

DIRECTIVA NÚM. 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

EL PARLAMENTO EUROPEO Y
EL CONSEJO DE LA UNIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado Constitutivo de la Comunidad Europea, y en particular su artículo 95.

Vista la propuesta de la Comisión.

Visto el dictamen del Comité Económico y Social.

De conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 251 del Tratado.

Considerando lo siguiente:

(1) La Directiva 65/65/CEE del Consejo, de 26 de enero de 1965, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre medicamentos, establece que en las solicitudes de autorización para la comercialización de un medicamento debe adjuntarse un expediente con información y documentos relativos a los resultados de las pruebas y ensayos clínicos realizados con el producto. La Directiva 75/318/CEE del Consejo, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxicofarmacológicos y clínicos en materia de pruebas de

medicamentos fija normas uniformes sobre la apertura y presentación de estos expedientes.

(2) Los principios de base aceptados para la realización de ensayos clínicos con seres humanos son la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano respecto a la aplicación de la biología y la medicina, tal y como se menciona, por ejemplo, en la versión de 1996 de la Declaración de Helsinki. La protección de los sujetos de un ensayo clínico se garantiza mediante una evaluación de riesgos basada en los resultados de pruebas toxicológicas previas a todo ensayo clínico, el control efectuado por parte de los comités éticos y de las autoridades competentes de los Estados miembros así como por las normas sobre protección de los datos personales.

(3) Las personas que no están en condiciones de dar su consentimiento a un ensayo clínico han de recibir protección especial. Incumbe a los Estados miembros establecer las disposiciones correspondientes. Estas personas no podrán participar en ensayos clínicos cuando sea posible obtener los mismos resultados con personas en condiciones de dar su consentimiento. De manera

general, estas personas únicamente deberían participar en ensayos clínicos cuando haya motivos fundados para suponer que la administración del medicamento proporcionará a los pacientes un beneficio directo superior a los riesgos. No obstante, es preciso llevar a cabo ensayos clínicos en los que intervengan niños para mejorar el tratamiento disponible para ellos. Los niños constituyen un grupo vulnerable de población, con diferencias de desarrollo, fisiología y psicología con respecto a los adultos, lo que hace particularmente importante la investigación vinculada a la edad y al desarrollo en beneficio de este grupo. Los medicamentos destinados a los niños, incluidas las vacunas, han de ser objeto de ensayos científicos antes de proceder a su utilización generalizada, lo que sólo puede conseguirse garantizando que los medicamentos que puedan poseer un valor clínico importante para los niños sean objeto de estudio detallado. Los ensayos clínicos necesarios deben realizarse en condiciones de protección óptima de los sujetos. Por tanto, es preciso fijar criterios de protección de los niños en la realización de ensayos clínicos.

(4) En el caso de otras personas que no están en condiciones de dar su consentimiento como, por ejemplo, las personas que padecen demencia, los pacientes psiquiátricos, etcétera, la participación en ensayos clínicos se debe realizar con arreglo a criterios aún más restrictivos. Los medicamentos en investigación únicamente podrán administrarse a las personas cuando existan motivos fundados para suponer que el beneficio derivado de dicha administración supera los posibles riesgos. En tales casos, además, antes de la participación en un ensayo clínico de tal tipo será necesario obtener el consenti-

miento por escrito del representante legal del paciente, que deberá otorgarse en cooperación con el médico que le asiste.

(5) El concepto de representante legal hace referencia a la legislación nacional vigente y, en consecuencia, puede comprender personas físicas o jurídicas, autoridades y/o organismos previstos por la legislación nacional.

(6) A fin de lograr una protección óptima de la salud, no se deberán llevar a cabo ni en la Comunidad ni en terceros países pruebas obsoletas o repetitivas. Por lo tanto, procede que la armonización de los requisitos técnicos para el desarrollo de medicamentos tenga lugar en foros adecuados, entre otros la Conferencia Internacional de Armonización.

(7) Los medicamentos contemplados en la parte A del anexo del Reglamento (CEE) núm. 2309/93 del Consejo, de 22 de julio de 1993, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, entre los que se encuentran los productos destinados a la terapia génica y celular, deben someterse obligatoriamente a una evaluación científica previa de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, en lo sucesivo denominada la "Agencia", realizada con la colaboración del Comité de Especialidades Farmacéuticas, para que la Comisión pueda autorizar su comercialización; en el curso de esa evaluación, dicho Comité puede exigir información exhaustiva sobre los resultados de los ensayos clínicos en los que se fundamente la solicitud de dicha auto-

rización y, por consiguiente, sobre la forma en que se han llevado a cabo, así como que el solicitante efectúe ensayos clínicos complementarios. Debe, por tanto, establecerse lo necesario para que la Agencia disponga de toda la información relativa a la realización de los ensayos clínicos con dichos medicamentos.

(8) Un dictamen único de cada Estado miembro implicado reduce el plazo hasta el comienzo de un ensayo sin poner en peligro el bienestar de las personas que participan en el ensayo y sin excluir su realización en lugares concretos.

(9) Conviene que los Estados miembros donde se realice el ensayo clínico dispongan de información sobre el contenido, el inicio y la finalización del ensayo y que todos los demás Estados miembros puedan disponer de dicha información. Debe, por tanto, crearse una base europea de datos que recoja dicha información, respetando las normas de confidencialidad.

(10) Los ensayos clínicos constituyen operaciones complejas que suelen durar más de un año y en las que a menudo intervienen numerosos participantes, que se llevan a cabo normalmente en diversos centros de investigación situados, por lo general, en varios Estados miembros; en la actualidad, las normas relativas al inicio y realización de los ensayos clínicos, así como los requisitos para su correcto desarrollo varían considerablemente de un Estado miembro a otro, lo cual retrasa y dificulta la realización de los mismos en el territorio comunitario.

Procede, por tanto, simplificar y armonizar las disposiciones administrativas relativas a dichos ensayos estableciendo un procedimiento claro y

transparente y creando las condiciones propicias para que los órganos competentes de la Comunidad, coordinen los ensayos clínicos de forma eficaz.

(11) Debe preverse, como norma general, una autorización implícita, es decir, que puede iniciarse el ensayo clínico si se cuenta con el dictamen favorable del Comité ético y la autoridad competente no ha comunicado objeciones dentro de un plazo determinado. Excepcionalmente, en casos particularmente complejos, puede ser necesaria una autorización explícita por escrito.

(12) Procede que los principios de las prácticas correctas de fabricación se apliquen a los medicamentos en investigación.

(13) Deben establecerse disposiciones especiales para el etiquetado de dichos medicamentos.

(14) Los ensayos clínicos de carácter no comercial dirigidos por científicos sin participación de la industria farmacéutica pueden ser de gran utilidad para los pacientes afectados.

Por consiguiente, la Directiva debe tener en cuenta la especial situación de los ensayos cuya concepción no requiere una producción o envasado particulares, si estos ensayos se llevan a cabo con medicamentos que tienen autorización de comercialización en el sentido de la Directiva 65/65/CEE y son producidos o importados de conformidad con las disposiciones de la Directiva 75/319/CEE y de la Directiva 91/356/CEE, y en pacientes de las mismas características que los contemplados en la indicación especificada en dicha autorización de comercialización.

El etiquetado de medicamentos en investigación destinados a ensayos de este tipo debe estar sujeto a disposiciones simplificadas comprendidas en las orientaciones en materia de prácticas correctas de fabricación relativas a productos usados en investigación y en la Directiva 91/356/CEE.

(15) La verificación de la conformidad con las buenas prácticas clínicas y la inspección de los datos, la información y los documentos para comprobar que han sido producidos, registrados y comunicados correctamente, son indispensables para justificar la participación de seres humanos en los ensayos clínicos.

(16) El sujeto de un ensayo debe autorizar el estudio de su información personal durante las inspecciones realizadas por las autoridades competentes y otras personas debidamente autorizadas, con la condición de que dicha información personal se considere estrictamente confidencial y no se ponga a disposición del público en general.

(17) La presente Directiva se entiende sin perjuicio de la Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.

(18) Es asimismo necesario establecer disposiciones sobre el seguimiento de las reacciones adversas que se produzcan en los ensayos clínicos mediante unos procedimientos comunitarios de vigilancia (farmacovigilancia), a fin de garantizar el cese inmediato de cualquier ensayo clínico en el que exista un nivel inaceptable de riesgos.

(19) Procede adoptar las medidas necesarias para la aplicación de la pre-

sente Directiva de conformidad con la Decisión 1999/468/CE del Consejo, de 28 de junio de 1999, por la que se establecen los procedimientos para el ejercicio de las competencias de ejecución atribuidas a la Comisión.

Han adoptado la presente directiva:

Artículo 1. Ámbito de aplicación

1. La presente Directiva establece disposiciones específicas relativas a la realización de los ensayos clínicos, incluidos los ensayos multicéntricos, efectuados en seres humanos y referidos a los medicamentos que se definen en el artículo 1 de la Directiva 65/65/CEE, en lo que respecta a la aplicación de las buenas prácticas clínicas. La presente Directiva no se aplicará a los ensayos no intervencionales.

2. Las buenas prácticas clínicas son un conjunto de requisitos éticos y científicos de calidad reconocidos a escala internacional, que deben cumplirse en la planificación, la realización, el registro y la comunicación de los ensayos clínicos en que participen seres humanos. Su cumplimiento garantiza la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo, así como la fiabilidad de los resultados del ensayo clínico.

3. Los principios de las buenas prácticas clínicas y las directrices detalladas de acuerdo con dichos principios se adoptarán y, en su caso, se revisarán para tener en cuenta los progresos científicos y técnicos, de acuerdo con el procedimiento contemplado en el apartado 2 del artículo 21.

La Comisión publicará las directrices detalladas.

4. Todos los ensayos clínicos, incluidos los estudios de biodisponibili-

dad y bioequivalencia, serán diseñados, realizados y comunicados de acuerdo con las normas de buenas prácticas clínicas.

Artículo 2. Definiciones

A Efectos de la presente Directiva, se entenderá por:

a) Ensayo clínico: toda investigación efectuada en seres humanos, con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o los demás efectos farmacodinámicos de uno o varios medicamentos en investigación, y/o de detectar las reacciones adversas a uno o varios medicamentos en investigación, y/o de estudiar la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su inocuidad y/o su eficacia.

La presente definición incluye los ensayos clínicos realizados en uno o varios centros, tanto en uno como en varios Estados miembros.

b) Ensayo clínico multicéntrico: ensayo clínico realizado de acuerdo con un protocolo único pero en más de un centro y, por tanto, realizado por más de un investigador. Los centros de ensayo pueden estar situados en un único Estado miembro, en varios Estados miembros o en Estados miembros y terceros países.

c) Ensayo no intervencional: estudio en el que el o los medicamentos se prescriban de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización de comercialización. La asignación del paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por un protocolo de ensayo, sino que estará deter-

minada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir el medicamento estará claramente asociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No deberá aplicarse a los pacientes ningún procedimiento complementario de diagnóstico o de seguimiento y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

d) Medicamento en investigación: forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado.

e) Promotor: individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio, gestión y/o financiación de un ensayo clínico.

f) Investigador: médico o persona que ejerza una profesión reconocida en el Estado miembro para llevar a cabo investigaciones en razón de su formación científica y de su experiencia en la atención sanitaria requerida. El investigador es responsable de la realización del ensayo clínico en un centro. Si es un equipo el que realiza el ensayo en un centro, el investigador es el jefe responsable del equipo y puede denominarse investigador principal.

g) Manual del investigador: conjunto de datos clínicos y no clínicos sobre el medicamento en investigación pertinente para el estudio de dicho medicamento en seres humanos.

h) Protocolo: documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo. El término “protocolo” se refiere al protocolo, a las sucesivas versiones del mismo y a sus modificaciones.

i) Sujeto: individuo que participa en un ensayo clínico, bien recibiendo el medicamento en investigación o bien como control.

j) Consentimiento informado: decisión, que debe figurar por escrito y estar fechada y firmada, de participar en un ensayo clínico, adoptada voluntariamente, tras haber sido quien la adopta debidamente informado de su naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos, y adecuadamente documentado, por una persona capaz de dar su consentimiento o, si se trata de una persona que no está en condiciones de hacerlo, por su representante legal. Si la persona interesada no está en condiciones de escribir, podrá dar, en casos excepcionales, su consentimiento oral en presencia de al menos un testigo, tal como esté estipulado en la legislación nacional.

k) Comité Ético: organismo independiente, en un Estado miembro, constituido por profesionales sanitarios y miembros no médicos, encargado de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un ensayo y de ofrecer garantía pública al respecto, mediante un dictamen sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad de los investigadores y la adecuación de las instalaciones, así como sobre los métodos y los documentos que vayan a utilizarse para informar a los sujetos del ensayo con el fin de obtener su consentimiento informado.

l) Inspección: revisión oficial por una autoridad competente de los documentos, las instalaciones, los archivos, los sistemas de garantía de calidad y cualesquiera otros elementos que la autoridad competente considere relacionados con el ensayo clínico y que puedan encontrarse en el lugar del ensayo, en las instalaciones del promotor y/o del organismo de investigación por contrato, o en cualquier otro establecimiento que la autoridad competente considere oportuno inspeccionar.

m) Acontecimiento adverso: cualquier incidencia perjudicial en un paciente o sujeto de una investigación clínica tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento.

n) Reacción adversa: toda reacción perjudicial y no deseada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada.

o) Acontecimiento adverso grave o reacción adversa grave: cualquier acontecimiento adverso o reacción adversa que, a cualquier dosis, produzca la muerte, amenace la vida del sujeto, haga necesaria la hospitalización o la prolongación de ésta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o dé lugar a una anomalía o malformación congénita.

p) Reacción adversa inesperada: reacción adversa cuya naturaleza o gravedad no corresponde a la información referente al producto (por ejemplo, el manual del investigador, en el caso de un producto en investigación no autorizado, o la ficha técnica del producto, en el caso de un producto autorizado).

Artículo 3. Protección de los sujetos del ensayo

1. La presente Directiva se aplicará sin perjuicio de las disposiciones nacionales relativas a la protección de los sujetos de ensayos clínicos cuando éstas concedan una protección mayor que las de la presente Directiva y siempre que sean conformes con los procedimientos y plazos previstos por esta última. Los Estados miembros aprobarán, si todavía no lo han hecho, normas detalladas para proteger de posibles abusos a las personas que no están en condiciones de dar su consentimiento informado.

2. Un ensayo clínico podrá iniciarse sólo si, en particular.

a) Los riesgos e inconvenientes previsibles se han sopesado en función del beneficio personal que suponen para el sujeto del ensayo y para otros pacientes actuales o futuros. Un ensayo clínico sólo se podrá iniciar cuando el Comité Ético y/o la autoridad competente hayan llegado a la conclusión de que los beneficios terapéuticos y para la salud pública esperados justifican los riesgos y sólo podrá proseguir si se supervisa permanentemente el cumplimiento de este criterio.

b) El sujeto del ensayo o, cuando la persona no esté en condiciones de dar su consentimiento informado, su representante legal ha tenido la oportunidad, mediante una entrevista previa con el investigador o con un miembro del equipo de investigación, de entender los objetivos del ensayo, sus riesgos e inconvenientes, así como las condiciones en las que se llevará a cabo, y se le ha informado de su derecho a retirarse de los ensayos en cualquier momento;

c) Se respeta el derecho del sujeto del ensayo a su integridad física y mental, así como su derecho a la intimidad, y a la protección de los datos que le afecten según las modalidades previstas en la Directiva 95/46/CE.

d) El sujeto del ensayo o, cuando la persona no esté en condiciones de dar su consentimiento informado, su representante legal ha dado su consentimiento por escrito tras haber sido informado sobre la naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos del ensayo clínico; si la persona no está en condiciones de escribir, podrá dar en casos excepcionales su consentimiento oral en presencia de al menos un testigo, tal como esté estipulado en la legislación nacional.

e) El sujeto del ensayo puede abandonarlo en todo momento, retirando el consentimiento y sin sufrir por ello perjuicio alguno.

f) Las disposiciones sobre los seguros o indemnizaciones que cubren la responsabilidad del investigador y del promotor.

3. La atención sanitaria dispensada a los sujetos, así como las decisiones médicas tomadas sobre ellos, serán responsabilidad de un médico debidamente cualificado o, en su caso, de un dentista cualificado.

4. Los sujetos dispondrán de un punto de contacto, donde puedan obtener mayor información

Artículo 4. Ensayos clínicos con menores

Sin perjuicio de cualquier otra restricción pertinente, se podrá llevar a cabo un ensayo clínico con menores únicamente si:

a) Se ha obtenido el consentimiento informado de los padres o del representante legal del menor; el consentimiento deberá reflejar la presunta voluntad del menor y podrá retirarse en cualquier momento sin perjuicio para el menor.

b) El menor ha recibido, de personal que cuente con experiencia en el trato con menores, una información adecuada a su capacidad de entendimiento sobre el ensayo, los riesgos y los beneficios.

c) El investigador o, en su caso, el investigador principal tiene en cuenta el deseo explícito de un menor capaz de formarse una opinión y de apreciar estas informaciones, de negarse a participar o de retirarse en todo momento del ensayo clínico.

d) No se proporciona ningún incentivo o estímulo económico aparte de una compensación.

e) Se obtiene del ensayo clínico algún tipo de beneficio directo para el grupo de pacientes y sólo cuando dicha investigación sea esencial para validar datos obtenidos de ensayos clínicos efectuados en personas capaces de otorgar su consentimiento informado o por otros métodos de investigación; además, la investigación deberá bien guardar relación directa con algún estado clínico que padezca el menor en cuestión o bien ser de naturaleza tal que sólo pueda efectuarse con menores.

f) Se cumplen las correspondientes directrices científicas de la Agencia;

g) Los ensayos clínicos han sido diseñados para reducir al mínimo el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible relacionado con la enfermedad y el grado de desarrollo; además, el umbral de riesgo y el grado de sufrimiento han de definirse

específicamente y comprobarse constantemente.

h) El Protocolo ha sido aprobado por un Comité ético que cuente con expertos en pediatría o tras haber solicitado asesoramiento sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la pediatría.

i) Los intereses del paciente siempre prevalecen sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

Artículo 5. Ensayos clínicos con adultos incapacitados que no están en condiciones de dar un consentimiento informado jurídicamente válido

En el caso de otras personas que no están en condiciones de dar su consentimiento informado jurídicamente válido, se aplicarán los mismos requisitos pertinentes existentes para las personas que están en condiciones de dar su consentimiento. Sin perjuicio de estos criterios, la participación en un ensayo clínico de mayores de edad incapacitados que no hayan dado o no se hayan negado a dar su consentimiento informado con anterioridad al comienzo de su incapacidad sólo será posible si:

a) Se ha obtenido el consentimiento informado del representante legal; el consentimiento deberá reflejar la presunta voluntad del sujeto y podrá retirarse en cualquier momento sin perjuicio para éste.

b) La persona que no está en condiciones de dar su consentimiento informado jurídicamente válido ha recibido una información adecuada a su capacidad de entendimiento sobre el ensayo, los riesgos y los beneficios.

c) El investigador o, en su caso, el investigador principal tiene en cuenta el deseo explícito de un sujeto capaz de formarse una opinión y de apreciar las informaciones, de negarse a participar o de retirarse en todo momento del ensayo clínico.

d) No se proporciona ningún incentivo o estímulo económico aparte de una compensación.

e) La investigación es esencial para validar datos obtenidos de ensayos clínicos efectuados en personas capaces de otorgar su consentimiento informado o por otros métodos de investigación y guarda relación directa con algún estado clínico que padezca el mayor de edad incapacitado y que le debilite o ponga en peligro su vida.

f) Los ensayos clínicos han sido diseñados para reducir al mínimo el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible relacionado con la enfermedad y el grado de desarrollo; además, el umbral de riesgo y el grado de sufrimiento han de definirse específicamente y comprobarse constantemente.

g) El Protocolo ha sido aprobado por un Comité ético que cuente con expertos en la enfermedad en cuestión y en el grupo de pacientes afectado o tras haber solicitado asesoramiento sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la enfermedad en cuestión y del grupo de pacientes afectado.

h) Los intereses del paciente siempre prevalecen sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad; y

i) Existe la esperanza fundada de que la administración del medicamento en investigación reporte algún beneficio al paciente que prevalezca sobre los riesgos o no produzca ningún riesgo.

Artículo 6. Comité Ético

1. Con el fin de efectuar los ensayos clínicos, los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para la creación y funcionamiento de comités éticos.

2. El Comité Ético deberá emitir dictamen antes de que se inicie el ensayo clínico correspondiente.

3. El Comité Ético emitirá dictamen tomando en consideración, en particular, los aspectos siguientes:

a) La pertinencia del ensayo clínico y de su diseño.

b) La evaluación de los riesgos y los beneficios previsibles se ajusta a lo dispuesto en la letra a) del apartado 2 del artículo 3 y las conclusiones son justificadas.

c) El Protocolo.

d) La idoneidad del investigador y de sus colaboradores.

e) El manual del investigador.

f) La calidad de las instalaciones.

g) La adecuación y exhaustividad de la información escrita que se proporcione al sujeto, así como el procedimiento, para que éste dé su consentimiento informado, y la justificación de la investigación en personas que no están en condiciones de dar su consentimiento informado por lo que se refiere a las restricciones específicas establecidas en el artículo 3.

h) Las disposiciones previstas para la reparación o indemnización en caso de lesión o muerte de un sujeto cuando ésta sea atribuible al ensayo clínico.

i) Todos los seguros o indemnizaciones que cubran la responsabilidad del investigador y del promotor.

j) Las cantidades y el modo en que los investigadores y sujetos puedan ser, en su caso, remunerados o indem-

nizados por su participación en el ensayo clínico, así como los elementos pertinentes de todo contrato previsto entre el promotor y el centro.

k) Las modalidades de reclutamiento de los sujetos que participen en el ensayo.

4. No obstante lo dispuesto en el presente artículo, un Estado miembro podrá decidir encargar a la autoridad competente que hubiera designado a efectos del artículo 9 que examine los elementos citados en las letras h), i) y j) del apartado 3 del presente artículo y que emita un dictamen al respecto.

Cuando un Estado miembro se acoja a la presente disposición informará a la Comisión, a los demás Estados miembros y a la Agencia.

5. El Comité Ético dispondrá de un plazo de 60 días a partir de la fecha de recepción de la solicitud formalmente válida para comunicar su dictamen motivado al solicitante y a la autoridad competente del Estado miembro de que se trate.

6. Durante el plazo de evaluación de la solicitud de dictamen, el Comité Ético podrá enviar una única solicitud de información que complemente la proporcionada anteriormente por el solicitante. El plazo fijado en el apartado 5 se interrumpirá hasta que se reciba la información complementaria.

7. No podrá concederse ninguna prórroga del plazo de 60 días previsto en el apartado 5 excepto si se trata de ensayos que impliquen medicamentos de terapia génica, de terapia celular somática o de medicamentos que contengan organismos genéticamente modificados. En este caso se podrá conceder una prórroga de 30 días como máximo. El plazo de 90 días previsto podrá prorrogarse para estos productos por otros

90 días cuando se consulte a un grupo o a un comité de conformidad con las normas y los procedimientos vigentes en el Estado miembro. Para la terapia celular xenogénica no existirá ninguna limitación de plazo.

Artículo 7. Dictamen único

En el caso de ensayos clínicos multicéntricos realizados en el territorio de un solo Estado miembro, los Estados miembros establecerán un procedimiento para que se emita un único dictamen, independientemente del número de comités éticos, para dicho Estado miembro.

En caso de ensayos clínicos multicéntricos realizados simultáneamente en varios Estados miembros, se emitirá un dictamen único para cada uno de los Estados miembros en los que se lleve a cabo el ensayo.

Artículo 8. Directrices detalladas

La Comisión, previa consulta a los Estados miembros y las partes interesadas, establecerá y publicará unas directrices detalladas sobre la presentación de la solicitud y la documentación que deba acompañarse a una solicitud de dictamen del Comité Ético, en particular respecto a la información proporcionada a los sujetos del ensayo, y sobre las garantías adecuadas de protección de los datos personales.

Artículo 9. Inicio de un ensayo clínico

1. Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para que el inicio de los ensayos clínicos se ajuste al procedimiento previsto en el presente artículo.

El promotor sólo podrá iniciar el ensayo clínico una vez que el Comité Ético haya emitido un dictamen favorable, y siempre y cuando las autoridades competentes del Estado miembro interesado no le hayan comunicado objeciones motivadas.

Los procedimientos para adoptar estas decisiones podrán desarrollarse en paralelo o no, según los deseos del promotor.

2. Antes de iniciar un ensayo clínico, el promotor deberá presentar a la autoridad competente del Estado miembro en que tenga previsto realizarlo, una solicitud de autorización válida.

3. Si las autoridades competentes del Estado miembro comunican al promotor objeciones motivadas, el promotor podrá modificar, una sola vez, el contenido de la solicitud mencionada en el apartado 2 para tenerlas en cuenta. Si el promotor no modifica la solicitud, se considerará que ha sido rechazada y no podrá iniciarse el ensayo clínico.

4. El examen por la autoridad competente a que se refiere el apartado 2 de una solicitud de autorización válida deberá realizarse lo antes posible y no podrá exceder de 60 días. Los Estados miembros podrán establecer en su ámbito de competencia un plazo inferior a 60 días, cuando ésa haya sido su práctica habitual. No obstante, la autoridad competente, antes de que finalice ese periodo, podrá comunicar al promotor que no tiene ningún motivo de rechazo.

No podrá concederse ninguna nueva prórroga del plazo previsto en el párrafo primero, excepto si se trata de ensayos que impliquen los medicamentos enumerados en el apartado 6, para los que podrá permitirse una prórroga máxima de 30 días.

El plazo de 90 días previsto podrá prorrogarse para estos productos por otros 90 días cuando se consulte a un grupo o a un comité de conformidad con las normas y los procedimientos vigentes en el Estado miembro. Para la terapia celular xenogénica no existirá ninguna limitación de plazo.

5. No obstante, y sin perjuicio del apartado 6, podrán estar sometidos a autorización por escrito previa a su inicio los ensayos clínicos de los medicamentos que carezcan de un permiso de comercialización con arreglo a la Directiva 65/65/CEE y que figuran en la parte A del anexo del Reglamento (CEE) núm. 2309/93 del Consejo, así como de los otros medicamentos que se ajusten a las características particulares, como los medicamentos cuyo(s) ingrediente(s) activo(s) sea(n) un producto biológico de origen humano o animal o contenga componentes biológicos de origen humano o animal o para cuya fabricación se requieran dichos componentes.

6. Deberá disponerse de una autorización escrita para poder iniciar ensayos clínicos que impliquen los medicamentos de terapia génica, de terapia celular somática, incluidos los de terapia celular xenogénica, así como todos los medicamentos que contengan organismos genéticamente modificados. No podrán realizarse ensayos de terapia génica que produzcan modificaciones en la identidad génica germinal del sujeto.

7. Esta autorización se concederá sin perjuicio de la posible aplicación de las Directivas 90/219/CEE del Consejo, de 23 de abril de 1990, relativa a la utilización confinada de microorganismos modificados genéticamente, y 90/220/CEE del Consejo de

23 de abril de 1990, relativa a la liberación intencional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente.

8. La Comisión establecerá y publicará, previa consulta a los Estados miembros, directrices detalladas sobre:

a) El modelo y el contenido de la solicitud mencionada en el apartado 2, así como la documentación que deba adjuntarse en apoyo de esta solicitud en relación con la calidad y fabricación del medicamento en investigación, las pruebas toxicológicas y farmacológicas, el protocolo y la información clínica sobre dicho medicamento, incluyendo el manual del investigador.

b) La presentación y el contenido de la propuesta de modificación contemplada en la letra a) del artículo 10, relativa a las modificaciones relevantes efectuadas en el Protocolo.

c) La comunicación de finalización del ensayo clínico.

Artículo 10. Realización de un ensayo clínico

La realización de un ensayo clínico podrá modificarse con arreglo a las disposiciones siguientes:

a) Una vez iniciado el ensayo clínico, el Promotor podrá efectuar modificaciones al Protocolo. Cuando estas modificaciones sean relevantes y susceptibles de incidir en la seguridad de los sujetos del ensayo o de modificar la interpretación de las pruebas científicas que respalden el desarrollo del ensayo, o sean significativas desde cualquier otro punto de vista, el promotor comunicará a las autoridades competentes del Estado o Estados miembros implicados los motivos y el contenido de dichas modificaciones e informará

de ello a los comités éticos interesados conforme a los artículos 6 y 9.

Sobre la base de lo establecido en el apartado 3 del artículo 6 y conforme al artículo 7, el Comité Ético emitirá un dictamen en el plazo máximo de 35 días a contar desde la fecha de recepción de la solicitud de modificación formalmente válida. Si el dictamen no es favorable, el promotor no podrá modificar el Protocolo.

Si el dictamen del Comité Ético es favorable, y si las autoridades competentes de los Estados miembros no han formulado objeciones razonadas a estas modificaciones relevantes, el promotor proseguirá el ensayo clínico según el Protocolo modificado. En caso de que se formulen objeciones, el Promotor deberá adaptar la modificación del Protocolo a dichas objeciones o retirar la propuesta de modificación.

b) Sin perjuicio de lo dispuesto en la letra a), y en función de las circunstancias, en particular cualquier novedad relativa a la realización del ensayo o a la evolución del medicamento en investigación cuando dicha novedad pueda menoscabar la seguridad de los sujetos del ensayo, el promotor y el investigador tomarán las medidas urgentes de seguridad pertinentes para proteger a los sujetos del ensayo de un peligro inmediato. El promotor comunicará sin demora estas novedades y las medidas adoptadas a las autoridades competentes y se cerciorará de que se haya informado simultáneamente al Comité Ético.

c) En el plazo de 90 días a partir de la finalización de un ensayo clínico, el promotor comunicará a las autoridades competentes del Estado o de los Estados miembros afectados y al Co-

mité Ético que ha finalizado el ensayo clínico.

En caso de terminación anticipada del ensayo, el plazo quedará reducido a 15 días y deberán exponerse claramente los motivos de la misma.

Artículo 11. Intercambio de información

1. Los Estados miembros en cuyo territorio tenga lugar el ensayo clínico introducirán en una base de datos europea, accesible sólo para las autoridades competentes de los Estados miembros, para la Agencia y para la Comisión:

a) Datos contenidos en la solicitud de autorización mencionada en el apartado 2 del artículo 9.

b) Las posibles modificaciones de dicha solicitud realizadas de conformidad con el apartado 3 del artículo 9.

c) Las modificaciones del Protocolo realizadas de conformidad con la letra a) del artículo 10.

d) El dictamen favorable del Comité Ético.

e) La comunicación de finalización del ensayo.

f) La mención de que han sido realizadas las inspecciones para la verificación de la observancia de las buenas prácticas clínicas.

2. A instancia motivada de cualquier Estado miembro, de la Agencia o de la Comisión, la autoridad competente a la que se haya dirigido la solicitud de autorización proporcionará toda la información complementaria relativa a dicho ensayo clínico que no figure ya en la base de datos europea.

3. La Comisión, previa consulta a los Estados miembros, elaborará y publicará unas directrices detalladas sobre

los datos pertinentes que deban incluirse en esta base de datos europea, así como los métodos de intercambio electrónico de éstos. La Comisión, en colaboración con la Agencia, se hará cargo del funcionamiento de la base de datos. Las directrices detalladas se elaborarán respetando estrictamente la confidencialidad de los datos.

Artículo 12. Suspensión del ensayo o infracciones

1. Si un Estado miembro tiene razones objetivas para considerar que han dejado de cumplirse las condiciones de la solicitud de autorización mencionada en el apartado 2 del artículo 9 o si dispone de información que permita dudar de la seguridad o del fundamento científico del ensayo clínico, podrá suspender o prohibir el ensayo, decisión que comunicará al promotor.

El Estado miembro habrá de escuchar al promotor y/o al investigador antes de adoptar una decisión, salvo que exista un peligro si se produce un retraso. Éstos deberán pronunciarse en un plazo de una semana.

En tal caso, la autoridad competente concernida informará inmediatamente a las demás autoridades competentes, al Comité Ético, a la Agencia y a la Comisión de su decisión de suspender o prohibir el ensayo y de las razones que han motivado dicha decisión.

2. Cuando una autoridad competente tenga razones objetivas para considerar que el promotor o el investigador o cualquier otra persona que intervenga en el ensayo ha dejado de cumplir las obligaciones que les incumben, se lo comunicará inmediatamente y le expondrá las medidas que

considera oportuno que aplique para remediar la situación. La autoridad competente informará inmediatamente al Comité Ético, a las demás autoridades competentes y a la Comisión de dichas medidas.

Artículo 13. Fabricación e importación de medicamentos en investigación

1. Los Estados miembros adoptarán las medidas adecuadas para que la fabricación e importación de medicamentos en investigación se lleven a cabo bajo una autorización. Con el fin de obtener esta autorización, el solicitante, al igual que posteriormente el titular, deben cumplir unos requisitos al menos equivalentes a los que habrán de establecerse de acuerdo con el procedimiento previsto en el apartado 2 del artículo 21.

2. Los Estados miembros adoptarán las medidas apropiadas para que el titular de la autorización mencionada en el apartado 1 disponga de una manera permanente y continua de al menos una persona cualificada que responda a las condiciones previstas en el artículo 23 de la segunda Directiva 75/319/CEE del Consejo, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas, y que responda, en particular, del cumplimiento de las obligaciones especificadas en el apartado 3 del presente artículo.

3. Los Estados miembros adoptarán todas las medidas adecuadas para que la persona cualificada indicada en el artículo 21 de la Directiva 75/319/CEE, sin perjuicio de sus relaciones con el fa-

bricante o el importador, tenga la responsabilidad, a tenor de los procedimientos previstos en el artículo 25 de la mencionada Directiva, de velar:

a) En el caso de medicamentos en investigación fabricados en el Estado miembro en cuestión, por que cada lote de medicamento se haya fabricado y controlado de acuerdo con las exigencias de la Directiva 91/356/CEE de la Comisión, de 13 de junio de 1991, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano, y de acuerdo, asimismo, con el expediente de especificación del producto y con la información notificada en cumplimiento del apartado 2 de artículo 9 de la presente Directiva.

b) En el caso de medicamentos en investigación fabricados en un tercer país, por que cada lote de medicamento se haya fabricado y controlado de acuerdo con unas prácticas correctas de fabricación al menos equivalentes a las previstas por la Directiva 91/356/CEE de la Comisión, de acuerdo con el expediente de especificación del producto, y por que cada lote de fabricación se haya controlado de acuerdo con la información notificada en cumplimiento del apartado 2 del artículo 9 de la presente Directiva.

c) En el caso de un medicamento en investigación que sea un medicamento de comparación, procedente de un tercer país y que cuenta con una autorización de comercialización, cuando no puede obtenerse la documentación por la que se certifica que cada lote de fabricación se fabricó según prácticas correctas de fabricación al menos equivalentes a las anteriormente citadas, por que cada lote de fabricación haya sido objeto de todos los análisis,

pruebas o comprobaciones pertinentes y necesarios para confirmar su calidad de acuerdo con la información notificada en cumplimiento del apartado 2 del artículo 9 de la presente Directiva.

Las directrices detalladas relativas a los elementos que deben tenerse en cuenta en la evaluación de los productos para la liberación de los lotes en la Comunidad se elaborarán siguiendo las directrices de las prácticas correctas de fabricación, y en particular de su anexo 13. Las mencionadas directrices se adoptarán de acuerdo con el procedimiento indicado en el apartado 2 del artículo 21 de la presente Directiva y se publicarán de conformidad con el artículo 19 bis de la Directiva 75/319/CEE.

Si se cumplen las disposiciones previstas en las letras a), b) o c), se eximirá a los medicamentos en investigación de controles posteriores cuando se importen de otro Estado miembro acompañados de los certificados de liberación de los lotes firmados por la persona cualificada.

4. En todos los casos, la persona cualificada deberá certificar en un registro o documento equivalente que cada lote de fabricación responde a las disposiciones del presente artículo.

Dicho registro o documento equivalente deberá mantenerse al día a medida que se realizan las operaciones se deberá poner a disposición de los agentes de la autoridad competente durante el periodo que especifiquen las disposiciones de los Estados miembros en cuestión, y que en cualquier caso no será inferior a 5 años.

5. Toda persona que, en la fecha en que la presente Directiva comience a aplicarse, ejerza en el Estado en que se encuentre las actividades de la persona cualificada indicada en el artículo 21

de la Directiva 75/319/CEE por lo que se refiere a medicamentos en investigación, pero no cumpla lo dispuesto en los artículos 23 y 24 de dicha Directiva, podrá seguir desempeñando estas actividades en el Estado miembro correspondiente.

Artículo 14. Etiquetado

En el caso de los medicamentos en investigación, los datos que deben figurar, al menos en la lengua o lenguas oficiales del Estado miembro, en el envase exterior de los medicamentos o, cuando no haya envase exterior, en el envase primario, serán publicados por la Comisión en las directrices sobre prácticas correctas de fabricación de medicamentos en investigación, adoptadas conforme al artículo 19 bis de la Directiva 75/319/CEE.

Además, estas orientaciones establecerán disposiciones adaptadas relativas al etiquetado de los medicamentos en investigación destinados a los ensayos clínicos que tengan las siguientes características:

— La concepción del ensayo no requiere una producción o un envasado específicos.

— El ensayo se realiza con medicamentos que tienen, en los Estados miembros afectados por el ensayo, una autorización de comercialización en el sentido de la Directiva 65/65/CEE y son producidos o importados de conformidad con las disposiciones de la Directiva 75/319/CEE.

— Los pacientes que participan en el ensayo tienen las mismas características que los contemplados en la indicación especificada en dicha autorización.

Artículo 15. Verificación del cumplimiento por los medicamentos en investigación de las buenas prácticas clínicas y de las prácticas correctas de fabricación

1. Con el fin de comprobar el cumplimiento de las normas relativas a las buenas prácticas clínicas y a las prácticas correctas de fabricación, los Estados miembros designarán unos inspectores encargados de inspeccionar los lugares relacionados con la realización de los ensayos clínicos y, en concreto, el centro o centros de ensayo, el lugar de fabricación del medicamento en investigación, cualquier laboratorio de análisis utilizado en el ensayo clínico y/o las instalaciones del promotor. Las inspecciones serán efectuadas en nombre de la Comunidad por las autoridades competentes del Estado miembro de que se trate, que mantendrán informada a la Agencia. Todos los demás Estados miembros reconocerán los resultados de las mismas. La coordinación de las inspecciones corresponderá a la Agencia [en el marco de sus competencias previstas en el Reglamento (CEE) núm. 2309/93]. A este respecto, un Estado miembro podrá pedir ayuda a otro Estado miembro.

2. Tras la inspección se elaborará un informe de inspección. Este informe deberá ponerse a disposición del promotor salvaguardando, no obstante los aspectos confidenciales. Podrá ponerse a disposición, de los demás Estados miembros, del Comité Ético así como de la Agencia, previa solicitud motivada.

3. La Comisión podrá solicitar otra inspección, a petición de la Agencia [en el marco de sus competencias pre-

vistas en el Reglamento (CEE) núm. 2309/93] o de un Estado miembro afectado, y previa consulta de los Estados miembros afectados, si hubiera diferencias entre los Estados miembros respecto al cumplimiento de las disposiciones de la presente Directiva.

4. Dentro del respeto de los acuerdos que se puedan haber celebrado entre la Comunidad y terceros países, tanto la Comisión, previa solicitud motivada de un Estado miembro o por propia iniciativa, como un Estado miembro, podrán proponer que se someta a inspección el centro de ensayo y/o las instalaciones del promotor y/o del fabricante establecidos en un tercer país. La inspección será realizada por inspectores de la Comunidad debidamente cualificados.

5. Las directrices detalladas sobre la documentación relativa al ensayo clínico —que constituye el expediente permanente del mismo—, los métodos de archivo, la cualificación de los inspectores y los métodos de inspección para comprobar que el ensayo se ajusta a lo dispuesto en la presente Directiva se adoptarán y revisarán con arreglo al procedimiento contemplado en el apartado 2 del artículo 21.

Artículo 16. Comunicación de acontecimientos adversos

1. El investigador comunicará inmediatamente al promotor todos los acontecimientos adversos graves, salvo cuando se trate de los señalados en el Protocolo o en el manual del investigador como acontecimientos que no requieren comunicación inmediata. La comunicación inmediata irá seguida de comunicaciones escritas por-

menorizadas. En las comunicaciones inmediatas y en las posteriores se identificará a los sujetos del ensayo mediante un número de código.

2. Los acontecimientos adversos y/o los resultados de laboratorio anómalos calificados en el Protocolo como determinantes para las evaluaciones de seguridad se comunicarán al promotor con arreglo a los requisitos de comunicación y dentro de los periodos especificados en el Protocolo.

3. En caso de que se haya comunicado un fallecimiento de un sujeto de un ensayo clínico, el investigador proporcionará al promotor y al Comité Ético toda la información complementaria que le soliciten.

4. El promotor llevará unos registros detallados de todos los acontecimientos adversos que le sean comunicados por los investigadores. Estos registros se presentarán a los Estados miembros en cuyo territorio se esté realizando el ensayo clínico cuando éstos así lo soliciten.

Artículo 17. Comunicación de reacciones adversas graves

1. a) El promotor se encargará de que cualquier información importante sobre sospechas de reacciones adversas graves inesperadas que hayan causado o puedan causar la muerte se registre y se comunique lo antes posible a las autoridades competentes de todos los Estados miembros interesados, así como al Comité Ético, y en todo caso en el plazo máximo de siete días a partir del momento en que el promotor tenga conocimiento del caso; también se encargará de que posteriormente se comunique la información pertinente

relativa a los hechos subsiguientes en un nuevo plazo de ocho días.

b) Todas las demás sospechas de reacciones adversas graves inesperadas se comunicarán a las autoridades competentes interesadas y al Comité Ético interesado lo antes posible, y a más tardar en el plazo máximo de quince días a partir del día en que el promotor tenga conocimiento de ellas por primera vez.

c) Cada Estado miembro se cerciorará de que se registren todas las sospechas de reacciones adversas graves inesperadas de un medicamento en investigación que se hayan puesto en su conocimiento.

d) El promotor informará asimismo a los demás investigadores.

2. Una vez al año mientras dure el ensayo clínico, el promotor proporcionará a los Estados miembros en cuyo territorio se realice el ensayo clínico y al Comité Ético un listado de todas las presuntas reacciones adversas graves que hayan aparecido durante ese periodo y un informe sobre la seguridad de los sujetos del ensayo.

3. a) Cada Estado miembro se encargará de que todas las presuntas reacciones adversas graves inesperadas de las que el Estado miembro haya tenido conocimiento producidas por un medicamento en investigación se incluyan inmediatamente en una base de datos europea accesible sólo, con arreglo al apartado 1 del artículo 11, a las autoridades competentes de los Estados miembros, la Agencia y la Comisión.

b) La Agencia pondrá a disposición de las autoridades competentes de los Estados miembros esta información comunicada por el promotor.

Artículo 18. Directrices relativas a los informes

La Comisión, tras consultar a la Agencia, los Estados miembros y las partes interesadas, establecerá y publicará unas directrices detalladas sobre la elaboración, verificación y presentación de los informes relativos a la comunicación de acontecimientos o reacciones adversos, así como los procedimientos de descodificación relativos a las reacciones adversas graves inesperadas.

Artículo 19. Disposiciones generales

La presente Directiva se entenderá sin perjuicio de la responsabilidad civil y penal del promotor o del investigador. A tal efecto, el promotor o su representante legal deberán estar establecidos en la Comunidad.

El promotor suministrará a título gratuito los medicamentos en investigación y, en su caso, los dispositivos utilizados para administrarlos, a menos que los Estados miembros hayan establecido condiciones precisas aplicables en casos excepcionales.

Los Estados miembros informarán a la Comisión de las condiciones que hayan establecido.

Artículo 20. Adaptación al progreso científico y técnico

La presente Directiva se adaptará de acuerdo con el procedimiento contemplado en el apartado 2 del artículo 21 a fin de tener en cuenta el progreso científico y técnico.

Artículo 21. Comité

1. La Comisión estará asistida por el Comité Permanente de Medicamentos

de Uso Humano, denominado en lo sucesivo “el Comité”, creado en virtud del artículo 2 ter de la Directiva 75/318/CEE.

2. En los casos en que se haga referencia al presente apartado, serán de aplicación los artículos 5 y 7 de la Decisión 1999/468/CE, habida cuenta de lo dispuesto en el artículo 8 de la misma.

El periodo contemplado en el apartado 6 del artículo 5 de la Decisión 1999/468/CE queda fijado en tres meses.

3. El Comité aprobará su Reglamento interno.

Artículo 22. Aplicación

1. Los Estados miembros adoptarán y publicarán antes del 1 de mayo de 2003 las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas necesarias para dar cumplimiento a lo dispuesto en la presente Directiva. Informarán inmediatamente de ello a la Comisión. Aplicarán estas disposiciones a partir del 1 de mayo de 2004 a más tardar. Cuando los Estados miembros adopten dichas disposiciones, éstas harán referencia a la presente Directiva o irán acompañadas de dicha referencia en su publicación oficial. Los Estados miembros establecerán las modalidades de la mencionada referencia.

2. Los Estados miembros comunicarán a la Comisión el texto de las disposiciones de derecho interno que adopten en el ámbito regulado por la presente Directiva.

Artículo 23. Entrada en vigor

La presente Directiva entrará en vigor el día de su publicación en el

Diario Oficial de las Comunidades Europeas.

Artículo 24. Destinatarios

Los destinatarios de la presente Directiva serán los Estados miembros.

Hecho en Luxemburgo, el 4 de abril de 2001.

Por el Parlamento Europeo
La presidenta. N. Fontaine

Por el Consejo
El presidente. R. Rosengren.