producido tras la finalización del ensayo clínico en un sujeto tratado por él, notificará al promotor sin demora indebida dicho acontecimiento adverso grave.

Artículo 42

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

1. El promotor de un ensayo clínico realizado en al menos un Estado miembro comunicará por vía electrónica y sin demora a la base de datos mencionada en el artículo 40, apartado 1, toda la información pertinente sobre las siguientes sospechas de reacción adversa grave e inesperada:

a) todas las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas a medicamentos en investigación que se produzcan en ese ensayo clínico, con independencia de que se hayan producido en un centro de ensayo clínico en la Unión, o en un tercer país;

b) todas las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas relacionadas con la misma sustancia activa, con independencia de su forma farmacéutica y dosis o indicación investigadas, en medicamentos en investigación que se usen en el ensayo clínico, que se produzcan en un ensayo clínico efectuado exclusivamente en un tercer país, si el ensayo se promueve:

   i) por ese mismo promotor, o

   ii) por otro promotor que o bien forma parte de la misma empresa matriz que el promotor del ensayo clínico, o que desarrolla un medicamento conjuntamente, sobre la base de un acuerdo formal, con el promotor del ensayo clínico. A tal efecto, el suministro del medicamento en investigación o de información en materia de seguridad a un posible futuro titular de autorización de comercialización no se considerará un desarrollo conjunto, y

c) todas las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas a los medicamentos en investigación que se produzcan en cualesquiera de los sujetos del ensayo clínico, que el promotor haya advertido o se hayan puesto en su conocimiento tras la finalización del ensayo clínico.

2. El plazo de notificación de las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas por el promotor a la Agencia dependerá de la gravedad de la reacción y se determinará como sigue:

a) en caso de sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas mortales o que pongan en peligro la vida, lo antes posible y, en cualquier caso, en el plazo de siete días después de que el promotor haya tenido conocimiento de la reacción;

b) en caso de sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas no mortales o que no pongan en peligro la vida, a más tardar 15 días después de que el promotor haya tenido conocimiento de la reacción;

c) en caso de sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas mortales o que pongan en peligro la vida que en un principio no hayan sido consideradas tales, lo antes posible y, en cualquier caso, a más tardar siete días después de que el promotor haya tenido conocimiento de que la reacción es mortal o pone en peligro la vida.

Cuando sea preciso para garantizar la notificación rápida, el promotor podrá realizar, de conformidad con la sección 2.4 del anexo III, una notificación inicial incompleta, seguida de una completa.

3. Cuando un promotor, por falta de recursos, no pueda efectuar una notificación a la base de datos mencionada en el artículo 40, apartado 1, y tenga el consentimiento del Estado miembro implicado, podrá notificar la sospecha de reacción adversa grave e inesperada al Estado miembro en que se produjo. Dicho Estado miembro la notificará de conformidad con el apartado 1 del presente artículo.

Artículo 43

Notificación anual del promotor a la Agencia

1. El promotor presentará anualmente a la Agencia, a través de la base de datos mencionada en el artículo 40, apartado 1, una notificación de seguridad para cada medicamento en investigación que no sea placebo utilizado en un ensayo clínico del que sea promotor.

2. En caso de un ensayo clínico que implique el uso de más de un medicamento en investigación, el promotor podrá presentar, si el protocolo así lo dispone, una única notificación de seguridad sobre todos los medicamentos en investigación utilizados en el ensayo clínico.

3. La notificación anual mencionada en el apartado 1 solo contendrá datos agregados y anonimizados.

4. 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 44

Evaluación por los Estados miembros

1. La Agencia remitirá a los Estados miembros implicados, por vía electrónica, la información que se le haya notificado de conformidad con los artículos 42 y 43.

2. Los Estados miembros cooperarán en la evaluación de la información notificada de conformidad con los artículos 42 y 43. La Comisión, mediante actos de ejecución, podrá establecer y modificar las normas que regulen dicha cooperación. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen contemplado en el artículo 88, apartado 2.

3. El comité ético responsable intervendrá en la evaluación de la información a que se refieren los apartados 1 y 2 cuando así lo disponga el Derecho del Estado miembro implicado.

Artículo 45

Aspectos técnicos

En el anexo III figuran los aspectos técnicos de las notificaciones de seguridad según los artículos 41 a 44. Cuando sea necesario para mejorar el nivel de protección de los sujetos de ensayo, la Comisión estará facultada para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 89 en lo referente a la modificación del anexo III con los siguientes objetivos:

a) mejorar la información sobre la seguridad de los medicamentos;

b) adaptar los requisitos al progreso técnico;

c) tener en cuenta el desarrollo de la normativa internacional en el ámbito de los requisitos de seguridad en ensayos clínicos, avalados por organismos en los que participen la Unión o los Estados miembros.

Artículo 46

Notificación relativa a medicamentos auxiliares

Las notificaciones de seguridad sobre medicamentos auxiliares se regirán por el capítulo 3 del título IX de la Directiva 2001/83/CE.

CAPÍTULO VIII

REALIZACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO, SUPERVISIÓN POR EL PROMOTOR, FORMACIÓN Y EXPERIENCIA, MEDICAMENTOS AUXILIARES

Artículo 47

Cumplimiento del protocolo y de la buena práctica clínica

El promotor de un ensayo clínico y el investigador garantizarán que el ensayo clínico se lleva a cabo de conformidad con el protocolo y con los principios de la buena práctica clínica.

Sin perjuicio de otras disposiciones del Derecho de la Unión o las directrices de la Comisión, el promotor y el investigador, al elaborar el protocolo y aplicar el presente Reglamento y el protocolo, tendrán asimismo debidamente en cuenta las normas de calidad y las directrices de la ICH sobre buena práctica clínica.

La Comisión hará accesible públicamente estas directrices detalladas de la ICH sobre buena práctica clínica.

Artículo 48

Monitorización

A fin de verificar que se protegen los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de ensayo, que los datos notificados son fiables y sólidos, y que el ensayo clínico se realiza en cumplimiento de los requisitos que establece el presente Reglamento, el promotor efectuará una monitorización adecuada de la realización de un ensayo clínico. El promotor determinará el alcance y la naturaleza de la monitorización basándose en una evaluación que tenga en cuenta todas las características del ensayo clínico, incluidas las siguientes:

a) si se trata de un ensayo clínico de bajo nivel de intervención;

b) su objetivo y metodología, y

c) en qué medida la intervención se desvía de la práctica clínica habitual.

Artículo 49

Idoneidad de las personas que realizan el ensayo clínico

El investigador será un médico según lo definido en el Derecho nacional, o un profesional que el Estado miembro implicado considere cualificado para ser investigador por reunir los conocimientos científicos y experiencia necesarios 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 desempeñar sus tareas.

Artículo 50

Idoneidad de los centros de ensayo clínicos

Las instalaciones en las que vaya a realizarse el ensayo clínico serán adecuadas para la realización del mismo de conformidad con los requisitos del presente Reglamento.

Artículo 51

Trazabilidad, almacenamiento, devolución y destrucción de medicamentos en investigación

1. Todos los medicamentos en investigación deberán poderse trazar. Se almacenarán, devolverán o destruirán de modo apropiado y proporcionado para garantizar la seguridad del sujeto de ensayo y la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en el ensayo clínico, teniendo en cuenta, en particular, si el medicamento en investigación es un medicamento en investigación autorizado, y si se trata de un ensayo clínico de bajo nivel de intervención.

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

2. En el expediente de solicitud figurará la información pertinente relativa a la trazabilidad, el almacenamiento, la devolución y la destrucción de medicamentos a que hace referencia el apartado 1.

Artículo 52

Notificación de incumplimientos graves

1. El promotor de un ensayo clínico notificará a los Estados miembros implicados un incumplimiento grave del presente Reglamento o de la versión del protocolo aplicable en el momento del incumplimiento, a través del portal de la UE, sin demoras indebidas y a más tardar en el plazo de siete días a partir de la fecha en que haya tenido conocimiento del incumplimiento.

2. A efectos del presente artículo, un «incumplimiento grave» es la que puede comprometer significativamente la seguridad y los derechos de los sujetos de ensayo o la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en el ensayo clínico.

Artículo 53

Otras obligaciones de notificación importantes para la seguridad del sujeto

1. El promotor notificará a los Estados miembros implicados, a través del portal de la UE, todos los acontecimientos inesperados que afecten a la relación beneficio-riesgo del ensayo clínico, pero que no constituyan sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas contempladas en el artículo 42. Esta notificación se efectuará sin demoras indebidas y a más tardar en el plazo de 15 días a partir de la fecha en la que el promotor haya tenido conocimiento de este acontecimiento.

2. El promotor presentará a los Estados miembros implicados, a través del portal de la UE, todos los informes de inspección de las autoridades de terceros países relativos al ensayo clínico. A solicitud de un Estado miembro implicado, el promotor presentará una traducción del informe o de su resumen en la lengua oficial de la Unión indicada en la solicitud.

Artículo 54

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 a los Estados miembros implicados, a través del portal de la UE, el acontecimiento y las medidas adoptadas.

Esa notificación se efectuará sin demoras indebidas y a más tardar en el plazo de siete días a partir de la fecha en que se hayan tomado las medidas.

3. El presente artículo se entenderá sin perjuicio de lo dispuesto en los capítulos III y VII.

Artículo 55

Manual del investigador

1. El promotor proporcionará al investigador un manual del investigador.

2. El manual del investigador se actualizará cada vez que se disponga de información nueva y pertinente sobre seguridad, y será revisado por el promotor al menos una vez al año.

Artículo 56

Registro, procesamiento, tratamiento y almacenamiento de la información

1. El promotor o, según proceda, el investigador registrará, procesará, tratará y conservará toda la información del ensayo clínico de modo que esta se pueda 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 el Derecho aplicable en materia de 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 a través de una red.

Artículo 57

Archivo maestro del ensayo clínico

El promotor y el investigador llevarán un archivo maestro del ensayo clínico. El contenido del archivo maestro del ensayo clínico contendrá en todo momento los documentos esenciales relacionados con dicho ensayo clínico que permitan verificar la realización de un ensayo clínico y la calidad de los datos obtenidos teniendo en cuenta todas las características de dicho ensayo, y en particular si se trata de un ensayo clínico de bajo nivel de intervención. Dicho archivo estará fácilmente disponible para los Estados miembros, que podrán acceder a él directamente cuando lo soliciten.

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

Artículo 58

Conservación del archivo maestro del ensayo clínico

Salvo que otros actos de Derecho de la Unión requieran una conservación más prolongada, el promotor y el investigador conservarán el contenido del archivo maestro durante al menos 25 años a partir de la finalización del ensayo clínico. Sin embargo, las historias clínicas de los sujetos se archivarán de conformidad con el Derecho nacional.

El contenido del archivo maestro se conservará de tal forma que pueda ponerse fácilmente a disposición de las autoridades competentes y que estas puedan acceder a él 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 a lo largo del plazo indicado en el párrafo primero.

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

Artículo 59

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.

3. Los Estados miembros garantizarán que los medicamentos auxiliares no autorizados puedan entrar en su territorio para ser utilizados en un ensayo clínico, de conformidad con el apartado 2.

CAPÍTULO IX

FABRICACIÓN E IMPORTACIÓN DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN Y MEDICAMENTOS AUXILIARES

Artículo 60

Ámbito de aplicación del presente capítulo

El presente capítulo se aplicará a la fabricación e importación de medicamentos en investigación y de medicamentos auxiliares.

Artículo 61

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 y suficientes que cumplan los requisitos establecidos en el presente Reglamento;

b) disponer de los servicios permanentes y continuos de al menos una persona cualificada que cumpla las condiciones de cualificación del artículo 49, apartados 2 y 3, de la Directiva 2001/83/CE («persona cualificada»).

3. El solicitante de la autorización especificará en la solicitud de autorización los tipos y las formas farmacéuticas 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 vayan a fabricarse los medicamentos en investigación o el lugar de la Unión en que se importarán, y dará información detallada sobre la persona cualificada.

4. A la autorización a que se refiere el apartado 1 se aplicarán, *mutatis mutandis,* los artículos 42 a 45, y el artículo 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 o el reacondicionamiento, cuando se lleven a cabo en hospitales, centros de salud o clínicas por farmacéuticos u otras personas legalmente autorizadas para ello en el Estado miembro implicado, y los medicamentos en investigación vayan a utilizarse exclusivamente en hospitales, centros de salud o clínicas que participen en el mismo ensayo clínico en el mismo Estado miembro;

b) la preparación de radiofármacos utilizados como medicamentos en investigación para el diagnóstico cuando este proceso se lleve a cabo en hospitales, centros de salud o clínicas por farmacéuticos u otras personas legalmente autorizadas para ello en el Estado miembro implicado, y los medicamentos en investigación vayan a utilizarse exclusivamente en hospitales, centros de salud o clínicas que participen en el mismo ensayo clínico en el mismo Estado miembro;

c) la preparación de los medicamentos contemplados en el artículo 3, apartados 1 y 2, de la Directiva 2001/83/CE para su uso como medicamentos en investigación, cuando este proceso se lleve a cabo en hospitales, centros de salud o clínicas autorizados legalmente en el Estado miembro implicado para llevar a cabo dicho proceso y los medicamentos en investigación vayan a utilizarse exclusivamente en hospitales, centros de salud o clínicas que participen en el mismo ensayo clínico en el mismo Estado miembro.

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 solidez de los datos obtenidos en el ensayo clínico, y someterán los procesos a inspecciones periódicas.

Artículo 62

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 los requisitos establecidos en el artículo 63, y certificará tal cumplimiento.

2. El promotor facilitará la certificación mencionada en el apartado 1 cuando lo solicite el Estado miembro implicado.

Artículo 63

Fabricación e importación

1. Los medicamentos en investigación se fabricarán mediante prácticas de fabricación que garanticen su calidad con el fin de proteger la seguridad de los sujetos de ensayo y la fiabilidad y solidez de los datos clínicos obtenidos en el ensayo clínico («las prácticas correctas de fabricación»). La Comisión adoptará actos delegados con arreglo al artículo 89 en lo referente a los principios y directrices de las normas de correcta fabricación y las disposiciones concretas en materia de inspección que garanticen la calidad de los medicamentos en investigación, teniendo en cuenta la seguridad de los sujetos de ensayo y la fiabilidad y solidez de los datos, el progreso técnico y la evolución global de la normativa en que participen la Unión o los Estados miembros.

Además, la Comisión adoptará y publicará asimismo directrices detalladas acordes con dichos principios de normas de correcta fabricación y las revisará cuando sea necesario para tener en cuenta los progresos técnicos y científicos.

2. El apartado 1 no se aplicará a los procesos a que hace referencia el artículo 61, apartado 5.

3. Los medicamentos en investigación importados en la Unión se fabricarán aplicando normas de calidad al menos equivalentes a las establecidas de conformidad con el apartado 1.

4. Los Estados miembros garantizarán mediante inspecciones el cumplimiento de los requisitos establecidos en el presente artículo.

Artículo 64

Modificación de medicamentos en investigación autorizados

Los artículos 61, 62 y 63 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 65

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 de conformidad con las normas de correcta fabricación a que se refiere el artículo 63, apartado 1, o, como mínimo, con normas equivalentes para garantizar su adecuada calidad.

CAPÍTULO X

ETIQUETADO

Artículo 66

Medicamentos en investigación o auxiliares no autorizados

1. En el embalaje externo y en el acondicionamiento primario de los medicamentos en investigación o auxiliares no autorizados deberá aparecer la siguiente información:

a) la que permita identificar a las personas de contacto o implicadas en el ensayo clínico;

b) la que permita identificar el ensayo clínico;

c) la que permita identificar el medicamento;

d) la relativa a la utilización del medicamento.

2. La información que ha de figurar en el embalaje externo y el acondicionamiento primario garantizará la seguridad de los sujetos de ensayo y la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en el ensayo clínico, teniendo en cuenta el diseño del ensayo clínico, si se trata de medicamentos en investigación o auxiliares y si estos tienen características particulares.

La información que ha de figurar en el embalaje externo y el acondicionamiento primario será claramente legible.

En el anexo VI se detalla la información que ha de figurar en el embalaje externo y en el acondicionamiento primario.

Artículo 67

Medicamentos en investigación o auxiliares autorizados

1. Los medicamentos en investigación y los medicamentos auxiliares autorizados se etiquetarán:

a) de conformidad con el artículo 66, 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 indicadas en el protocolo de un ensayo clínico así lo exigen para garantizar la seguridad de los sujetos o la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en un ensayo clínico, otros datos de identificación del ensayo clínico y de la persona de contacto figurarán en el embalaje externo y en el acondicionamiento primario de los medicamentos en investigación autorizados. En el anexo VI, sección C, se detalla la información suplementaria que debe figurar en el embalaje externo y en el acondicionamiento primario.

Artículo 68

Radiofármacos utilizados como medicamentos en investigación o medicamentos auxiliares para el diagnóstico

Los artículos 66 y 67 no se aplicarán a los radiofármacos utilizados como medicamentos en investigación para el diagnóstico o como medicamentos auxiliares para el diagnóstico.

Los medicamentos mencionados en el párrafo primero irán debidamente etiquetados para garantizar la seguridad de los sujetos de ensayo y la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en el ensayo clínico.

Artículo 69

Idioma

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

Artículo 70

Actos delegados

La Comisión adoptará actos delegados con arreglo al artículo 89 en lo referente a la modificación del anexo VI a fin de garantizar la seguridad de los sujetos y la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en un ensayo clínico, o de tener en cuenta el progreso técnico.

CAPÍTULO XI

EL PROMOTOR Y EL INVESTIGADOR

Artículo 71

El promotor

Un ensayo clínico puede tener uno o varios promotores.

Todo promotor puede delegar, mediante un contrato escrito, una parte o la totalidad de sus tareas en una persona, empresa, institución u organización. Dicha delegación se entenderá sin perjuicio de la responsabilidad del promotor, en particular en lo que respecta a la seguridad de los sujetos de ensayo y la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en el ensayo clínico.

El investigador y el promotor pueden ser la misma persona.

Artículo 72

Los copromotores

1. Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 74, si un ensayo clínico tiene más de un promotor, todos los promotores asumirán las responsabilidades de un promotor establecidas en el presente Reglamento, a menos que lo decidan de otro modo en un contrato escrito 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 serán conjuntamente responsables de designar a:

a) un promotor responsable para el cumplimiento de las obligaciones del promotor en cuanto a los procedimientos de autorización establecidos en los capítulos II y III;

b) un promotor responsable para ser el punto de contacto que reciba y responda todas las preguntas de los sujetos de ensayo, los investigadores o un Estado miembro implicado relacionadas con el ensayo clínico;

c) un promotor responsable para aplicar las medidas tomadas de conformidad con el artículo 77.

Artículo 73

Investigador principal

El investigador principal garantizará que la realización de un ensayo clínico en un centro de ensayos clínicos cumple con los requisitos del presente Reglamento.

El investigador principal asignará tareas a los miembros del equipo de investigación de un modo que no comprometa la seguridad de los sujetos de ensayo ni la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en el ensayo clínico en dicho centro de ensayos clínicos.

Artículo 74

Representante legal del promotor en la Unión

1. Si el promotor de un ensayo clínico no está establecido en la Unión Europea, tendrá un representante legal que sea una persona física o jurídica establecida en la Unión. Dicho representante legal se encargará de garantizar el cumplimiento de las obligaciones que incumben al promotor en virtud del presente Reglamento, y será el destinatario de todas las notificaciones al promotor previstas en el presente Reglamento. Toda notificación al representante legal será considerada notificación al promotor.

2. Los Estados miembros podrán decidir no aplicar el apartado 1 en lo que respecta a los ensayos clínicos que vayan a realizarse únicamente en su territorio, o en su territorio y el de terceros países, siempre y cuando garanticen que el promotor designa al menos una persona de contacto en su territorio en relación con ese ensayo clínico que será el destinatario de todas las notificaciones al promotor previstas en el presente Reglamento.

3. En lo que respecta a ensayos clínicos que vayan a realizarse en más de un Estado miembro, todos aquellos Estados miembros en los que vayan a realizarse podrán decidir no aplicar el apartado 1, siempre y cuando garanticen que el promotor designa al menos a una persona de contacto en la Unión en relación con ese ensayo clínico que será el destinatario de todas las comunicaciones al promotor previstas en el presente Reglamento.

Artículo 75

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

INDEMNIZACIÓN POR DAÑOS Y PERJUICIOS

Artículo 76

Indemnización por daños y perjuicios

1. Los Estados miembros velarán por que existan mecanismos de indemnización de los daños y perjuicios que pueda sufrir un sujeto de ensayo como consecuencia de su participación en un ensayo clínico realizado en su territorio en forma de seguro, garantía o un mecanismo similar que sea equivalente en cuanto a su finalidad y acorde a la naturaleza y el alcance del riesgo.

2. El promotor y el investigador recurrirán al mecanismo a que hace referencia el apartado 1 en la forma que corresponda al Estado miembro implicado en el que se está realizando el ensayo clínico.

3. Los Estados miembros no exigirán que el promotor haga ningún uso adicional del mecanismo a que hace referencia el apartado 1 en relación con ensayos clínicos de bajo nivel de intervención si el mecanismo de indemnización vigente aplicable cubre los daños y perjuicios que pueda sufrir el sujeto de ensayo como consecuencia de la utilización de un medicamento en investigación de conformidad con el protocolo de ese ensayo clínico en particular en el territorio de ese Estado miembro.

CAPÍTULO XIII

SUPERVISIÓN POR LOS ESTADOS MIEMBROS, INSPECCIONES Y CONTROLES DE LA UNIÓN

Artículo 77

Medidas correctoras que han de tomar los Estados miembros

1. Si un Estado miembro implicado tiene razones justificadas para considerar que ya no se cumplen los requisitos establecidos en el presente Reglamento, podrá adoptar en su territorio las medidas siguientes:

a) revocar la autorización de un ensayo clínico;

b) suspender un ensayo clínico;

c) exigir al promotor una modificación de cualquier aspecto del ensayo clínico.

2. Antes de adoptar las medidas a que se refiere el apartado 1, salvo que se requiera una acción inmediata, el Estado miembro implicado tendrá que escuchar la opinión del promotor o el investigador. Esa opinión deberá emitirse en el plazo de siete días.

3. El Estado miembro implicado, tras haber tomado las medidas a que se refiere el apartado 1, informará inmediatamente a todos los Estados miembros implicados a través del portal de la UE.

4. Cada uno de los Estados miembros implicados podrá consultar a los demás Estados miembros implicados antes de tomar cualquiera de las medidas a que se refiere el apartado 1.

Artículo 78

Inspecciones por los Estados miembros

1. Los Estados miembros nombrarán inspectores que efectúen inspecciones para supervisar el cumplimiento del presente Reglamento y velarán por su cualificación y formación adecuadas.

2. Las inspecciones se efectuarán bajo la responsabilidad del Estado miembro en que tengan lugar.

3. Si un Estado miembro implicado desea efectuar una inspección, en su territorio o en un tercer país, de uno o varios ensayos clínicos que se realizan en más de un Estado miembro implicado, lo comunicará a los demás Estados miembros, a la Comisión y a la Agencia a través del portal de la UE, como también les comunicará el resultado de la inspección.

4. Podrá eximirse a los promotores sin ánimo comercial de las tasas de inspección, si las hubiere.

5. Con el fin de hacer un uso eficiente de los recursos disponibles y evitar duplicidades, la Agencia coordinará la cooperación entre los Estados miembros implicados en las inspecciones que se realicen en 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) nº 726/2004.

6. El Estado miembro bajo cuya responsabilidad se haya efectuado una inspección elaborará un informe de inspección que pondrá a disposición de la entidad inspeccionada y del promotor del ensayo clínico que corresponda y que enviará a través del portal de la UE.

7. La Comisión especificará, mediante actos de ejecución, las disposiciones concretas en materia de procedimientos de inspección, incluidos los requisitos de cualificación y formación de inspectores, mediante actos de ejecución. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 88, apartado 2.

Artículo 79

Controles 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 normativo aplicable a los ensayos clínicos realizados fuera de la Unión garantiza el cumplimiento del punto 8 de la introducción y principios generales contenidos en el anexo I de la Directiva 2001/83/CE;

c) si el sistema normativo aplicable a los ensayos clínicos realizados fuera de la Unión garantiza el cumplimiento del artículo 25, apartado 5, del presente Reglamento.

2. Los controles de la Unión a que hace referencia el apartado 1, letra a), se organizarán en cooperación con los Estados miembros implicados.

La Comisión, en cooperación con los Estados miembros, preparará un programa para los controles de la Unión a que se hace referencia en el apartado 1, letras b) y c).

La Comisión elaborará un informe sobre los resultados de cada control de la Unión efectuado. Si procede, dichos informes contendrán recomendaciones. La Comisión enviará dichos informes a través del portal de la UE.

CAPÍTULO XIV

ESTRUCTURA INFORMÁTICA

Artículo 80

El portal de la UE

La Agencia, en colaboración con los Estados miembros y 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. El portal de la UE debe ser técnicamente avanzado y de fácil manejo a fin de evitar trabajo innecesario.

Los datos y la información presentados a través del portal de la UE se almacenarán en la base de datos de la UE.

Artículo 81

Base de datos de la UE

1. La Agencia, en colaboración con los Estados miembros y la Comisión, creará y mantendrá una base de datos de la Unión. La Agencia se considerará el controlador de la base de datos de la UE y será responsable de evitar duplicidades innecesarias entre dicha base de datos de la UE y las bases de datos EudraCT y Eudravigilance.

La base de datos de la UE contendrá los datos y la información presentados de conformidad con el presente Reglamento.

La base de datos de la UE identificará cada ensayo clínico mediante un número UE de ensayo único. El promotor hará referencia a dicho número de ensayo de la UE en todas las solicitudes posteriores relativas o que se refieran a dicho ensayo clínico.

2. La base de datos de la UE 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 facilitará la comunicación entre los promotores y los Estados miembros de que se trate y permitirá a los promotores referirse a presentaciones anteriores de solicitudes de autorización de un ensayo clínico o una modificación sustancial. Permitirá asimismo a los ciudadanos de la Unión tener acceso a información clínica sobre los medicamentos. A tal fin, todos los datos guardados en la base de datos de la UE tendrán un formato que facilite la búsqueda, todos los datos relacionados estarán agrupados mediante un número UE de ensayo, y se facilitarán hiperenlaces con el fin de enlazar los datos y los documentos relacionados guardados en la base de datos de la UE y en otras bases de datos gestionadas por la Agencia.

3. La base de datos de la UE apoyará el registro y la presentación al diccionario de medicamentos de la UE, contenido en la base de datos Eudravigilance, de todos los datos sobre medicamentos sin autorización de comercialización en la Unión y sustancias no autorizadas como componente de un medicamento en la Unión, que sean necesarios para el mantenimiento de dicho diccionario. A tal efecto y con el fin de permitir al promotor hacer referencia a solicitudes anteriores, se emitirá un número UE de medicamento para cada medicamento sin autorización de comercialización y se emitirá un código UE de sustancias activas para cada nueva sustancia activa que no haya sido autorizada anteriormente en la Unión como componente de un medicamento. Ello se realizará con anterioridad o durante la solicitud de autorización del primer ensayo clínico con el medicamento o la sustancia activa de que se trate presentada de conformidad con el presente Reglamento. Dichos números se mencionarán en todas las solicitudes posteriores de ensayos clínicos y de modificaciones sustanciales.

Los datos presentados de conformidad con el párrafo primero, que describan medicamentos y sustancias, cumplirán las normas de la Unión e internacionales relativas a la identificación de medicamentos y de sustancias activas. Cuando un medicamento en investigación ya disponga de autorización de comercialización en la Unión y/o una sustancia activa que sea un componente de un medicamento con autorización de comercialización en la Unión se haya de usar en un ensayo clínico, los números correspondientes al medicamento y a la sustancia activa se indicarán en la solicitud de ensayo clínico.

4. 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:

a) protección de datos personales, de conformidad con el Reglamento (CE) nº 45/2001;

b) protección de información comercial confidencial, en particular teniendo en cuenta el estado de la autorización de comercialización del medicamento a menos que exista un interés público superior que justifique su divulgación;

c) protección de la comunicación confidencial entre los Estados miembros en relación con la elaboración del informe de evaluación;

d) garantía de la supervisión eficaz de la realización de un ensayo clínico por los Estados miembros.

5. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 4, a menos que exista un interés público superior que justifique su divulgación, los datos que se presenten en un expediente de solicitud no se harán públicos antes de haberse adoptado una decisión sobre el ensayo clínico.

6. La base de datos de la UE solo contendrá datos personales en la medida en que sea necesario para la aplicación del apartado 2.

7. No será de acceso público ningún dato personal de los sujetos de ensayo.

8. La interfaz de usuario de la base de datos de la UE estará disponible en todas las lenguas oficiales de la Unión.

9. 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 importantes para la supervisión del ensayo clínico por los Estados miembros implicados.

10. La Agencia, 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 en materia de protección de datos en aplicación de la Directiva 95/46/CE. Garantizarán que el sujeto titular de los datos 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 Agencia, la Comisión, la Agencia y los Estados miembros velarán por que, de conformidad con el Derecho aplicable, se supriman los datos inexactos o tratados de forma ilícita. Las correcciones y supresiones se realizarán lo antes posible y, en cualquier caso, dentro del plazo de 60 días a partir de la solicitud presentada por el sujeto titular de los datos.

Artículo 82

Funcionalidad del portal de la UE y de la base de datos de la UE

1. La Agencia, en colaboración con los Estados miembros y la Comisión, definirá las especificaciones funcionales del portal de la UE y de la base de datos de la UE, y fijará el calendario para su aplicación.

2. El Consejo de Administración de la Agencia, sobre la base de un informe de auditoría independiente, informará a la Comisión después de haber verificado que el portal de la UE y la base de datos de la UE han alcanzado la plena funcionalidad y los sistemas cumplen las especificaciones funcionales establecidas de conformidad con el apartado 1.

3. La Comisión, cuando considere que se cumplen las condiciones mencionadas en el apartado 2, publicará un aviso a tal efecto en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

CAPÍTULO XV

COOPERACIÓN ENTRE LOS ESTADOS MIEMBROS

Artículo 83

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 mencionado en el apartado 1 a la Comisión, que publicará una lista de los puntos nacionales de contacto.

Artículo 84

Apoyo de la Agencia y de la Comisión

La Agencia apoyará la cooperación de los Estados miembros en los procedimientos de autorización de comercialización establecidos en los capítulos II y III del presente Reglamento mediante el mantenimiento y la actualización del portal de la UE y de la base de datos de la UE, de conformidad con la experiencia adquirida durante la aplicación del presente Reglamento.

La Comisión apoyará la cooperación de los Estados miembros, mencionada en el artículo 44, apartado 2.

Artículo 85

Grupo de consulta y coordinación sobre ensayos clínicos

1. Se crea un Grupo de Consulta y Coordinación sobre Ensayos Clínicos (GCEC), compuesto por representantes de los puntos nacionales de contacto a que hace referencia el artículo 83.

2. El GCEC 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 que preste la ayuda a la que hace referencia el artículo 84, párrafo segundo;

c) formular recomendaciones sobre los criterios relativos a la selección de un Estado miembro notificante.

3. El GCEC 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. Se inscribirá en el orden del día de la reunión cualquier punto que solicite la Comisión o un Estado miembro.

5. La Comisión se encargará de la Secretaría del GCEC.

6. El GCEC elaborará su reglamento interno. Dicho reglamento interno se hará público.

CAPÍTULO XVI

TASAS

Artículo 86

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 sobre la base del principio de recuperación de los costes. Los Estados miembros podrán fijar tasas reducidas para los ensayos clínicos sin ánimo comercial.

Artículo 87

Un pago 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 88

Procedimiento de comité

1. La Comisión estará asistida por el Comité permanente de medicamentos de uso humano establecido por la Directiva 2001/83/CE. Dicho Comité será un comité en el sentido del Reglamento (UE) nº 182/2011.

2. Cuando se haga referencia al presente apartado, se aplicará el artículo 5 del Reglamento (UE) nº 182/2011.

Si el comité no emite un dictamen, la Comisión no adoptará el proyecto de acto de ejecución y se aplicará el artículo 5, apartado 4, párrafo tercero, del Reglamento (UE) nº 182/2011.

Artículo 89

Ejercicio de la delegación

1. Se otorgan a la Comisión los poderes para adoptar actos delegados en las condiciones establecidas en el presente artículo.

2. Los poderes para adoptar actos delegados mencionados en los artículos 27, 39, 45, en el artículo 63, apartado 1, y en el artículo 70 se otorgan a la Comisión por un período de cinco años a partir de la fecha que se menciona en el artículo 99, párrafo segundo. La Comisión elaborará un informe sobre los poderes delegados a más tardar seis meses antes de que finalice el período de cinco años. La delegación de poderes se prorrogará tácitamente por períodos de idéntica duración, excepto si el Parlamento Europeo o el Consejo se oponen a dicha ampliación a más tardar tres meses antes de que finalice cada plazo.

3. La delegación de poderes a que se refieren los artículos 27, 39, 45, el artículo 63, apartado 1, y en el artículo 70 podrá ser revocada en cualquier momento por el Parlamento Europeo o por el Consejo. La decisión de revocación pondrá término a la delegación de los poderes que en ella se especifiquen. La decisión surtirá efecto al día siguiente de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea* o en una fecha posterior indicada en la misma. No afectará a la validez de los actos delegados que ya estén en vigor.

4. Tan pronto como la Comisión adopte un acto delegado lo notificará simultáneamente al Parlamento Europeo y al Consejo.

5. Un acto delegado adoptado con arreglo a los artículos 27, 39, 45, al artículo 63, apartado 1, y al artículo 70 entrará en vigor únicamente si, en un plazo de dos meses desde su notificación al Parlamento Europeo y al Consejo, ni el Parlamento Europeo ni el Consejo formulan objeciones o si, antes del vencimiento de dicho plazo, tanto el uno como el otro informan a la Comisión de que no las formularán. El plazo se prorrogará dos meses a iniciativa del Parlamento Europeo o del Consejo.

CAPÍTULO XVIII

OTRAS DISPOSICIONES

Artículo 90

Requisitos específicos aplicables a grupos especiales de medicamentos

El presente Reglamento no afectará a la aplicación de las disposiciones legales nacionales que prohíben o restringen 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, o de medicamentos utilizados como abortivos, o medicamentos que contengan estupefacientes en el sentido de los convenios internacionales en vigor como el Convenio Único de 1961 sobre Estupefacientes de las Naciones Unidas. Los Estados miembros comunicarán a la Comisión dichas disposiciones nacionales.

No podrán realizarse ensayos clínicos de terapia génica que produzcan modificaciones en la identidad genética germinal del sujeto.

Artículo 91

Relación con otros actos legislativos de la Unión

El presente Reglamento se aplicará sin perjuicio de lo dispuesto en la Directiva 97/43/Euratom del Consejo ([1]), la Directiva 96/29/Euratom del Consejo ([2]), la Directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ([3]), la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ([4]), la Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ([5]), la Directiva 2010/53/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ([6]), y la Directiva 2009/41/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ([7]).

([1]) Directiva 97/43/Euratom del Consejo, de 30 de junio de 1997, relativa a la protección de la salud frente a los riesgos derivados de las radiaciones ionizantes en exposiciones médicas, por la que se deroga la Directiva 84/466/Euratom (DO L 180 de 9.7.1997, p. 22).

([2]) Directiva 96/29/Euratom del Consejo, de 13 de mayo de 1996, por la que se establecen las normas básicas relativas a la protección sanitaria de los trabajadores y de la población contra los riesgos que resultan de las radiaciones ionizantes (DO L 159 de 29.6.1996, p. 1).

([3]) Directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de marzo de 2001, sobre la liberación intencional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente y por la que se deroga la Directiva 90/220/CEE del Consejo (DO L 106 de 17.4.2001, p. 1).

([4]) Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, relativa al establecimiento de normas de calidad y de seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos (DO L 102 de 7.4.2004, p. 48).

([5]) Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de enero de 2003, por la que se establecen normas de calidad y de seguridad para la extracción, verificación, tratamiento, almacenamiento y distribución de sangre humana y sus componentes y por la que se modifica la Directiva 2001/83/CE (DO L 33 de 8.2.2003, p. 30).

([6]) Directiva 2010/53/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 7 de julio de 2010, sobre normas de calidad y seguridad de los órganos humanos destinados al trasplante (DO L 207 de 6.8.2010, p. 14).

([7]) Directiva 2009/41/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de mayo de 2009, relativa a la utilización confinada de microorganismos modificados genéticamente (DO L 125 de 21.5.2009, p. 75).

Artículo 92

Medicamentos en investigación, otros productos y procedimientos 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, de los medicamentos auxiliares, de los productos sanitarios utilizados para administrarlos y de los procedimientos exigidos específicamente por el protocolo no serán sufragados por el sujeto de ensayo, salvo que en el Derecho del Estado miembro de que se trate se disponga de otro modo.

Artículo 93

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 94

Sanciones

1. Los Estados miembros determinarán el régimen de sanciones aplicables por incumplimiento del presente Reglamento y adoptarán cuantas medidas sean necesarias para garantizar que dichas sanciones se apliquen. Las sanciones establecidas deberán ser efectivas, proporcionadas y disuasorias.

2. El régimen a que se refiere el apartado 1 abordará, entre otros, los aspectos siguientes:

a) incumplimiento de las disposiciones que establece el presente Reglamento en materia de presentación de información destinada a ser puesta a disposición del público en la base de datos de la UE;

b) incumplimiento de las disposiciones que establece el presente Reglamento en materia de seguridad de los sujetos.

Artículo 95

Responsabilidad civil y penal

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

CAPÍTULO XIX

DISPOSICIONES FINALES

Artículo 96

Derogación

1. La Directiva 2001/20/CEE queda derogada a partir de la fecha establecida en el artículo 99, párrafo segundo.

2. 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 VII.

Artículo 97

Revisión

Cinco años después de la fecha establecida en el artículo 99, párrafo segundo y, a continuación, con cadencia quinquenal, la Comisión presentará un informe al Parlamento Europeo y al Consejo sobre la aplicación del presente Reglamento. Dicho informe incluirá una evaluación de la repercusión que el Reglamento haya tenido en el progreso científico y tecnológico, facilitará información completa sobre los diferentes tipos de ensayos clínicos autorizados con arreglo al presente Reglamento y señalará las medidas que deben adaptarse para mantener la competitividad de la investigación clínica europea. La Comisión presentará, si procede, una propuesta legislativa basada en ese informe a fin de actualizar las disposiciones establecidas en el presente Reglamento.

Artículo 98

Disposición transitoria

1. No obstante lo dispuesto en el artículo 96, apartado 1, del presente Reglamento, cuando la solicitud de autorización de un ensayo clínico se haya presentado antes de la fecha establecida en el artículo 99, párrafo segundo, del presente Reglamento, de conformidad con la Directiva 2001/20/CE, el ensayo clínico seguirá rigiéndose por dicha Directiva, hasta tres años a partir de dicha fecha.

2. No obstante lo dispuesto en el artículo 96, apartado 1, del presente Reglamento, cuando la solicitud de autorización de un ensayo clínico se haya presentado entre seis meses después de la fecha de publicación relativa del aviso contemplado en el artículo 82, apartado 3, del presente Reglamento, y 18 meses después de la publicación de dicho aviso o, si la publicación de dicho aviso se produce antes del 28 de noviembre de 2015, cuando esa solicitud se presente entre el 28 de mayo de 2016, y el 28 de mayo de 2017, ese ensayo clínico podrá iniciarse de conformidad con los artículos 6, 7 y 9 de la Directiva 2001/20/CE. Dicho ensayo clínico seguirá rigiéndose por dicha Directiva hasta 42 meses después de la publicación del aviso contemplado en el artículo 82, apartado 3, del presente Reglamento o, si esa publicación se produce antes del 28 de noviembre de 2015, hasta el 28 de mayo de 2019.

Artículo 99

Entrada en vigor

La presente Directiva entrará en vigor a los veinte días de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

Será aplicable a partir de seis meses después de la publicación del aviso contemplado en el artículo 82, apartado 3, pero en ningún caso antes del 28 de mayo de 2016.

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

Hecho en Estrasburgo, el 16 de abril de 2014.

Por el Parlamento Europeo	*Por el Consejo*
El Presidente	*El Presidente*
M. SCHULZ	D. KOURKOULAS

ANEXO I

EXPEDIENTE DE SOLICITUD INICIAL

A. INTRODUCCIÓN Y PRINCIPIOS GENERALES

1. El promotor se remitirá, cuando proceda, a cualesquiera solicitudes anteriores. Si estas fueron presentadas por otro promotor, se presentará el acuerdo escrito de este último.

2. Cuando un ensayo clínico cuente con más de un promotor, se presentará información detallada de las responsabilidades de cada uno de los promotores en el expediente de solicitud.

3. La solicitud irá firmada por el promotor o por un representante del promotor, quien, con su firma, certificará que:

   a) la información proporcionada es completa;

   b) los documentos adjuntos dan cuenta exacta de la información disponible;

   c) el ensayo clínico se va a llevar a cabo de conformidad con el protocolo, y

   d) el ensayo clínico se va a llevar a cabo de conformidad con el presente Reglamento.

4. El expediente para una solicitud que se limite a la parte I del informe de evaluación a que se refiere el artículo 11 se limitará a las secciones B a J y Q del presente anexo.

5. Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 26, el expediente para una solicitud que se limite a la parte II del informe de evaluación a que se refiere el artículo 11, y el expediente para una solicitud a que se refiere el artículo 14 se limitará a las secciones K a R del presente anexo.

B. CARTA DE PRESENTACIÓN

6. El número UE del ensayo y el número de ensayo universal se especificarán en una carta de presentación en la que se pondrán de relieve cualquiera de las particularidades del ensayo clínico.

7. 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:

   a) características específicas de la población del ensayo clínico, por ejemplo sujetos que no son capaces de dar su consentimiento informado, menores, y mujeres embarazadas o en período de lactancia;

   b) si el ensayo clínico constituye la primera administración a humanos de un principio activo nuevo;

   c) si la Agencia, un Estado miembro o un tercer país han emitido un dictamen científico sobre el ensayo clínico o el medicamento en investigación, y

   d) si el ensayo clínico forma parte, 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 (si la Agencia ya ha publicado una decisión sobre el plan de investigación pediátrica, en la carta de presentación figurará el enlace al sitio web de la Agencia en el que figure la decisión);

   e) si los medicamentos en investigación o los medicamentos auxiliares son opiáceos, psicofármacos o radiofármacos;

   f) si el medicamento en investigación consiste en un organismo o varios organismos genéticamente modificados o los contienen;

   g) si el promotor ha obtenido la calificación de huérfano para el medicamento en investigación para una afección huérfana;

   h) una lista completa, que incluya la regulación aplicable a los medicamentos en investigación y una lista de todos los medicamentos auxiliares;

i) una lista de los productos sanitarios que deben investigarse en el ensayo clínico, pero que no forman parte del medicamento o medicamentos en investigación, junto con una declaración que indique si los productos sanitarios llevan el marcado CE para su uso previsto.

8. La carta de presentación indicará en qué parte del expediente de solicitud figura la información que contempla el punto 7.

9. La carta de presentación indicará si el promotor considera que se trata de un ensayo clínico de bajo nivel de intervención e incluirá una justificación detallada al respecto.

10. La carta de presentación indicará si la metodología del ensayo clínico exige que se asigne a grupos de sujetos, en lugar de a sujetos individuales, a la recepción de diferentes medicamentos en investigación y, por consiguiente, si el consentimiento informado se va a obtener por medios simplificados.

11. La carta de presentación indicará el lugar del expediente de solicitud en el que figure la información necesaria para evaluar si una reacción adversa constituye una sospecha de reacción adversa grave e inesperada, es decir, la información de seguridad de referencia.

12. En caso de reiteración de la solicitud, la carta de presentación especificará el número UE del ensayo de la solicitud de ensayo clínico anterior, destacará los cambios con respecto a la solicitud previa y, si procede, especificará la manera en que se han abordado cualesquiera cuestiones sin resolver en la presentación anterior.

C. FORMULARIO DE SOLICITUD DE LA UE

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

D. PROTOCOLO

14. El protocolo describirá los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas, el objeto y la organización del ensayo clínico.

15. El protocolo irá identificado por:

a) el título del ensayo clínico;

b) el número UE del ensayo;

c) el código de protocolo del promotor específico para todas las versiones del mismo (cuando proceda);

d) la fecha y el número de versión, que se actualizarán cuando se modifique;

e) el título o nombre breve que se haya asignado al protocolo, y

f) el nombre y la dirección del promotor, así como el nombre y la función del representante o de los representantes del promotor autorizados a firmar el protocolo o cualquier modificación sustancial del protocolo.

16. El protocolo se redactará, en la medida de lo posible, en un formato de fácil acceso y que facilite la búsqueda, en lugar de imágenes escaneadas.

17. El protocolo debe contener al menos:

a) una declaración que indique que el ensayo clínico se va a realizar de acuerdo con el protocolo, con el presente Reglamento y con los principios de buena práctica clínica;

b) una lista completa de todos los medicamentos en investigación y de todos los medicamentos auxiliares;

c) un resumen de los hallazgos de los estudios no clínicos que puedan tener una importancia clínica y de los otros ensayos clínicos que sean pertinentes para el ensayo clínico;

d) un resumen de los riesgos y beneficios conocidos y potenciales que incluya una evaluación de los riesgos y beneficios previstos que permita evaluarlo de conformidad con el artículo 6; para sujetos de ensayo en un ensayo clínico en situación de urgencia, se documentará la base científica por la que cabe esperar que su participación tiene el potencial de generar un beneficio directo importante desde el punto de vista clínico;

e) cuando los pacientes hayan participado en el diseño del ensayo clínico, una descripción de su participación;

f) una descripción y una justificación de la dosis, de la pauta de dosificación, de la vía y del modo de administración y de la duración del tratamiento de todos los medicamentos en investigación así como de los medicamentos auxiliares;

g) una declaración que indique si los medicamentos en investigación y los medicamentos auxiliares utilizados en el ensayo clínico tienen autorización; en caso afirmativo, si están destinados a ser utilizados en el ensayo clínico con arreglo a las condiciones de sus autorizaciones de comercialización, y, en caso negativo, una justificación de la utilización de medicamentos auxiliares no autorizados en el ensayo clínico;

h) una descripción de los grupos y subgrupos de sujetos de ensayo que participan en el ensayo clínico, incluidos, si procede, los grupos de sujetos con necesidades específicas, por ejemplo, edad, sexo, participación de voluntarios sanos, sujetos con enfermedades raras o extremadamente raras;

i) referencias bibliográficas y datos que sean importantes para el ensayo clínico, y que proporcionen una justificación del mismo;

j) una explicación de la pertinencia del ensayo clínico que permita evaluarlo de conformidad con el artículo 6;

k) una descripción del tipo de ensayo clínico que se va a llevar a cabo y una explicación del diseño del ensayo (incluidos un diagrama esquemático del diseño del ensayo, procedimientos y fases, si procede);

l) una especificación de los criterios de valoración principales y de los secundarios, si las hubiera, que se evaluarán durante el ensayo clínico;

m) una descripción de las medidas adoptadas para minimizar sesgos, incluidos, si procede, la aleatorización y el enmascaramiento;

n) una descripción de la duración prevista de la participación de los sujetos y una descripción de la secuencia y duración de todos los períodos del ensayo clínico, incluido el seguimiento, cuando sea pertinente;

o) una definición clara e inequívoca de la finalización del ensayo clínico en cuestión y, en caso de que esta no corresponda a la fecha de la última visita del último sujetos, la indicación de la fecha de finalización estimada y una justificación de esta;

p) una descripción de los criterios de interrupción de partes del ensayo clínico o de su totalidad;

q) medidas para el mantenimiento de los códigos de aleatorización del tratamiento del ensayo y los procedimientos para la apertura de los mismos, en caso de ser pertinente;

r) una descripción de los procedimientos de identificación de los datos que deban ser recogidos directamente en los formularios de recogida de datos considerados datos fuente;

s) una descripción de las disposiciones para cumplir las normas aplicables a la recogida, el almacenamiento y la utilización futura de muestras biológicas de sujetos de ensayo clínico, cuando corresponda, a menos que estén contenidos en un documento separado;

t) una descripción de lo previsto para trazar, almacenar, destruir y devolver los medicamentos en investigación y los medicamentos auxiliares no autorizados de conformidad con el artículo 51;

u) una descripción de los métodos estadísticos que deben emplearse, incluidos, en caso de ser pertinentes:

— el calendario de los análisis intermedios previstos y el número previsto de sujetos participantes,

— los motivos de elección del tamaño de la muestra,

— los cálculos del poder del ensayo clínico y la relevancia clínica,

— el nivel de significación que se va a utilizar,

— los criterios para la finalización del ensayo,

— los procedimientos utilizados para contabilizar los datos perdidos, no utilizados y erróneos y para comunicar cualquier desviación del plan estadístico original, y

— la selección de los sujetos que se van a incluir en el análisis;

v) una descripción de los criterios de inclusión y exclusión de los sujetos, incluidos los criterios para la retirada de sujetos individuales del tratamiento o del ensayo clínico;

w) una descripción de los procedimientos relativos a la retirada de sujetos del tratamiento o del ensayo clínico, incluidos los procedimientos para la recogida de datos sobre los sujetos retirados, los procedimientos para la sustitución de sujetos y el seguimiento de los sujetos que han sido retirados del tratamiento o del ensayo clínico;

x) la justificación de incluir a sujetos que no son capaces de dar su consentimiento informado, o a determinados grupos específicos, por ejemplo menores;

y) la justificación de la distribución por sexos y edad de los sujetos de ensayo y, si se excluye del ensayo a un grupo de género o edad específico o este está infra representado en el ensayo clínico, la explicación de las razones y la justificación de estos criterios de exclusión;

z) una descripción detallada del procedimiento de selección y del procedimiento de consentimiento informado, especialmente cuando los sujetos de ensayo no son capaces de darlo;

aa) una descripción de los tratamientos, incluidos los medicamentos permitidos o no permitidos antes o durante el ensayo clínico;

ab) una descripción de los procedimientos de contabilidad del suministro y la administración de los medicamentos a los sujetos de ensayo, incluido el mantenimiento del enmascaramiento, cuando proceda;

ac) una descripción de los procedimientos de control del cumplimiento por parte de los sujetos, cuando proceda;

ad) una descripción de las disposiciones de monitorización de la realización del ensayo clínico;

ae) una descripción de lo previsto para atender a los sujetos de ensayo clínico una vez concluida su participación en el mismo cuando, por haber tomado parte en él, requieran una asistencia adicional diferente de la normalmente esperada en el problema de salud en cuestión;

af) una especificación de los parámetros de eficacia y seguridad, así como de los métodos y del calendario de evaluación, registro y análisis de esos parámetros;

ag) una descripción de las consideraciones éticas relacionadas con el ensayo clínico, si no se encuentran descritas ya en otra parte;

ah) una declaración del promotor (en el protocolo o en un documento separado) en la que confirme que los investigadores y las instituciones participantes en el ensayo clínico van a permitir la monitorización, las auditorías y las inspecciones reglamentarias relacionadas con el ensayo clínico, incluido el acceso directo a los datos y los documentos fuente;

ai) una descripción de la política de publicación;

aj) los motivos debidamente justificados para presentar el resumen de los resultados de los ensayos clínicos después de transcurrido más de un año;

ak) una descripción de lo previsto para cumplir la normativa sobre protección de datos personales; concretamente, las medidas organizativas y técnicas 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;

al) una descripción de las medidas que se van a aplicar para garantizar la confidencialidad de las historias clínicas y los datos personales de los sujetos de ensayo, y

am) una descripción de las medidas que se van a aplicar, en caso de quebrantamiento de la seguridad de los datos, para mitigar sus posibles efectos adversos.

18. Si se lleva a cabo un ensayo clínico con un principio activo disponible en la Unión con diferentes nombres comerciales en varios medicamentos autorizados, el protocolo puede definir el tratamiento únicamente mediante el principio activo o el Código Anatómico Terapéutico Químico (ATC) (nivel 3-5) y no especificar el nombre comercial de cada producto.

19. Por lo que se refiere a la notificación de acontecimientos adversos, el protocolo establecerá las siguientes categorías:

    a) los acontecimientos adversos o los resultados analíticos anómalos cruciales para las evaluaciones de seguridad que el investigador debe comunicar al promotor;

    b) los acontecimientos adversos graves que no requieren notificación inmediata por parte del investigador al promotor.

20. El protocolo describirá los procedimientos para:

    a) la obtención y el registro de acontecimientos adversos por el investigador, y la notificación de los acontecimientos adversos importantes por el investigador al promotor;

    b) la notificación por el investigador al promotor de los acontecimientos adversos graves identificados en el protocolo como acontecimientos que no requieren notificación inmediata;

    c) la notificación de las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas por el promotor a la base de datos Eudravigilance, y

    d) el seguimiento de los sujetos después de las reacciones adversas, incluyendo el tipo y la duración del seguimiento.

21. En caso de que el promotor tenga la intención de presentar un único informe de seguridad sobre todos los medicamentos en investigación utilizados en el ensayo clínico de conformidad con el artículo 43, apartado 2, el protocolo indicará las razones para ello.

22. Cuando sea necesario, en el protocolo se abordarán las cuestiones relativas al etiquetado y al desenmascaramiento de medicamentos en investigación.

23. El protocolo irá acompañado, en su caso, de la Carta del Comité de Monitorización de la Seguridad de los Datos.

24. El protocolo irá acompañado de un resumen de su contenido.

E. MANUAL DEL INVESTIGADOR

25. Se presentará un manual del investigador, elaborado de conformidad con el estado actual de los conocimientos científicos y las directrices internacionales.

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

27. 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 disponible y todos los datos probatorios que fundamentan el ensayo clínico propuesto y el uso seguro del medicamento en investigación en el ensayo clínico, y se presentará en forma resumida.

28. 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 contengan ese principio activo y se utilicen en cualquiera de los centros del ensayo clínico.

29. Cuando en un ensayo clínico multinacional el medicamento que vaya a utilizarse en cada Estado miembro implicado sea el autorizado a nivel nacional y el resumen de las características del producto varíe de un Estado miembro implicado 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.

30. Si el manual del investigador no es un resumen de las características del producto, tendrá una sección claramente identificable denominada «información de seguridad de referencia» (ISR). De conformidad con los puntos 10 y 11 del anexo III, la ISR contendrá información sobre el medicamento en investigación e información sobre la manera de determinar qué reacciones adversas deben considerarse reacciones adversas esperadas, y la frecuencia y naturaleza de esas reacciones adversas.

F. DOCUMENTACIÓN RELATIVA AL CUMPLIMIENTO DE LAS NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

31. A la documentación relativa al cumplimiento de las normas de correcta fabricación se aplicarán las siguientes disposiciones.

32. No es preciso presentar documentación si el medicamento en investigación está autorizado y no se ha modificado, independientemente de si ha sido o no fabricado en la Unión.

33. Si el medicamento en investigación no está autorizado, ni tiene autorización de comercialización en 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 Unión, deberá presentarse la siguiente documentación:

a) una copia de la autorización a la que hace referencia el artículo 61, y

b) un certificado, emitido por la persona cualificada en la Unión, de que la fabricación cumple con normas de correcta fabricación al menos equivalentes a las de la Unión, a menos que los acuerdos de reconocimiento mutuo entre la Unión y terceros países contengan disposiciones específicas a este respecto.

34. En todos los demás casos, deberá presentarse una copia de la autorización a que se refiere el artículo 61.

35. En el caso de procesos relacionados con los medicamentos en investigación que establece el artículo 61, apartado 5, que no estén sometidos a autorización de conformidad con el artículo 61, se presentará la documentación que demuestre el cumplimiento de los requisitos a que se refiere el artículo 61, apartado 6.

G. EXPEDIENTE DE MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN (EXPEDIENTE DE MI)

36. El expediente de MI dará información sobre la calidad de cualquier medicamento en investigación, su fabricación y control, y datos de estudios no clínicos y de su uso clínico.

1.1. **Datos relativos al medicamento en investigación**

Introducción

37. 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 de MI simplificado. Los detalles de este «expediente simplificado» figuran en el punto 1.2 «expediente de MI simplificado por remisión a otra documentación».

38. Cada sección del expediente de MI irá precedida de un índice detallado y de un glosario de términos.

39. La información en el expediente de MI se presentará de modo conciso. 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.

Datos relativos a la calidad

40. Los datos relativos a la calidad se presentarán siguiendo una estructura lógica como la del formato del módulo 3 del Documento técnico común de la ICH.

Datos farmacológicos y toxicológicos no clínicos

41. El expediente de MI también contendrá resúmenes de los datos no clínicos farmacológicos y toxicológicos para cualquier medicamento en investigación utilizado en el ensayo clínico de conformidad con las directrices internacionales. Contendrá una lista de referencia de los estudios realizados y de las referencias bibliográficas apropiadas. Cuando resulte apropiado, es preferible presentar los datos en forma de cuadros con una breve nota que resalte los puntos principales. Los resúmenes de los estudios realizados permitirán evaluar si estos son adecuados y si se han llevado a cabo siguiendo protocolos aceptables.

42. Los datos farmacológicos y toxicológicos no clínicos se presentarán siguiendo una estructura lógica, como la del formato del módulo 4 del Documento técnico común de la ICH.

43. El expediente de MI proporcionará 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, en lugar de un simple resumen enumerativo de los estudios realizados.

44. El expediente de MI contendrá una declaración de aplicación de buenas prácticas de laboratorio o normas equivalentes, según lo dispuesto en el artículo 25, apartado 3.

45. El material de prueba utilizado en los estudios de toxicidad será 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.

Datos de ensayos clínicos previos y de experiencia con personas

46. Los datos de ensayos clínicos previos y de experiencia con personas se presentarán siguiendo una estructura lógica, como la del formato del módulo 5 del Documento técnico común de la ICH.

47. 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.

Contendrá también una declaración del cumplimiento de buena práctica clínica en la realización de dichos ensayos clínicos previos, así como una referencia al registro público según lo dispuesto en el artículo 25, apartado 6.

Evaluación global de riesgos y beneficios

48. 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 medicamento en investigación en el ensayo clínico propuesto, salvo que esta información ya figure en el protocolo. En este último caso, habrá una remisión cruzada a la sección correspondiente del protocolo. El texto indicará todo estudio que se haya concluido prematuramente y expondrá los motivos. Cualquier evaluación de los riesgos previsibles y de los beneficios que se espera obtener de ensayos con menores o con adultos incapaces tendrá en cuenta las disposiciones específicas del presente Reglamento.

49. Cuando resulte apropiado, se presentarán los márgenes de seguridad en términos de exposición sistémica relativa al medicamento en investigación, 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 relevancia clínica de cualquier resultado de los estudios clínicos y no clínicos, y se harán recomendaciones para el seguimiento de los efectos y de la seguridad en los ensayos clínicos.

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

50. El solicitante podrá remitirse a otra documentación que presente, sola o con un expediente de MI simplificado.

Posibilidad de remitirse al manual del investigador

51. El solicitante podrá presentar un expediente de MI propiamente dicho o remitirse al manual del investigador para la información de seguridad de referencia y los resúmenes de 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 tablas, lo suficientemente detallados para que los asesores puedan tomar una decisión sobre la posible toxicidad del medicamento en investigación y la seguridad de su utilización en el ensayo clínico propuesto. Si algún aspecto particular de los datos preclínicos o clínicos requiere una explicación o una discusión pormenorizada, 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.

Posibilidad de remitirse al resumen de las características del producto

52. El solicitante podrá presentar la versión del resumen de las características del producto en vigor en el momento de la solicitud como expediente de medicamento en investigación, si este está autorizado. Los requisitos exactos se detallan en el cuadro 1. En caso de proporcionarse nuevos datos, estos deberán estar claramente identificados.

Cuadro 1: Contenido del expediente de MI simplificado

Tipos de evaluación previa	Datos relativos a la calidad	Datos no clínicos	Datos clínicos
El medicamento en investigación está autorizado o cuenta con autorización de comercialización en un país ICH y se utiliza en el ensayo clínico:			
— en las condiciones del resumen de las características del producto	Resumen de las características del producto (Resumen)		
— fuera de las condiciones del resumen de las características del producto	Resumen	Si resulta apropiado	Si resulta apropiado
— después de la modificación (por ejemplo, enmascaramiento)	P+A	Resumen	Resumen
Otra forma farmacéutica o dosificación del medicamento en investigación está autorizada o cuenta con autorización de comercialización en un país ICH, y el medicamento es suministrado por el titular de dicha autorización	Resumen+P+A	Sí	Sí
El medicamento en investigación 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 medicamento en investigación ha sido objeto de una solicitud previa de autorización de ensayo clínico, está autorizado en el Estado miembro implicado y no se ha modificado, y			
— no se dispone de nuevos datos desde la última modificación dela solicitud de ensayo clínico	Remisión a la solicitud previa		
— se dispone de nuevos datos desde la última modificación de la solicitud de ensayo clínico	Nuevos datos	Nuevos datos	Nuevos datos
— se utiliza en condiciones distintas	Si resulta apropiado	Si resulta apropiado	Si resulta apropiado

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

53. Si en el protocolo se define el medicamento en investigación mediante el principio activo o el código ATC (véase el punto 18), el solicitante podrá sustituir el expediente de MI por un resumen de las características del producto representativo de cada principio activo, o de cada principio activo que pertenezca a dicho grupo ATC. Como alternativa, podrá presentar un documento recopilatorio con información equivalente a la del resumen de las características del producto representativos de cada principio activo que pueda utilizarse como medicamento en investigación en el ensayo clínico.

1.3. **Expediente de medicamento en investigación en caso de placebo**

54. Si el medicamento en investigación 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 medicamento en investigación experimental (a excepción de la sustancia activa), es fabricado por el mismo fabricante y no es estéril.

H. EXPEDIENTE DE MEDICAMENTO AUXILIAR

55. Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 65, los requisitos de documentación establecidos en las secciones F y G se aplicarán también a los medicamentos auxiliares. No obstante, si el medicamento auxiliar está autorizado en el Estado miembro implicado, no se requerirá información adicional.

I. ASESORAMIENTO CIENTÍFICO Y PLAN DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA

56. Si se dispone de ella, se presentará una copia del resumen del asesoramiento científico de la Agencia, de cualquier Estado miembro o de un tercer país sobre el ensayo clínico.

57. 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 B).

J. ETIQUETADO DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

58. Se facilitará una descripción del contenido del etiquetado del medicamento en investigación de conformidad con el anexo VI.

K. PROCEDIMIENTO DE SELECCIÓN (POR ESTADO MIEMBRO IMPLICADO)

59. Salvo que se describa en el protocolo, en un documento aparte se describirá en detalle los procedimientos de inclusión de los sujetos de ensayo y se proporcionará una indicación clara de cuál es el primer acto de selección.

60. Si la selección de sujetos de ensayo se efectúa mediante publicidad, se presentarán copias del material publicitario, ya sea impreso, grabaciones audio o vídeo. Se expondrán los procedimientos propuestos para gestionar las respuestas a los anuncios, incluidas las copias de las comunicaciones utilizadas para invitar a los sujetos a participar en el ensayo clínico y lo previsto para informar o asesorar a las personas consideradas no aptas para el ensayo clínico.

L. INFORMACIÓN A LOS SUJETOS DE ENSAYO, FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO Y PROCEDIMIENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (POR ESTADO MIEMBRO IMPLICADO)

61. Se presentará toda la información que se haya facilitado a los sujetos (o, en su caso, a su representante legalmente designado) antes de que decidieran participar o no participar, junto con el formulario de consentimiento informado por escrito, u otros medios alternativos con arreglo al artículo 29, apartado 1, para registrar el consentimiento informado.

62. Una descripción de los procedimientos que deban seguirse para todos los sujetos y, en particular:

a) en ensayos clínicos con menores o con sujetos incapaces, los procedimientos para obtener el consentimiento informado del representante legalmente designado, y la participación del menor o el sujeto incapaz;

b) si se aplica un procedimiento de consentimiento ante testigo imparcial, la información pertinente sobre los motivos para recurrir a dicho testigo imparcial, la selección del testigo imparcial y el procedimiento de obtención del consentimiento informado;

c) en caso de ensayos clínicos en situaciones de urgencia a las que hace referencia el artículo 35, una descripción del procedimiento previsto para recabar el consentimiento informado del sujeto de ensayo o del representante legalmente designado para continuar el ensayo clínico;

d) en caso de ensayos clínicos en situaciones de urgencia a las que hace referencia el artículo 35, una descripción de los procedimientos que se sigan para determinar la urgencia de la situación y documentarla;

e) en caso de ensayos clínicos en que su metodología requiera que se asigne a grupos de sujetos de ensayo, en lugar de a sujetos de ensayo individuales, a la recepción de diferentes medicamentos en investigación, a que se refiere el artículo 30, y en que, como consecuencia, vaya a utilizarse un método simplificado para obtener el consentimiento informado, una descripción del método simplificado.

63. En los casos contemplados en el punto 62, se presentará la información que vaya a facilitarse al sujeto de ensayo y al representante legalmente designado.

M. IDONEIDAD DEL INVESTIGADOR (POR ESTADO MIEMBRO IMPLICADO)

64. Se presentará una lista de los centros previstos para el ensayo clínico, y el nombre y el cargo de los investigadores principales así como el número de sujetos de ensayo previsto en cada centro.

65. Se presentará la cualificación de los investigadores mediante un currículum vítae actualizado y demás documentos pertinentes. Se mencionará la formación previa en los principios de buena práctica clínica o la experiencia profesional en ensayos clínicos y atención a pacientes.

66. Se indicará cualquier circunstancia que pudiera influir en la imparcialidad de los investigadores, por ejemplo intereses económicos y afiliaciones institucionales.

N. IDONEIDAD DE LAS INSTALACIONES (POR ESTADO MIEMBRO IMPLICADO)

67. El director del centro sanitario o institución en que se encuentre el centro de ensayo clínico, u otra persona responsable en función del sistema del Estado miembro de que se trate, presentará una declaración escrita debidamente justificada sobre la idoneidad del centro de ensayo clínico, teniendo en cuenta la naturaleza y la utilización del medicamento en investigación, e incluyendo una descripción de la idoneidad de las instalaciones, el equipamiento, los recursos humanos y la descripción de los conocimientos especializados.

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

68. Se presentará en su caso una prueba de la cobertura de seguro, una garantía, o un mecanismo parecido.

P. DISPOSICIONES FINANCIERAS Y DE OTRO TIPO (POR ESTADO MIEMBRO IMPLICADO)

69. Una breve descripción de la financiación del ensayo clínico.

70. Se presentará información sobre las transacciones financieras y la compensación que se abone a los sujetos de ensayo y al investigador o al centro por participar en el ensayo clínico.

71. Se describirá cualquier otro acuerdo existente entre el promotor y el centro de ensayo.

Q. PRUEBA DEL PAGO DE LAS TASAS (POR ESTADO MIEMBRO IMPLICADO)

72. Se presentará una prueba del pago, si procede.

R. PRUEBA DE QUE LOS DATOS SERÁN TRATADOS DE CONFORMIDAD CON LA LEGISLACIÓN DE LA UNIÓN EN MATERIA DE PROTECCIÓN DE DATOS

73. Se facilitará una declaración del promotor o su representante asegurando que los datos se recogerán y tratarán de conformidad con la Directiva 95/46/CEE.

ANEXO II

EXPEDIENTE DE SOLICITUD DE MODIFICACIÓN SUSTANCIAL

A. INTRODUCCIÓN Y PRINCIPIOS GENERALES

1. Cuando una modificación sustancial afecta a más de un ensayo clínico del mismo promotor y el mismo medicamento en investigación, el promotor podrá presentar una única solicitud de autorización de la modificación sustancial. La carta de presentación contendrá una lista de todos los ensayos clínicos a los que se refiere la solicitud de modificación sustancial, con los respectivos números UE de ensayo clínico y código de modificación para cada uno de dichos ensayos clínicos.

2. La solicitud irá firmada por el promotor o por un representante del promotor, quienes, con su firma, certifican que:

   a) la información proporcionada es completa;

   b) los documentos adjuntos dan cuenta exacta de la información disponible, y

   c) el ensayo clínico se llevará a cabo de conformidad con la documentación modificada.

B. CARTA DE PRESENTACIÓN

3. Carta de presentación con la siguiente información:

   a) como asunto de la misma, el número UE del ensayo clínico con el título del ensayo y el código de modificación sustancial que permita la identificación inequívoca de la modificación sustancial, y que se utilizará de forma coherente en toda la carta de presentación;

   b) la identificación del solicitante;

   c) la identificación de la modificación sustancial (el código de modificación sustancial del promotor y fecha); la modificación puede referirse a varios cambios del protocolo o de la documentación científica justificativa;

   d) la indicación destacada de las particularidades de la modificación y la indicación de dónde figuran la información o el texto correspondientes en el expediente de solicitud;

   e) la determinación de toda información no contenida en el formulario de solicitud de modificación que pueda afectar al riesgo para los sujetos de ensayo, y

   f) en su caso, una lista de todos los ensayos clínicos que se han modificado sustancialmente, con los números UE de ensayo y los respectivos códigos de modificación.

C. FORMULARIO DE SOLICITUD DE MODIFICACIÓN

4. El formulario de solicitud de modificación, debidamente cumplimentado.

D. DESCRIPCIÓN DE LA MODIFICACIÓN

5. La modificación se presentará y describirá del siguiente modo:

   a) un extracto de los documentos que se modifican que muestre, con control de cambios, la redacción anterior y la nueva, así como un extracto que muestre solo la nueva redacción, y una explicación de los cambios, y

   b) no obstante lo dispuesto en la letra a), si los cambios son tan numerosos o importantes que lo justifiquen, una versión completamente nueva del documento (en tal caso, en un cuadro aparte se enumeran las modificaciones a los documentos, en los que pueden agruparse los cambios idénticos).

6. La nueva versión del documento se identificará mediante la fecha y el número de versión actualizado.

E. INFORMACIÓN JUSTIFICATIVA

7. En su caso, la información justificativa complementaria incluirá, al menos:

   a) resúmenes de datos;

   b) una actualización de la evaluación global de riesgos y beneficios;

c) las posibles consecuencias para los sujetos ya incluidos en el ensayo clínico;

d) las posibles consecuencias para la evaluación de los resultados;

e) los documentos relativos a cualquier modificación de la información facilitada a los sujetos o a sus representantes legalmente designados, al procedimiento de consentimiento informado, a los formularios de consentimiento informado, a las hojas de información o a las cartas de invitación, y

f) una justificación de los cambios propuestos en la solicitud de modificación sustancial.

F. ACTUALIZACIÓN DEL FORMULARIO DE SOLICITUD DE LA UE

8. Si una modificación sustancial conlleva cambios de los datos del formulario de solicitud de la UE a que se refiere el anexo I, se presentará una versión revisada del formulario. En el formulario revisado se resaltarán los campos afectados por la modificación sustancial.

G. JUSTIFICANTE DEL PAGO DE LA TASA (INFORMACIÓN POR ESTADO MIEMBRO IMPLICADO)

9. Un justificante del pago de la tasa, cuando proceda.

ANEXO III

INFORMES DE SEGURIDAD

1. NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES DEL INVESTIGADOR AL PROMOTOR

1. El investigador no tiene que llevar a cabo un seguimiento activo de los acontecimientos adversos de los sujetos una vez finalizado el ensayo clínico, salvo que se disponga de otro modo en el protocolo.

2. NOTIFICACIÓN DEL PROMOTOR A LA AGENCIA DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS GRAVES E INESPERADAS (RAGI) DE CONFORMIDAD CON EL ARTÍCULO 42

2.1. **Acontecimientos adversos y causalidad**

2. Los errores de medicación, embarazos y las utilizaciones no previstas en el protocolo, como el abuso o la dependencia del medicamento estarán sujetos a la misma obligación de notificación que las reacciones adversas.

3. Al determinar si un acontecimiento adverso constituye una reacción adversa, habrá que tener en cuenta si existe una posibilidad razonable de establecer una relación causal entre el acontecimiento y el medicamento en investigación, sobre la base del análisis de las pruebas disponibles.

4. Si el investigador notificador no presenta información sobre la causalidad, el promotor le consultará y le instará a expresar 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 las opiniones de ambos.

2.2. **Carácter «esperado» o «inesperado» e Información de seguridad de referencia**

5. Al determinar si un acontecimiento adverso es inesperado, habrá que tener cuenta si el acontecimiento añade información significativa sobre la especificidad, la incidencia o la intensidad de una reacción adversa grave ya documentada.

6. El promotor establecerá el carácter «esperado» de una reacción adversa en la información de seguridad de referencia. El carácter esperado se determinará a partir de acontecimientos previamente observados con la sustancia activa, y no de lo que cabría suponer dadas las propiedades farmacológicas del medicamento o de acontecimientos relacionados con la enfermedad del sujeto.

7. La información de seguridad de referencia figurará en el resumen de las características del producto o en el manual del investigador. La carta de presentación remitirá a la localización de la información de seguridad de referencia en el expediente de solicitud. Si el medicamento en investigación está autorizado en varios Estados miembros implicados 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.

8. 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 reacción adversa grave e inesperada. Por lo que respecta a la información de seguridad de referencia aplicable a efectos del informe anual de seguridad, véase la sección 3 del presente anexo.

9. Si el investigador notificador ha comunicado información sobre el carácter «esperado» de la reacción, el promotor la tendrá en cuenta.

2.3. **Información sobre la notificación de la reacción adversa grave e inesperada**

10. La información deberá contener, como mínimo:

a) un número UE de ensayo válido;

b) un número de estudio del promotor;

c) un sujeto codificado identificable;

d) un notificador identificable;

e) una reacción adversa grave e inesperada;

f) un medicamento en investigación sospechoso (incluido el nombre/código de la sustancia activa);

g) una evaluación de la causalidad.

11. Además, con el fin de procesar el informe electrónicamente de forma adecuada, se facilitarán los siguientes datos administrativos:

    a) el identificador único del informe de seguridad del emisor (caso);

    b) la fecha de recepción de la información inicial de la fuente primaria;

    c) la fecha de recepción de la información más reciente;

    d) el número de identificación del caso, único a escala mundial;

    e) el identificador del emisor.

2.4. **Informes de seguimiento de las reacciones adversas graves e inesperadas**

12. Si el informe inicial de una reacción adversa grave e inesperada contemplada en el artículo 42, apartado 2, letra a) (mortal o que ponga en peligro la vida), 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.

13. El tiempo de la notificación inicial (día 0 = Di 0) comienza a contar en cuanto el promotor recibe la información que contiene los criterios mínimos de notificación.

14. Cuando el promotor recibe nueva información significativa sobre un incidente ya notificado, el tiempo vuelve a contarse desde cero, esto es, desde la fecha de recepción de la nueva información, que deberá comunicarse en el plazo de 15 días como informe de seguimiento.

15. Si el informe inicial de una reacción adversa grave e inesperada contemplada en el artículo 42, apartado 2, letra c), en principio no considerada mortal o que ponga en peligro la vida, pero que resulta serlo, es incompleto, se redactará un informe de seguimiento lo antes posible y, en cualquier caso, dentro de un plazo de siete días a partir de la fecha en que en que se haya tenido conocimiento de ella. El promotor presentará un informe completo en un plazo adicional de ocho días.

16. Si una reacción adversa grave e inesperada resulta ser mortal o que ponga en peligro la vida, cuando en principio no fue considerada tal, antes de haberse presentado el informe inicial, se redactará un informe combinado.

2.5. **Desenmascaramiento de la asignación a tratamiento**

17. El investigador únicamente desenmascarará la asignación a tratamiento de un sujeto en el transcurso de un ensayo clínico cuando el desenmascaramiento sea pertinente para la seguridad del sujeto.

18. Al notificar una reacción adversa grave e inesperada a la Agencia, el promotor solo desenmascarará la asignación a tratamiento del sujeto afectado en quien se ha producido la reacción adversa grave e inesperada.

19. Si un acontecimiento constituye potencialmente una reacción adversa grave e inesperada, el promotor solo desenmascarará la asignación a tratamiento de ese sujeto concreto. Se mantendrá el enmascaramiento para otras personas responsables de la realización del ensayo clínico en curso (tales como gestores, monitores e investigadores), y para las personas responsables del análisis de datos y la interpretación de los resultados al finalizar el ensayo, como, por ejemplo, el personal que se ocupa de datos biométricos.

20. Solo podrán acceder a información no enmascarada las personas que estén implicadas en la notificación de seguridad para la Agencia, los consejos de supervisión de la seguridad de los datos o quienes realizan las evaluaciones periódicas de seguridad durante el ensayo clínico.

21. Sin embargo, en ensayos clínicos realizados en enfermedades con elevada morbimortalidad, en las que los criterios de valoración de la eficacia también podrían constituir una reacción adversa grave e inesperada, o cuando la mortalidad u otro resultado «grave», que puede notificarse como reacción adversa grave e inesperada, es el criterio de valoración de un ensayo clínico, la integridad de este puede verse comprometida por la ruptura del enmascaramiento de forma sistemática. En estas circunstancias y otras similares, el promotor destacará en el protocolo qué acontecimientos graves deben tratarse como relacionados con la enfermedad y no están sujetos a desenmascaramiento sistemático y notificación inmediata.

22. Si tras el desenmascaramiento, un acontecimiento resulta ser una reacción adversa grave e inesperada, se aplicarán las normas de notificación de dichas reacciones establecidas en el artículo 42, y en la sección 2 del presente anexo.

3. INFORME ANUAL DE SEGURIDAD POR EL PROMOTOR

23. El informe contendrá, en un apéndice, la información de seguridad de referencia en vigor al comenzar el período de notificación.

24. La información de seguridad de referencia en vigor al comienzo del período de notificación servirá como información de seguridad de referencia durante el período de notificación.

25. 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 período de notificación. A pesar del cambio de la información de seguridad de referencia, la que estaba en vigor al comenzar el período de notificación seguirá siendo la de referencia durante el período de notificación.

ANEXO IV

CONTENIDO DEL RESUMEN DE RESULTADOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

El resumen de resultados de los ensayos clínicos contendrá información sobre los siguientes elementos:

A. INFORMACIÓN SOBRE EL ENSAYO CLÍNICO

1. Identificación del ensayo clínico (incluido el título del ensayo y el número de protocolo).

2. Identificadores (incluidos el número UE de ensayo y otros identificadores).

3. Datos del promotor (incluidos los puntos de contacto científico y público).

4. Datos pediátricos reglamentarios (incluida información sobre si el ensayo clínico forma parte de un plan de investigación pediátrica).

5. Fase de análisis de resultados (incluida la información sobre la fecha de análisis intermedio de datos, el carácter provisional o final del análisis, la fecha de finalización global del ensayo clínico). En el caso de ensayos clínicos que reproduzcan estudios sobre medicamentos en investigación ya autorizados y utilizados conforme a las condiciones de autorización de comercialización, el resumen de los resultados debe indicar los problemas señalados en los resultados generales del ensayo clínico con respecto a aspectos importantes de la eficacia del medicamento en cuestión.

6. Información general sobre el ensayo clínico (incluida información sobre los objetivos principales del ensayo, su diseño, los antecedentes científicos y la explicación de la justificación para el ensayo; la fecha de inicio del ensayo, las medidas de protección de los sujetos de ensayo adoptadas, la terapia de base; los métodos estadísticos aplicados).

7. La población de los sujetos de ensayo (incluida información sobre el número de sujetos incluidos en el ensayo clínico en el Estado miembro implicado, en la Unión y en terceros países; el desglose por grupo de edad, y por género).

B. DISPOSICIÓN DE LOS SUJETOS DE ENSAYO

1. Selección (incluida información sobre el número de sujetos examinados, seleccionados y retirados; los criterios de inclusión y exclusión; detalles sobre la aleatorización y el enmascaramiento; medicamentos en investigación utilizados).

2. Período previo a la asignación.

3. Períodos posteriores a la asignación.

C. CARACTERÍSTICAS BASALES

1. Características basales (obligatorias) — edad.

2. Características basales (obligatorias) — género.

3. Características basales (opcionales) — característica específica del estudio.

D. CRITERIOS DE VALORACIÓN

1. Definiciones de los criterios de valoración (*).

2. Criterio de valoración nº 1*.

   Análisis estadísticos.

3. Criterio de valoración nº 2*.

   Análisis estadísticos.

(*) Se facilitará información sobre todos los criterios de valoración definidos en el protocolo.

E. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

1. Información sobre acontecimientos adversos.

2. Grupo de notificación de acontecimientos adversos.

3. Acontecimiento adverso grave.

4. Acontecimiento adverso no grave.

F. INFORMACIÓN ADICIONAL

1. Modificaciones globales sustanciales.

2. Interrupciones globales y reanudaciones.

3. Limitaciones, valorando las fuentes de sesgos potenciales e imprecisiones y advertencias.

4. Una declaración del solicitante con respecto a la exactitud de la información presentada.

ANEXO V

CONTENIDO DEL RESUMEN DE RESULTADOS DEL ENSAYO CLÍNICO COMPRENSIBLE PARA PERSONAS LEGAS

El resumen de resultados de los ensayos clínicos para personas legas contendrá información sobre los siguientes elementos:

1. Identificación del ensayo clínico (incluido el título del ensayo, el número de protocolo, el número UE del ensayo y otros identificadores).
2. Nombre y datos de contacto del promotor.
3. Información general sobre el ensayo clínico (incluido el lugar y la fecha de realización del ensayo, los objetivos principales del ensayo y una explicación de las razones por las que se realiza el ensayo).
4. La población de los sujetos de ensayo (incluida información sobre el número de sujetos incluidos en el ensayo en el Estado miembro en cuestión, en la Unión y en terceros países; el desglose por grupo de edad y por género; criterios de inclusión y exclusión).
5. Medicamentos en investigación utilizados.
6. Descripción de reacciones adversas y su frecuencia.
7. Resultados generales del ensayo clínico.
8. Observaciones sobre los resultados del ensayo clínico.
9. Indicación de si están previstos ensayos clínicos de seguimiento.
10. Información sobre dónde encontrar información adicional.

ANEXO VI

ETIQUETADO DE LOS MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN Y DE LOS MEDICAMENTOS AUXILIARES

A. MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN NO AUTORIZADOS

A.1. **Normas generales**

1. En el embalaje externo 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) el nombre de la sustancia y su dosis o potencia y, en el caso de ensayos clínicos enmascarados, el nombre de la sustancia debe figurar con el nombre del comparador o placebo tanto en el envase del medicamento no autorizado como del comparador o placebo;

   c) la forma farmacéutica, vía de administración, cantidad de unidades de dosificación;

   d) el número de lote o código de identificación del contenido y de la operación de acondicionamiento;

   e) un código de referencia del ensayo clínico que permita la identificación del ensayo, el centro, el investigador y el promotor, si no figura en otro lugar;

   f) el número de identificación del sujeto y/o del tratamiento y, en su caso, el número de la visita;

   g) el nombre del investigador [si no figura en las letras a) o e)];

   h) las instrucciones para el uso (podrá consistir en una referencia a un prospecto u otro documento explicativo destinado al sujeto o a quien administra el medicamento);

   i) la expresión «para uso exclusivo en ensayos clínicos» o un texto similar;

   j) las condiciones de conservación;

   k) período de validez (fecha de caducidad o fecha de nuevo análisis, según corresponda), expresado en formato «mes y año» y de modo no ambiguo, y

   l) 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, e incluirse información adicional, advertencias o instrucciones de manipulación.

3. No se precisará 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 prospecto o tarjeta que los muestren y se les ha indicado que los lleven consigo en todo momento.

A.2. **Etiquetado simplificado del acondicionamiento primario**

A.2.1. *El embalaje externo y el acondicionamiento primario van juntos*

4. Si al sujeto de ensayo o a quien administra el medicamento se les da el medicamento en un embalaje externo y un acondicionamiento primario que vayan a ir juntos, y el embalaje externo lleva las indicaciones que figuran en el punto A.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), cantidad de unidades de dosificación y, en el caso de ensayos que no impliquen el enmascaramiento de la etiqueta, el nombre o identificador y la dosis o potencia;

   c) el número de lote o código de identificación del contenido y de la operación de acondicionamiento;

d) un código de referencia que permita la identificación del ensayo clínico, el centro, el investigador y el promotor, si no figura en otro lugar;

e) el número de identificación del sujeto y/o del tratamiento y, en su caso, el número de la visita;

f) período de validez (fecha de caducidad o fecha de nuevo análisis, según corresponda), expresado en formato «mes y año» y de modo no ambiguo.

A.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 A.1, estos figurarán en el etiquetado del embalaje externo. El acondicionamiento primario llevará la siguiente información:

a) el nombre del contacto principal;

b) la vía de administración (podrá no indicarse en caso de formas sólidas por vía oral) y, en el caso de ensayos clínicos que no impliquen el enmascaramiento de la etiqueta, el nombre o identificador y la dosis o potencia;

c) el número de lote o código de identificación del contenido y de la operación de acondicionamiento;

d) un código de referencia que permita la identificación del ensayo clínico, 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, y

f) período de validez (fecha de caducidad o fecha de nuevo análisis, según corresponda), expresado en formato «mes y año» y de modo no ambiguo.

B. MEDICAMENTOS AUXILIARES NO AUTORIZADOS

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

a) el nombre del contacto principal;

b) el nombre del medicamento seguido de su dosis y su forma farmacéutica;

c) los principios activos, expresados cuantitativa y cualitativamente por unidad de dosificación;

d) el número de lote o código de identificación del contenido y de la operación de acondicionamiento;

e) un código de referencia de ensayo clínico que permita la identificación del centro de ensayo clínico, el investigador y el sujeto;

f) instrucciones de uso (podrá consistir en una referencia a un prospecto u otro documento explicativo destinado al sujeto o a quien administra el medicamento);

g) la expresión «para uso exclusivo en ensayos clínicos» o un texto similar;

h) las condiciones de almacenamiento, y

i) período de validez (fecha de caducidad o fecha de nuevo análisis, según corresponda).

C. ETIQUETADO ADICIONAL DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN AUTORIZADOS

7. De conformidad con el artículo 67, apartado 2, en el embalaje externo y en el acondicionamiento primario de estos medicamentos deberá aparecer la siguiente información:

a) el nombre del contacto principal;

b) un código de referencia de ensayo clínico que permita la identificación del centro de ensayo clínico, del investigador, del promotor y del sujeto;

c) la expresión «para uso exclusivo en ensayos clínicos» o un texto similar.

D. SUSTITUCIÓN DE LA INFORMACIÓN

8. Los datos que figuran en las secciones A, B y C, que no sean las que se enumeran en el punto 9, podrán suprimirse de la etiqueta de un medicamento y facilitarse por otros medios, por ejemplo, utilizando un sistema electrónico centralizado de aleatorización o un sistema de información centralizado, siempre que no se vean comprometidas la seguridad del sujeto de ensayo ni la fiabilidad y solidez de los datos. Este particular se justificará en el protocolo.

9. Los datos a que se refieren las siguientes letras no podrán omitirse de la etiqueta de un medicamento:

a) punto 1, letras b), c), d), f), h) y k);

b) punto 4, letras b), c), e) y f);

c) punto 5, letras b), c), e) y f);

d) punto 6, letras b), d), e), h) e i).

ANEXO VII

TABLA DE CORRESPONDENCIAS

Directiva 2001/20/CE	Presente Reglamento
Artículo 1, apartado 1	Artículo 1 y artículo 2, apartados 1 y 2, puntos 1, 2 y 4
Artículo 1, apartado 2	Artículo 2, apartado 2, punto 30
Artículo 1, apartado 3, párrafo primero	—
Artículo 1, apartado 3, párrafo segundo	Artículo 47, párrafo tercero
Artículo 1, apartado 4	Artículo 47, párrafo segundo
Artículo 2	Artículo 2
Artículo 3, apartado 1	—
Artículo 3, apartado 2	Artículos 4, 28, 29, y 76
Artículo 3, apartado 3	Artículo 28, apartado 1, letra f)
Artículo 3, apartado 4	Artículo 28, apartado 1, letra g)
Artículo 4	Artículos 10, apartado 1, 28, 29 y 32
Artículo 5	Artículos 10, apartado 2, 28, 29 y 31
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 54
Artículo 10, letra c)	Artículos 37 y 38
Artículo 11	Artículo 81
Artículo 12	Artículo 77
Artículo 13, apartado 1	Artículo 61, apartados 1 a 4
Artículo 13, apartado 2	Artículo 61, apartado 2
Artículo 13, apartado 3, párrafo primero	Artículos 62, apartado 1, y 63, apartados 1 y 3
Artículo 13, apartado 3, párrafo segundo	Artículo 63, apartado 1
Artículo 13, apartado 3, párrafo tercero	—
Artículo 13, apartado 4	Artículo 62
Artículo 13, apartado 5	—
Artículo 14	Artículos 66 a 70
Artículo 15, apartado 1	Artículo 78, apartados 1, 2 y 5
Artículo 15, apartado 2	Artículo 78, apartados 6

Directiva 2001/20/CE	Presente Reglamento
Artículo 15, apartado 3	—
Artículo 15, apartado 4	—
Artículo 15, apartado 5	Artículos 57, 58 y 78, apartado 7
Artículo 16	Artículo 41
Artículo 17, apartado 1, letras a) a c)	Artículo 42
Artículo 17, apartado 1, letra d)	—
Artículo 17, apartado 2	Artículo 43
Artículo 17, apartado 3, letra a)	—
Artículo 17, apartado 3, letra b)	Artículo 44 apartado 1
Artículo 18	—
Artículo 19, párrafo primero, primera frase	Artículo 75
Artículo 19, párrafo primero, segunda frase	Artículo 74
Artículo 19, párrafo segundo	Artículo 92
Artículo 19, párrafo tercero	—
Artículo 20	—
Artículo 21	Artículo 88
Artículo 22	—
Artículo 23	—
Artículo 24	—