

EL NUEVO REGLAMENTO EUROPEO SOBRE ENSAYOS CLÍNICOS: UNA PRIMERA APROXIMACIÓN

José Fernández-Rañada López-Dóriga y Juan Antonio de Lassaletta Fernández

Fecha de recepción: 25 julio 2014.

Fecha de aceptación y versión final: 12 septiembre 2014.

Resumen: La pérdida de competitividad de la Unión Europea en la realización de ensayos clínicos ha forzado a las autoridades comunitarias a reformar el marco normativo en esta materia, sustituyendo la Directiva 2001/20/CE por un Reglamento cuyas disposiciones pueden invocarse directamente. En este artículo, trataremos de apuntar algunos de los elementos claves de la reforma. El Reglamento se ocupa, por un lado, de asegurar una proporcionalidad en la valoración del riesgo para el sujeto de ensayo, respondiendo así a las críticas recibidas por la Directiva. Se introducen además novedades muy importantes en el proceso de autorización del ensayo clínico, permitiéndose la presentación de un solo expediente de solicitud a un portal único para todos los Estados miembros afectados. Otro de los aspectos claves es el de la transparencia de los datos del ensayo, que ha dado lugar a una intensa polémica.

Palabras clave: estudio clínico, ensayo clínico de bajo nivel de intervención, copromotor, armonización, portal de la Unión Europea.

Abstract: the European Union's loss of competitiveness in the conduct of clinical trials has left the EU authorities with no choice but to revise the legislative framework in the area, replacing Directive 2001/20/EC with a Regulation whose provisions can be relied upon directly. This article will attempt to outline some of the core elements of the reform. The Regulation seeks on the one hand to ensure proportionality in the appraisal of the risks posed to trial participants, thereby responding to some of the criticisms aimed at the Directive. Moreover, major changes have been made to the process for authorizing clinical trials, allowing for the submission of a single application to a one-stop portal for all of the member states concerned. Trial data transparency is another key aspect, stirring up no little controversy.

Key words: clinical study, low-intervention clinical trial, co-sponsor, harmonization, European Union portal.

1. INTRODUCCIÓN

Los ensayos clínicos son indispensables para la investigación clínica y, como tales, un factor fundamental para valorar la competitividad de un área económica en la denominada sociedad del conocimiento. Sin ensayos clínicos no habría nuevos medicamentos ni se desarrollarían los ya existentes.

Resulta por lo tanto fundamental corregir la actual dinámica en la Unión Europea, caracterizada, como reco-

noce la propuesta de Reglamento de la propia Comisión Europea, por una disminución de un 25% en el número de solicitudes de autorización de ensayos clínicos entre 2007 y 2011, por un aumento muy sustancial de los costes de realización de los ensayos clínicos y de un 90% en el plazo medio para iniciar un ensayo clínico¹.

La Comisión Europea reconocía en su propuesta de Reglamento que, a pesar de las importantes mejoras que aportó en su momento, la anterior

Directiva era "posiblemente el acto legislativo de la Unión Europea más criticado en el ámbito de los productos farmacéuticos" y que las "disposiciones de la Directiva 2001/20/CE han obstaculizado la realización de ensayos clínicos en Europa".

Consciente de ello, la Comisión propuso hace unos años la sustitución de la Directiva. Y lo hizo por un texto que adoptaba la forma jurídica de un Reglamento. Solo este último garantiza que los Estados miembros basen

su evaluación de una solicitud de autorización de ensayo clínico en un texto idéntico, y no en diversas medidas nacionales de transposición que frecuentemente son "similares pero distintas". En este contexto, se considera que esta forma jurídica 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 pretenden reducir, por tanto, al mínimo.

El Reglamento ha entrado en vigor a los veinte días de su publicación en el Diario Oficial de la UE. Sin embargo, no será de aplicación hasta que esté plenamente operativo el portal único y la base de datos de la UE prevista en el propio Reglamento y, en ningún caso, según reza el artículo 99, antes del 28 de mayo de 2016. Conviene recordar que a partir de la fecha de su aplicación, el Reglamento será directamente aplicable en cada uno de los Estados miembros y obligatorio en todos sus elementos.

Por lo que se refiere al ámbito español, en la actualidad se encuentra en tramitación el proyecto de Real Decreto² por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los comités de ética de la investigación con medicamentos y el registro de estudios clínicos. El proyecto

persigue los siguientes objetivos: (i) adaptar la legislación española, en un texto consolidado, a aquellos cambios e interpretaciones que se han introducido a nivel europeo en el proceso de armonización de

la figura del llamado "ensayo clínico de bajo riesgo", respecto del que se flexibilizan los requisitos necesarios para su puesta en marcha.

Parece en todo caso conveniente que la redacción final del Real Decre-

El Reglamento ha entrado en vigor a los veinte días de su publicación en el Diario Oficial de la UE. Sin embargo, no será de aplicación hasta que esté plenamente operativo el portal único y la base de datos de la UE prevista en el propio Reglamento y, en ningún caso, según reza el artículo 99, antes del 28 de mayo de 2016.

la autorización de ensayos clínicos (desde que entró en vigor el Real Decreto 223/2004); (ii) mejorar el procedimiento de autorización de ensayos clínicos con una orientación adaptada al riesgo y a través de una evaluación coordinada del ensayo por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ("AEMPS") y el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos ("CEIm") que en este punto vendrá a sustituir a los antiguos CEIC, emitiéndose un dictamen único que venía siendo demandado desde hace tiempo por los promotores de los ensayos clínicos; (iii) el establecimiento de un único punto de contacto para el promotor en sus relaciones con la AEMPS y el CEIm y las autoridades competentes de las Comunidades Autónomas, o la utilización de medios electrónicos en las solicitudes y comunicaciones entre la AEMPS, el CEIm, el promotor y demás agentes implicados; (iv) promover la transparencia de los estudios clínicos con medicamentos y la disponibilidad de información completa y exacta sobre los mismos; y (v) la introducción de

to vaya a tener lugar una vez esté en vigor el Reglamento europeo.

2. ÁMBITO DE APLICACIÓN

El nuevo Reglamento resulta de aplicación a todos los ensayos clínicos realizados en la Unión Europea.

Lo primero que hace la nueva norma es aclarar la definición de ensayo clínico, a partir del concepto más amplio de "estudio clínico", del cual el primero es una categoría.

Serán ensayos clínicos los estudios clínicos que cumplan alguna de las condiciones establecidas en la norma; en particular, aquellos en los que:

- (i) 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;
- (ii) La decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico, o

(iii) Se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo que van más allá de la práctica clínica habitual.

Dentro del concepto de ensayo clínico, se define a su vez el de "ensayo clínico de bajo nivel de intervención" (contemplado también en el Proyecto de Real Decreto por el que se regulan los Ensayos Clínicos), en el que (a) los medicamentos en investigación están autorizados, (b) el protocolo prevé que los medicamentos se utilicen de conformidad con la autorización de comercialización o que su uso de base en pruebas y esté respaldado por determinados datos científicos publicados, y (c) los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo adicional para la seguridad que es mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual. Estos ensayos clínicos están sujetos a normas menos exigentes en diversos apartados.

El Reglamento no se aplica a estudios observacionales, entendidos como aquellos estudios clínicos que no reúnan las características de los ensayos clínicos, antes referidas.

3. LA FIGURA DEL COPROMOTOR Y LA DEL REPRESENTANTE LEGAL DEL PROMOTOR EN LA UNIÓN EUROPEA

Para tratar de cubrir los supuestos en los que redes poco estructuradas o informales de investigadores o instituciones de investigación realicen

conjuntamente un ensayo clínico (y no sólo estos supuestos, pensamos nosotros, sino también algunos otros en los que la exclusión de esta figura no parecía tener justificación) se admite la existencia de uno o varios promotores (copromotores).

En cuanto a la responsabilidad de los copromotores, el Reglamento se limita a señalar que *"todos ellos deben estar sometidos a las obligaciones del promotor con arreglo al 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"*. A nuestro juicio, con ello se está haciendo referencia a una responsabilidad conjunta de los copromotores, pero no se regula expresamente el tipo de responsabilidad (solidaria o mancomunada) de los mismos. Probablemente lo más correcto, al menos en nuestro Derecho, sea entender que es solidaria. Si, el carácter tuitivo de

esta referencia debe entenderse hecha a la posibilidad de realizar una distribución interna de la responsabilidad, pero no a que la regla de la solidaridad resulte disponible. Esta interpretación resultaría coherente con el contenido del apartado 72.2 del Reglamento, que establece la obligación de designar a responsables para el cumplimiento de determinados procedimientos y aspectos concretos del ensayo, y con el artículo 75 del Reglamento, que prevé que el capítulo en el que se contienen las anteriores normas no afectará a la responsabilidad civil o penal del promotor.

En todo caso, las cuestiones de responsabilidad civil o penal por daños causados a un paciente dependen de la normativa nacional aplicable por lo que este es un aspecto que deberá aclararse en el nuevo Real Decreto, cuyo proyecto no prevé actualmente la posibilidad de que existan varios promotores.

Por último, en el caso de que existan varios copromotores de un ensayo

A título introductorio, la principal novedad del Reglamento es la simplificación de los procedimientos sin restar garantías para los participantes.

nuestro sistema normativo lleva a establecer que, cuando no se concierte seguro u otra garantía financiera o, por cualquier circunstancia, el seguro o la garantía financiera concertados no cubran enteramente los daños, la responsabilidad del promotor, el investigador principal y el hospital es solidaria, esta debería ser también la regla aplicable en el caso de que exista más de un promotor.

Continúa el nuevo Reglamento admitiendo que los copromotores *"puedan repartir las responsabilidades mediante acuerdo contractual"*. Creemos que, al menos en nuestra normativa,

clínico, creemos que resultará fundamental la suscripción de un contrato entre los mismos, no ya sólo a los efectos de distribuirse las obligaciones del promotor, sino también para regular cuestiones tan importantes como el proceso de adopción de las decisiones que al promotor le corresponda tomar durante el ensayo y la titularidad de los derechos derivados del mismo.

Por lo que se refiere a la obligación del promotor no establecido en la Unión Europea de tener un representante legal establecido en la Unión, el Reglamento permite al Estado o Esta-

dos miembros concernidos no aplicar este requisito en los ensayos clínicos que vayan a realizarse únicamente en su/s territorio/s, siempre y cuando garanticen que el promotor designa al menos una persona de contacto en su territorio que será el destinatario de todas las notificaciones al promotor previstas en el Reglamento. El proyecto de nuevo Real Decreto se limita a recoger la previsión del actual Real Decreto 223/2004 de que "el promotor o su representante legal habrá de estar establecido en uno de los Estados miembros de la Unión Europea", por lo que será preciso hacer un seguimiento de la posible evolución de esta disposición.

4. PROCEDIMIENTO DE AUTORIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO

A título introductorio, la principal novedad del Reglamento es la simplificación de los procedimientos sin restar garantías para los participantes. El procedimiento único de presentación se aplica tanto a los ensayos clínicos realizados por un solo Estado miembro como a los realizados por varios Estados miembros.

Se trata de un procedimiento de evaluación flexible y rápido que no implica la creación de una nueva burocracia a nivel central sino que está controlada principalmente por los Estados miembros, con la participación de todos los Estados miembros en los que el promotor tiene previsto llevar a cabo el ensayo clínico. A tal efecto, hay una identificación de los aspectos del ensayo que requieren una posición común por parte de todos los Estados miembros participantes (la denominada "parte I" del informe) y de aquellos aspectos que requieren solo una evaluación nacional (la denominada "parte II" del informe). Se introduce el concepto de Estado miembro notificante, que es quien debe hacer el informe de evaluación y la necesidad de un solo punto de contacto que transmita la posición del Estado respecto a la participación

en el ensayo, con independencia de quienes sean los encargados de realizar la evaluación. Además se fijan unos plazos de evaluación más breves con la intención de fomentar la investigación clínica en la Unión Europea.

4.1. Presentación de la solicitud

4.1.1. Designación del Estado miembro notificante

El promotor presentará un expediente de solicitud a los Estados miembros en los que desee realizar un ensayo, a través de un "portal único" enlazado a una base de datos de la Unión Europea, gestionado por la Comisión Europea y gratuito para los promotores. El portal deberá ser técnicamente avanzado y de fácil manejo para evitar trabajo innecesario. El promotor propondrá a uno de los Estados miembros implicados como Estado miembro notificante. Se establecen una serie de reglas de designación para el caso que: (i) un Estado miembro implicado no propuesto desee ser el Estado miembro notificante; (ii) el Estado miembro notificante no desee serlo; (iii) ningún Estado miembro implicado desee ser el Estado miembro notificante; o (iv) más de un Estado miembro implicado desee ser el Estado miembro notificante.

4.1.2. Validación de la solicitud

En un plazo de diez (10) 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; y
- b) si el expediente de solicitud está completo.

Los Estados miembros implicados podrán comunicar al Estado miembro

notificante cualquier observación pertinente para la validación. En relación con esta cuestión, debemos aclarar que los comités éticos desempeñan una importante función al garantizar que se tienen en cuenta ciertas particulares de los Estados miembros. Sin embargo, una preocupación de carácter ético por parte de un Estado miembro no debería impedir a otros Estados miembros afectados llevar a cabo un determinado ensayo clínico. A efectos de clarificar esta cuestión, en el trámite de enmiendas de la propuesta de Reglamento, se trató de introducir un redactado adicional que de forma expresa, explicitara que el Estado miembro declarante no invocaría razones éticas como justificación para considerar que la solicitud está incompleta o no entra en el ámbito de aplicación del presente Reglamento, si bien esta enmienda no llegó a prosperar³.

Si el Estado miembro notificante no hace ninguna notificación al promotor en el plazo de diez (10) días a partir de la presentación del expediente de solicitud, el ensayo clínico solicitado se considerará incluido en el ámbito de aplicación del presente Reglamento y la solicitud de expediente se considerará completa. En efecto, el Reglamento se basa en el principio de aprobación tácita, introducido por la Directiva 2001/20/CE, como un instrumento para garantizar la observancia de los plazos, que son esenciales no solo para hacer posible un acceso rápido a tratamientos innovadores, sino también para mantener

la competitividad de la investigación clínica europea.

Cuando el Estado miembro notificante 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, para que el promotor presente sus observaciones sobre la solicitud o complete el expediente de solicitud a través del portal de la UE.

4.2. Informe de evaluación (parte I y parte II)

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

Si el ensayo clínico afecta a más de un Estado miembro, el proceso de evaluación constará de tres fases: (i) una fase de evaluación inicial, por parte del Estado miembro notificante en el plazo de 26 días a partir de la fecha de validación; (ii) una fase de examen coordinado que se llevará a cabo en el plazo de 12 días a partir del final de la fase de evaluación inicial y contará con la participación de todos los Estados miembros implicados; y 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.

El siguiente cuadro incluye a modo resumen los aspectos comprendidos dentro de cada una de las dos partes del informe de evaluación:

Parte I	Parte II
<ul style="list-style-type: none"> - Beneficios terapéuticos esperados - Pertinencia del ensayo - Calidad científica: fiabilidad y consistencia de los datos obtenidos - Riesgos e inconvenientes derivados del ensayo - Requisitos de fabricación, importación y etiquetado - Manual del investigador adecuado 	<ul style="list-style-type: none"> - Consentimiento informado - Seguro - Procedimientos de reclutamiento - Idoneidad de investigadores e instalaciones - Memoria económica (compensación a investigadores y participantes) - Uso y recogida de muestras biológicas - Protección de datos personales

4.2.1. Parte I

El Estado miembro notificante evaluará la solicitud en relación con los aspectos incluidos dentro de la parte I del informe. Tras esta evaluación el Estado miembro notificante emitirá un informe de evaluación que contendrá una de las siguientes conclusiones: (a) la realización del ensayo clínico es aceptable; (b) la realización del ensayo clínico es aceptable pero sometida al cumplimiento de condiciones específicas; o (c) la realización del ensayo clínico no es aceptable habida cuenta de los requisitos establecidos en el Reglamento.

Si la conclusión del Estado miembro notificante sobre la parte I es que la realización del ensayo no es aceptable, esa conclusión se considerará la conclusión de todos los Estados miembros implicados. Por otra parte si la conclusión del Estado miembro notificante sobre la parte I es que la realización del ensayo es aceptable o aceptable supeditada al cumplimiento de determinadas condiciones, esa conclusión se considerará la conclusión del Estado miembro implicado, que incluirá en la decisión su propia conclusión sobre la parte II del informe de evaluación.

El 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 tasados: (a) cuando considere que la participación en el ensayo clínico supondría que los sujetos del ensayo clínico recibieran un tratamiento inferior al de la práctica clínica habitual en el Estado miembro implicado; (b) el incumplimiento de su derecho nacional sobre requisitos específicos aplicables a grupos especiales de medicamentos; o (c) observaciones sobre la seguridad del sujeto de ensayo y la fiabilidad y la solidez de los datos presentados.

En relación con los aspectos comprendidos dentro de la parte I del informe de evaluación, las siguientes cuestiones fueron objeto de enmienda durante la tramitación de la propuesta de Reglamento, si bien esas enmiendas no fueron recogidas finalmente en el texto final aprobado⁴:

a) Hemos señalado que el Reglamento en su artículo 8, apartado 4, permite a un Estado miembro afectado manifestar su desacuerdo, en base a motivos tasados, con la conclusión del Estado miembro notificante por lo que se

refiere a la parte I del informe de evaluación. Una de las enmiendas que se propusieron y que no llegó a aceptarse, permitía, en tal caso, que el Estado miembro en desacuerdo pudiera autoexcluirse ("opt-out") de las conclusiones del Estado miembro declarante y que el ensayo no pudiera llevarse a cabo en el Estado miembro afectado. Finalmente, el Reglamento establece como mecanismo que el Estado miembro en desacuerdo establecerá un procedimiento de recurso de dicha denegación.

- i) A la hora de sopesar diversos factores, en la evaluación de los ensayos clínicos, se quiso regular que éstos no solamente tuvieran beneficios terapéuticos y para la salud pública sino también beneficios para la calidad de vida de los pacientes.
- ii) A la hora de evaluar tanto los beneficios terapéuticos y para la salud pública como los riesgos e inconvenientes para el sujeto, se argumentó la conveniencia de definir de antemano subgrupos de población (por ejemplo, mujeres y ancianos) que probablemente fuesen a tomar el producto que se investiga. Según los proponentes de esta enmienda, la información obtenida en los ensayos clínicos únicamente podía considerarse fiable y sólida si reflejaba adecuadamente los grupos de población por lo que para garantizar una interpretación y uso correctos de los datos debían definirse de antemano los subgrupos de población. En línea con lo anterior, en el caso de una enfermedad rara, la difícil-

dad de efectuar un ensayo clínico deriva a menudo del bajo número de pacientes y de la dispersión geográfica de estos. Por ello se proponía tener en cuenta en todo caso a las subpoblaciones, al evaluar los beneficios terapéuticos y para la salud pública y los riesgos e inconvenientes para el sujeto.

4.2.2. Parte II

La distinción establecida por el Reglamento en relación con las distintas partes del informe de evaluación no prejuzga qué organismo dentro de un Estado miembro llevará cabo la evaluación ni interfiere con la organización interna de cada Estado miembro en cuanto a qué organismos participan en el proceso de autorización de un ensayo clínico. En efecto, el Reglamento deja claro qué aspectos se tratan en cooperación entre los Estados miembros, y cuáles deben ser abordados por separado cada Estado miembro por ser de carácter intrínsecamente nacional, local o ético. Pero dentro de esos límites, el Reglamento a diferencia de la Directiva 2001/20/CE, no establece qué organismos de un Estado miembro aprueban las solicitudes de autorización de ensayos clínicos, ni armoniza el funcionamiento exacto de los comités de ética. Dicho esto, los Estados miembros deben garantizar una evaluación independiente y de calidad en los plazos establecidos en el Reglamento. Toda solicitud de autorización de ensayo clínico tendrá que ser evaluada conjuntamente por un número razonable de personas independientes, legos incluidos, que reúnan entre todas las cualificaciones y la experiencia necesarias. Los Estados miembros velarán por que estas persona no tengan conflictos de intereses ni intereses financieros o personales que puedan afectar a su imparcialidad.

Con arreglo al nuevo régimen, el Estado miembro notificante actúa como coordinador de la evaluación del ensayo en los Estados implicados con

el fin de lograr una posición común, aunque la autorización será nacional. En línea con lo señalado, cada uno de los Estados miembros implicados evaluará, para su territorio, los distintos aspectos de la solicitud regulados en el artículo 7 del Reglamento (ver parte II del cuadro superior). Tras estas valoraciones, cada uno de los Estados implicados comunicará al promotor del ensayo clínico, a través del portal de la UE, si el ensayo clínico se autoriza, si se autoriza con condiciones o si se deniega su autorización (artículo 8).

En relación con el proceso de evaluación de la parte II del informe, destacamos las siguientes consideraciones:

- a) Los mecanismos de indemnización de los daños y perjuicios están incluidos dentro de la parte II y por ello el Reglamento se limita a establecer en el artículo 76 que corresponde a los Estados miembros velar por que existan mecanismos indemnizatorios en la forma de seguro, garantía o mecanismo similar. Se ha criticado por ciertos sectores que esta materia no haya sido objeto de armonización para solventar las cuestiones que se plantean en la práctica derivadas del carácter nacional de estos mecanismos. Por ejemplo, la dificultad de extender una póliza contratada en un Estado miembro a otro Estado miembro para el mismo ensayo clínico; que la extensión de la cobertura de las pólizas no es uniforme en todas las jurisdicciones incluso cuando se refieren a los riesgos de un mismo ensayo clínico, o el carácter territorial de las pólizas que no permitiría reclamar daños derivados del mismo ensayo clínico en una jurisdicción distinta a aquella en la que se contrató.
- i) No se aceptó una enmienda que pretendía priorizar ciertas solicitudes de ensayos clínicos, con

arreglo a los plazos acordados y a las medidas que se contemplan en el presente Reglamento, para mejorar la situación de pacientes que padecen enfermedades poco o muy poco frecuentes graves y potencialmente mortales⁵.

- ii) El Reglamento se basa en el principio de aprobación tácita, introducido por la Directiva 2001/20/CE, como un instrumento para garantizar la observancia de los plazos, que son esenciales no solo para hacer posible un acceso rápido a tratamientos innovadores, sino también para mantener la competitividad de la investigación clínica europea.

4.3. Reiteración de una solicitud

El artículo 13 regula 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.

En relación con esta cuestión y en la medida que el artículo dice textualmente que se considerará una nueva solicitud, hubiera sido deseable, para evitar cargas burocráticas innecesarias y la duplicidad de tareas, que la nueva solicitud fuese acompañada de cualesquiera informes de evaluación previos y de las consideraciones de los Estados miembros afectados; señalando asimismo los cambios realizados en la versión original del protocolo o los motivos que justifican una nueva entrega del expediente de solicitud.

4.4. Procedimiento de autorización de las modificaciones sustanciales de un ensayo clínico

Tras la autorización inicial de un ensayo clínico, éste puede verse afectado por diversos tipos de modificaciones tales como el diseño, la metodología, el investigador o el centro. El Regla-

la finalización normal del ensayo, la paralización temporal o la finalización anticipada del mismo (incluyendo los casos en los que concurren razones de seguridad para los sujetos del ensayo).

Una de las cuestiones más relevantes y controvertidas del Reglamento, sin perjuicio de su análisis pormenorizado en el apartado 7 del presente

Una de las cuestiones más relevantes y controvertidas del Reglamento, sin perjuicio de su análisis pormenorizado en el apartado 7 del presente artículo, es la presentación de los resultados del ensayo.

mento contiene una prolija regulación en los artículos 15 a 24 muy similar a la establecida para la autorización inicial y que deberá seguirse cuando se trate de modificaciones sustanciales del ensayo, entendidas como aquéllas que tienen repercusiones importantes en la seguridad y los derechos de los sujetos de ensayo o en la fiabilidad y consistencia de los datos obtenidos en el ensayo clínico.

5. NOTIFICACIONES DE HITOS

Una de las novedades del Reglamento es la obligación que recae sobre el promotor, de notificar a través del portal de la UE una serie de hitos relacionados con la tramitación y el contenido del ensayo clínico para que los pacientes puedan sopesar debidamente la posibilidad de participar en un ensayo y para que los Estados miembros implicados puedan supervisarlos de una forma eficaz (considerando 37). En ese sentido, los artículos 36 a 38 del Reglamento establecen una serie de disposiciones y plazos para la notificación del inicio del ensayo clínico, del final de la selección de los sujetos,

artículo, es la presentación de los resultados del ensayo. Con arreglo al artículo 37, en el plazo de un año contado desde la terminación del ensayo en todos los Estados miembros implicados y con independencia del resultado positivo o negativo del mismo, el promotor enviará a la base de datos de la UE un resumen de los resultados del ensayo clínico. Por su parte, el mismo artículo obliga al solicitante de una autorización de comercialización del medicamento objeto de investigación, a enviar a la base de datos de la UE el informe del ensayo clínico, en un plazo de 30 días a partir de la fecha en que se haya concedido la autorización de comercialización o se haya retirado la solicitud.

6. PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS DEL ENSAYO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Los artículos 28 y 29 del Reglamento contienen una regulación pormenorizada de los requisitos necesarios para la válida obtención del consentimiento previo, escrito e informado de los sujetos que participan en el

ensayo clínico o, en su caso, de sus representantes legales. También se contienen disposiciones especiales para el caso de que participen en el ensayo personas incapaces (artículo 31), menores (artículo 32) o mujeres embarazadas o en periodo de lactancia (artículo 33). Por su parte el artículo 34 permite que los Estados miembros establezcan disposiciones complementarias en relación con determinados colectivos, tales como las personas privadas de libertad o las personas que residan en centros asistenciales.

Con arreglo a los considerandos del Reglamento, se han introducido una serie de novedades en relación con la Directiva 2001/20/CE tratando de dar cobertura a las siguientes cuestiones:

6.1 Las normas para determinar el representante legalmente designado de las personas incapaces y de los menores, difieren entre los Estados

les. Por ello, el Reglamento da cabida a esta particularidad, estableciendo que la entrevista previa con un posible sujeto del ensayo sea realizada por un miembro del equipo de investigación, que esté facultado para esta tarea con arreglo al derecho nacional del Estado miembro donde tenga lugar la selección de los sujetos (considerando 30).

6.3 Para certificar que el consentimiento informado se otorga voluntariamente, el investigador debe tener en cuenta todas las circunstancias que puedan influir en la decisión de un sujeto para participar en un ensayo, en particular, si el sujeto pertenece a un grupo desfavorecido social o económicamente que pueda influir de manera inapropiada en su decisión (considerando 31).

6.4 Por último se regula el consentimiento informado en situaciones de urgencia en las que no es posible obtener el consentimiento antes de la

Se trata de asegurar que la información de acceso público contenida en la base de datos de la Unión Europea contribuya 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.

miembros por lo que serán éstos los que continuarán determinando quiénes son los representantes legales de esos colectivos (considerando 27).

6.2 En algunos Estados miembros, la única persona facultada con arreglo al derecho nacional para realizar una entrevista con los sujetos del ensayo es un médico, en tanto que en otros Estados miembros la entrevista previa la llevan a cabo otros profesiona-

les, permitiendo la inclusión de esos pacientes en el ensayo clínico, sujeto a una serie de estrictas condiciones (artículo 35).

7. LA TRANSPARENCIA DE LOS DATOS DEL ENSAYO

Para asegurar un nivel suficiente de transparencia en los ensayos clínicos, la base de datos de la Unión Europea debe contener toda la información pertinente sobre el ensayo clínico

presentada a través del portal de la Unión Europea. Como el propio Reglamento señala en su parte expositiva, se trata de asegurar que la información de acceso público contenida en la base de datos de la Unión Europea contribuya 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.

Se trata de un difícil equilibrio de intereses. Por un lado, los de las organizaciones de pacientes y otros organismos que, siguiendo la línea marcada por el Defensor del Pueblo Europeo, reclaman la máxima transparencia para evitar una duplicidad de esfuerzos y permitir el escrutinio secundario independiente de los resultados de los ensayos clínicos, en aras de fomentar la capacidad de innovación de la investigación. Por el otro, los legítimos derechos tanto de la industria farmacéutica como de los propios pacientes de proteger convenientemente su información confidencial y los intereses comerciales de la primera (incluyendo sus derechos de propiedad intelectual y/o industrial), a fin de estimular la investigación y desarrollo de nuevos fármacos.

Son los mismos intereses que se encuentran en juego en la preparación de la nueva política de publicación de información de ensayos clínicos de la Agencia Europea del Medicamento, que se halla en pleno proceso de revisión. Como no podía ser de otro modo, la Agencia Europea del Medicamento ha recordado en varias oca-

siones que la nueva política, de aprobarse, se entenderá sin perjuicio del Reglamento 1049/2001, relativo al acceso del público a documentos comunitarios, y del Reglamento que es objeto de este artículo. La Agencia Europea ha pospuesto la aprobación de la nueva política a la reunión de su Consejo del próximo mes de octubre. Este retraso no es sino una muestra más del intenso debate que está teniendo lugar en Europa en relación con esta cuestión, como lo acreditan dos importantes casos (InterMune/EMA, Caso T-73/13 y AbbVie/EMA, Caso T-44/13) pendientes de resolución en el Tribunal de Justicia de la Unión Europea. Pese a que la Agencia Europea no se ha referido a estos casos, es probable que los retrasos que se están produciendo en el proceso de aprobación de la nueva política se deban en cierta medida a su voluntad de conocer la posición del Tribunal de Justicia de la Unión Europea antes de concluir el referido proceso.

El Reglamento establece que la base de datos de la Unión Europea será de acceso público, a menos que la totalidad o una parte de la información que contenga justifique la confidencialidad por razones como la protección de datos personales o la 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”*.

Como señalábamos antes, la base de datos de la Unión Europea *“contendrá los datos y la información pre-*

sentados de conformidad con el Reglamento”. Esto incluye, por ejemplo, (i) el resumen de los resultados del ensayo clínico que el promotor debe remitir en el plazo de un año a partir de la finalización del ensayo clínico, conforme a lo establecido en el anexo IV al Reglamento, y el resumen redactado en un lenguaje comprensible para una persona leiga, conforme se establece en el anexo V al Reglamento, así como (ii) el informe del estudio clínico, que debe enviarse en un plazo de 30 días a partir de la fecha en que se haya concedido la autorización de comercialización.

8. CONCLUSIONES

Las autoridades comunitarias son plenamente conscientes de la situación de los ensayos clínicos en la Unión Europea y de la problemática planteada por la Directiva 2001/20/CE. A nuestro juicio, las reformas introducidas en el proceso de autorización del ensayo clínico y la forma jurídica que se le ha dado a la nueva norma suponen un esfuerzo importante que sin duda contribuye a la simplificación y armonización de las reglas aplicables a la realización de ensayos clínicos. No obstante, este esfuerzo no deja de ser un paso más en un camino que aún no se ha completado. Sin embargo, la efectiva armonización del proceso de autorización puede encontrar un obstáculo en las competencias que se siguen atribuyendo a los Estados miembros en relación con la “parte I” del informe, según hemos visto en el apartado 4.2 de este artículo. Los Estados miembros implicados pueden manifestar su desacuerdo con la conclusión del Estado miembro notificante en relación con la “parte I” del informe de evaluación y por motivos tasados.

Del mismo modo, han quedado fuera del Reglamento y, por lo tanto, fuera del proceso de armonización una serie de ensayos clínicos (los denominados *“non-commercial clinical trials”* en la terminología anglosajona) que

se llevan a cabo por ciertos colectivos (los investigadores) o en el ámbito académico. Dichos ensayos constituyen un importante porcentaje de los ensayos realizados en el ámbito de la Unión Europea y seguirán regulándose esencialmente a nivel nacional.

Conviene recordar en todo caso que el Reglamento no será de aplicación hasta que esté plenamente operativo el portal único y la base de datos de la UE prevista en el mismo y, en ningún caso, antes del 28 de mayo de 2016.

Desde el punto de vista español, será fundamental, a partir de ahora, hacer un seguimiento del proyecto de Real Decreto por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los comités de ética de la investigación con medicamentos y el registro de estudios clínicos. ■

José Fernández-Rañada López-Dóriga y Juan Antonio de Lassaletta son abogados de J&A Garrigues, S.L.P.

[1] Datos del año 2010, según la Propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE (Bruselas, 17.7.2012 COM (2012) 369 final 2012/0192 (COD)).

[2] <https://www.msssi.gob.es/normativa/docs/Rdensayosclnicosm.pdf>.

[3] Informe de 7 de junio de 2013 sobre la Propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE (Bruselas, 17.7.2012 COM(2012) 369 final 2012/0192 (COD)).

[4] Informe de 7 de junio de 2013 sobre la Propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE (Bruselas, 17.7.2012 COM(2012) 369 final 2012/0192 (COD)).

[5] Vid referencia a la nota 4 anterior.