

Nuevo reglamento de la Unión Europea sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano

Ángel García Vidal

Profesor acreditado como Catedrático de Derecho Mercantil de la Universidad de Santiago de Compostela

Consejero académico de Gómez-Acebo & Pombo

El presente documento expone los rasgos esenciales del nuevo Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.

1. Preliminar

Recientemente ha sido aprobado y publicado el Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE [«DOUE» núm. 158, de 27 de mayo de 2014, páginas 1 a 76].

Este Reglamento ha entrado en vigor a los veinte días de su publicación en el Diario Oficial de la Unión Europea Sin embargo, el Reglamento no será aplicable hasta que esté plenamente operativo el portal y la base de datos de la UE que crea el Reglamento. Y en ningún caso antes del 28 de mayo de 2016 (art. 99).

Por lo demás, a partir de la fecha de aplicación el Reglamento –que será obligatorio en todos sus elementos y directamente aplicable en cada Estado miembro– deroga la Directiva 2001/20/CE, de 4 de abril, 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, Directiva que fue traspuesta al ordenamiento jurídico español por medio del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Es muy significativo el cambio de una Directiva por un Reglamento. Esta circunstancia es destacada en el considerando quinto del nuevo Reglamento, donde se afirma que “por lo que respecta a la Directiva 2001/20/CE, la experiencia adquirida también indica que la forma jurídica de Reglamento podría presentar ventajas para los promotores e investigadores, por ejemplo, en el contexto de los ensayos clínicos que se realicen en más de un Estado miembro, dado que les permitirá invocar directamente sus disposiciones, pero asimismo en el contexto de las notificaciones de seguridad y el etiquetado de los medicamentos en investigación. Las diferencias de planteamiento entre los distintos Estados miembros se reducirán, por tanto, al mínimo”.

2. Ámbito de aplicación y principio general

El Reglamento (UE) nº 536/2014 se aplicará a todos los ensayos clínicos realizados en la Unión Europea (art. 2), pero no a los estudios no intervencionales.

A este respecto, en el Reglamento se da una nueva definición de “ensayo clínico”, introduciendo el concepto más amplio de “estudio clínico”, del cual el ensayo es una categoría, junto al “estudio observacional” (que es un estudio que no cumple los requisitos que definen a un ensayo clínico).

En consecuencia, un "ensayo clínico" es, ante todo, un estudio clínico, es decir una investigación relativa a personas destinada a descubrir o comprobar los efectos clínicos, farmacológicos o demás efectos farmacodinámicos de uno o más medicamentos; identificar cualquier reacción adversa a uno o más medicamentos, o a estudiar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de uno o más medicamentos, con el objetivo de determinar la seguridad o eficacia de dichos medicamentos.

Partiendo de estas premisas un estudio clínico tendrá la consideración de ensayo cuando cumpla cualquiera de las siguientes condiciones: a) se asigna de antemano al sujeto de ensayo a una estrategia terapéutica determinada, que no forma parte de la práctica clínica habitual del Estado miembro implicado; b) la decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico, o c) se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo que van más allá de la práctica clínica habitual.

Sobre esta base, el principio general sobre el que se asienta la nueva regulación (artículo 3) es que un ensayo clínico solo podrá realizarse si los derechos, la seguridad, la dignidad y el bienestar de los sujetos quedan protegidos y prevalecen sobre cualquier otro interés, y está diseñado para que se obtengan datos fiables y sólidos.

3. Principales cuestiones de procedimiento

3.1. La figura del promotor y del investigador principal: Según el Reglamento (art. 71) un ensayo clínico puede tener uno o varios promotores, si bien todo promotor puede delegar, mediante un contrato escrito, una parte o la totalidad de sus tareas en una persona, empresa, institución u organización; sin que esta delegación afecte a la responsabilidad del promotor, en particular en lo que respecta a la seguridad de los sujetos de ensayo y la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en el ensayo clínico.

En caso de existencia de copromotores del ensayo, todos ellos asumirán las responsabilidades que establece el Reglamento para el promotor, a menos que

lo decidan de otro modo en un contrato escrito que establezca sus responsabilidades respectivas. Por lo demás, los copromotores deberán designar conjuntamente a un promotor responsable de cumplir determinadas obligaciones, como por ejemplo la de ser el punto de contacto que reciba y responda todas las preguntas relacionadas con el ensayo clínico formuladas por los sujetos de ensayo, los investigadores o un Estado miembro implicado.

No es necesario que el promotor del ensayo esté establecido en la Unión Europea, si bien en caso de no estarlo deberá tener un representante legal, persona física o jurídica, que sí lo esté. No obstante, cuando se trate de ensayos que vayan a realizarse únicamente en el territorio de un Estado (o en su territorio y el de terceros países ajenos a la UE), los Estados miembros podrán no exigir que el promotor no establecido en la UE tenga un representante legal, siempre, eso sí, que designe una persona de contacto en su territorio en relación con ese ensayo clínico que será el destinatario de todas las notificaciones al promotor previstas en el Reglamento. Y lo mismo podrán hacer los Estados miembros cuando se trate de ensayos que vayan a realizarse en más de un Estado miembro.

Por otra parte, el ensayo clínico también debe contar con un investigador principal (aunque el promotor y el investigador principal pueden ser la misma persona). La misión del investigador principal es la de garantizar que la realización de un ensayo clínico en un centro de ensayos clínicos cumple con los requisitos del Reglamento. Además, el investigador principal asignará tareas a los miembros del equipo de investigación de un modo que no comprometa la seguridad de los sujetos de ensayo ni la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en el ensayo clínico en dicho centro de ensayos clínicos.

3.2. La creación del Portal de la UE: La realización de un ensayo clínico se sujeta a autorización previa, sometida a un examen científico y ético. El examen ético se realizará por parte de un comité

ético con arreglo al Derecho del Estado miembro implicado, debiendo velar los Estados miembros por que los plazos y procedimientos para el examen por parte de los comités éticos sean compatibles con los plazos y los procedimientos establecidos en el Reglamento para la evaluación de la solicitud de autorización de un ensayo clínico.

Para obtener una autorización, el promotor presentará un expediente de solicitud a los Estados miembros en los que desee realizar un ensayo, a través del portal de la UE, un portal que el Reglamento –art. 80- obliga a crear y a mantener a la Agencia Europea del Medicamento, en colaboración con los Estados miembros y la Comisión, y que configura como “un portal único para la presentación en la Unión de datos e información sobre ensayos clínicos”, y que “debe ser técnicamente avanzado y de fácil manejo a fin de evitar trabajo innecesario”. Los datos y la información presentados a través del portal de la UE se almacenarán en la base de datos de la UE.

Todas las comunicaciones entre los promotores y los Estados miembros se realizarán por medio de este Portal, y los datos almacenados en la base de datos serán públicos, salvo cuando existan razones justificadas de confidencialidad, según lo establecido en el Reglamento.

3.3. El Estado miembro notificante y los demás Estados miembros implicados:

El promotor propondrá a uno de los Estados miembros implicados como Estado miembro notificante, que evaluará la solicitud en relación con una serie de aspectos (que el Reglamento engloba en la denominada “parte I” y entre los que se incluyen circunstancias como los beneficios terapéuticos y para la salud pública que se esperan, los riesgos e inconvenientes para el sujeto de ensayo, el cumplimiento de los requisitos de fabricación e importación de medicamentos en investigación y medicamentos auxiliares o el cumplimiento de los requisitos de etiquetado). Tras esta evaluación el Estado 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.

Por otra parte, cada Estado miembro implicado evaluará, para su territorio, distintos aspectos de la solicitud indicados en el art. 7 del Reglamento, entre los que se encuentra el cumplimiento de los requisitos de consentimiento informado, las modalidades para resarcir o compensar a los sujetos de ensayo, los requisitos para compensar a los investigadores; las modalidades de selección de los sujetos de ensayo, o el cumplimiento de las normas de recogida, almacenamiento y uso futuro de muestras biológicas del sujeto de ensayo. La evaluación de estos aspectos constituirá la parte II del informe de evaluación.

Tras estas valoraciones, cada Estado miembro implicado comunicará al promotor a través del portal de la UE si el ensayo clínico se autoriza, si se autoriza con condiciones o si se deniega la autorización (art. 8). Así pues, el Estado miembro notificante coordinará la evaluación del ensayo en todos los Estados con el fin de lograr una posición común europea, aunque la autorización será nacional.

Si la conclusión del Estado miembro notificante sobre la parte I del informe de evaluación es que el ensayo clínico no es aceptable, esa conclusión se considerará la conclusión de todos los Estados miembros implicados. Si la conclusión del Estado miembro notificante sobre la parte I del informe de evaluación es que la realización del ensayo clínico es aceptable o aceptable supeditada al cumplimiento de determinadas condiciones, esa conclusión se considerará la conclusión del Estado miembro implicado, 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 motivos tasados: a) cuando considere que la participación en el ensayo clínico supondría que los sujetos de ensayo recibieran un tratamiento inferior al de la práctica clínica habitual en el Estado miembro implicado; b) incumplimiento de su Derecho nacional sobre específicos aplicables a grupos especiales de medicamentos; c) observaciones sobre la seguridad del sujeto de ensayo, y la fiabilidad y la solidez de los datos presentadas

3.4. Procedimiento de autorización de las modificaciones sustanciales de un ensayo clínico:

Como se destaca en el Considerando 23, después de haber sido autorizados, los ensayos clínicos suelen sufrir muchas modificaciones, que pueden concernir a su realización, diseño, metodología, al medicamento en investigación o auxiliar, o al investigador o centro de ensayo clínico involucrado. Cuando estas modificaciones tienen repercusiones importantes en la seguridad y los derechos de los sujetos de ensayo o en la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en el ensayo clínico, deben someterse a un procedimiento de autorización similar al inicial. Y este procedimiento de autorización de las modificaciones sustanciales de un ensayo clínico se contiene en los artículos 15 y siguientes del Reglamento.

4. Protección de los sujetos de ensayo y consentimiento informado

El Reglamento presta especial atención a la protección de los sujetos que participan en el ensayo. En primer lugar, se exige el consentimiento escrito e informado de estas personas o sus representantes legales, regulándose con detalle (artículos 28 y 29) todos los requisitos para la validez de este consentimiento.

Así, por ejemplo, se establece que la información previa de la que debe disponerse antes de dar el consentimiento informado permitirá al sujeto de ensayo o a su representante legalmente designado entender: i) la naturaleza

y los objetivos, beneficios, implicaciones, riesgos e inconvenientes del ensayo clínico, ii) los derechos y garantías del sujeto de ensayo en lo que respecta a su protección, en particular su derecho a negarse a participar y el derecho a abandonar el ensayo clínico en cualquier momento sin sufrir por ello perjuicio alguno y sin tener que proporcionar ninguna justificación, iii) las condiciones en las que se llevará a cabo el ensayo clínico, incluida la duración prevista de la participación de los sujetos de ensayo en el mismo, y iv) las posibles alternativas de tratamiento, incluidas las medidas de seguimiento si el sujeto de ensayo interrumpe su participación en el ensayo clínico. Además, la información previa será completa, sucinta, clara, pertinente y comprensible para una persona leiga; se facilitará en una entrevista previa con un miembro del equipo de investigación debidamente cualificado con arreglo al Derecho del Estado miembro implicado; incluirá información sobre el mecanismo aplicable de indemnización por daños y perjuicios, e incluirá el número UE del ensayo, así como información sobre la disponibilidad de los resultados del ensayo.

Por lo demás, el Reglamento también sienta la obligación de respetar los derechos del sujeto de ensayo a su integridad física y mental, y a su intimidad, como también se protegen los datos que le conciernen de conformidad con la Directiva 95/46/CE. Además, el ensayo clínico debe diseñarse para reducir al mínimo el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible para los sujetos de ensayo, y tanto el nivel de riesgo como el grado de incomodidad deben estar específicamente definidos en un protocolo y bajo supervisión constante.

Asimismo, la atención médica que se dispensa a los sujetos de ensayo debe ser responsabilidad de un médico debidamente cualificado o, cuando proceda, de un odontólogo cualificado; y no puede ejercerse en los sujetos de ensayo influencia indebida alguna, inclusive de carácter económico, para que participen en el ensayo clínico.

En fin, en relación con la protección de los sujetos del ensayo, el Reglamento contiene disposiciones especiales para los ensayos clínicos con sujetos incapaces (artículo 31), con menores (artículo 32), con mujeres

embarazadas o en período de lactancia (artículo 33), o en situaciones de urgencia (artículo 35). Y se permite (artículo 34) que los Estados miembros mantengan disposiciones suplementarias en relación con las personas

que estén prestando el servicio militar obligatorio, personas privadas de libertad, personas que, a raíz de una decisión judicial, no puedan participar en ensayos clínicos, o personas que residan en centros asistenciales.

Para más información consulte nuestra web www.gomezacebo-pombo.com, o diríjase al siguiente email de contacto: info@gomezacebo-pombo.com

Barcelona | Bilbao | Madrid | Valencia | Vigo | Bruselas | Lisboa | Londres | Nueva York