Този документ е средство за документиране и не обвързва институциите

►**B** **ДИРЕКТИВА 2001/20/ЕО НА ЕВРОПЕЙСКИЯ ПАРЛАМЕНТ И НА СЪВЕТА**

от 4 април 2001 година

относно сближаване на законовите, подзаконовите и административните разпоредби на държавите-членки относно прилагането на добрата клинична практика при провеждането на клинични изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба

(ОВ L 121, 1.5.2001 г., стр. 34)

Изменена с

		Официален вестник		
		№	страница	дата
►**M1**	Регламент (ЕО) № 1901/2006 на Европейския парламент и на Съвета от 12 декември 2006 година	L 378	1	27.12.2006

▼B

ДИРЕКТИВА 2001/20/ЕО НА ЕВРОПЕЙСКИЯ ПАРЛАМЕНТ И НА СЪВЕТА

от 4 април 2001 година

относно сближаване на законовите, подзаконовите и административните разпоредби на държавите-членки относно прилагането на добрата клинична практика при провеждането на клинични изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба

ЕВРОПЕЙСКИЯТ ПАРЛАМЕНТ И СЪВЕТЪТ НА ЕВРОПЕЙСКИЯ СЪЮЗ,

като взеха предвид Договора за създаването на Европейската общност, и по-специално член 95 от него,

като взеха предвид предложението на Комисията [1],

като взеха предвид становището на Икономическия и социален комитет [2],

в съответствие с процедурата, визирана в член 251 от Договора [3],

като имат предвид, че:

(1) Директива 65/65/ЕИО на Съвета от 26 януари 1965 г. за сближаване на законовите, подзаконовите и административните разпоредби за лекарствените продукти [4], изисква заявленията за разрешително за пускане на пазара на лекарствен продукт да се придружават от досие, което съдържа сведенията и документите за резултатите от тестовете и клиничните изпитвания, извършени с продукта. Директива 75/318/ЕИО на Съвета от 20 май 1975 г. за сближаване на законодателството на държавите-членки относно аналитичните, фармакотоксикологичните и клиничните стандарти и протоколи във връзка с изпитването на лекарствени продукти [5] определя единни правила за съставянето на досиетата, както и за тяхното представяне.

(2) Признатите основни принципи за провеждането на клинични изпитвания върху хора се основават на защитата на правата на човека и човешкото достойнство по отношение на приложението на биологията и медицината, както е отразено, например, в Декларацията от Хелзинки в нейната редакция от 1996 г. Защитата на участниците в клинично изпитване се осигурява чрез оценка на риска, основаваща се на резултатите от токсикологичните изпитвания преди всяко клинично изпитване, чрез контрол, осъществяван от комисиите по етика и от компетентните органи на държавите-членки, и чрез правилата за защита на личните данни.

---

[1] ОВ C 306, 8.10.1997 г., стр. 9 и ОВ C 161, 8.6.1999 г., стр. 5.
[2] ОВ C 95, 30.3.1998 г., стр. 1.
[3] Становище на Европейския парламент от 17 ноември 1998 г. (ОВ C 379, 7.12.1998 г., стр. 27). Обща позиция на Съвета от 20 юли 2000 г. (ОВ C 300, 20.10.2000 г., стр. 32) и Решение на Европейския парламент от 12 декември 2000 г. Решение на Съвета от 26 февруари 2001 г.
[4] ОВ 22, 9.2.1965 г., стр. 1/65. Директива, последно изменена с Директива 93/39/ЕИО на Съвета (ОВ L 214, 24.8.1993 г., стр. 22).
[5] ОВ L 147, 9.6.1975 г., стр. 1. Директива, последно изменена с Директива 1999/83/ЕО на Комисията (ОВ L 243, 15.9.1999 г., стр. 9).

▼B

(3) Трябва особено да се закрилят лицата, които не са дееспособни да дадат законово съгласие, за да участват в клинични опити. Държавите-членки трябва да постановят правила за тази цел. Такива лица не могат да бъдат включвани в клинични изпитвания, ако същите резултати могат да бъдат получени, като се използват лица, които са дееспособни да дадат съгласието си. Обикновено тези лица трябва да участват в клинични изпитвания само когато има основания да се очаква, че прилагането на лекарствения продукт би осигурило на пациента пряка полза, която е по-голяма от рисковете. Въпреки това, е необходимо да се провеждат клинични изпитвания с участието на деца с цел да се подобри съществуващото за тях лечение. Децата представляват уязвимо население, различаващи се от възрастните по отношение на тяхното физиологично и психологично развитие, което определя важността на изследванията, свързани с възрастта и развитието, в тяхна полза. Лекарствените продукти за деца, включително ваксините, трябва да са научно тествани преди да бъдат широко използвани. Това може да се постигне само като се гарантира, че лекарствени продукти, които могат да имат значителна клинична стойност за децата, са изцяло изследвани. Необходимите за тази цел клинични изпитвания следва да се провеждат в условия, при които се осигурява оптимална защита на лицата. Следователно, трябва да се определят критериите за защита на децата по време на клинични изпитвания.

(4) При случаите на лица, които не са способни да дадат съгласието си, каквито са лицата с деменция, пациенти, подложени на психиатрично лечение, и други, включването им в клинични изпитвания следва да бъде на още по-ограничена основа. Лекарствените продукти за изпитване могат да се прилагат на такива отделни лица, само когато има основания да се предполага, че пряката полза за пациента превишава рисковете. Нещо повече, в такива случаи, даденото в сътрудничество с лекуващия лекар писмено съгласие на законния представител на пациента е необходимо преди участието във всяко такова клинично изпитване.

(5) Понятието законен представител препраща към действащото национално право и следователно може да включва физическо или юридическо лице, орган и/или структура, предвидени по националното право.

(6) За да се постигне оптимална защита на здравето, не се провеждат остарели или повтарящи се изпитвания в Общността или в трети страни; следователно хармонизирането на техническите изисквания за разработката на лекарствени продукти следва да се извършва в подходящи рамки, в частност в рамките на Международната конференция за хармонизация.

(7) Лекарствените продукти, които попадат в приложното поле на част А от приложението към Регламент (ЕИО) № 2309/93 на Съвета от 22 юли 1993 г. относно установяване на процедури на Общността за разрешително и наблюдение на лекарствени продукти за хуманна употреба и за ветеринарна употреба и за създаване на Европейска агенция за оценка на лекарствените продукти ([1]), които включват продукти, предназначени за генна и клетъчна терапия, трябва задължително, с оглед издаване на разрешително за пускане на пазара от Комисията, да подлежат на предварителна научна оценка, осигурена от Европейската агенция за оценка на лекарствените продукти, по-долу наричана „Агенцията“, със съдействието на Комитета за патентованите лекарствени

([1]) ОВ L 214, 24.8.1993 г., стр. 1. Регламентът, изменен с Регламент (ЕО) № 649/98 на Комисията (ОВ L 88, 24.3.1998 г., стр. 7).

▼B

продукти; по време на тази оценка посоченият комитет може да изисква пълна информация за резултатите от клиничните изпитвания, въз основа на които се иска заявление за разрешително за пускане на пазара и, впоследствие, за начина, по който са проведени тези изпитвания, като същият комитет може дори да поиска от заявителя на посоченото разрешително да проведе допълнителни клинични изпитвания; поради това следва да се предвидят разпоредби, позволяващи на Агенцията да притежава пълната информация за провеждането на клинично изпитване на такива лекарствени продукти.

(8) Формулирането на единно становище за всяка заинтересована държава-членка намалява срока до началото на изпитването, без да се застрашава благосъстоянието на участниците в изпитването, нито да се изключва възможността за отказ от изпитването в специфични обекти.

(9) Държавите-членки, в които се провежда клинично изпитване, следва да разполагат с информация за съдържанието, началото и края на посоченото изпитване, като всички останали държави-членки могат да разполагат със същата информация; оттук, следва да се създаде европейска банка данни, в която да се събира тази информация при надлежно спазване на правилата за поверителност.

(10) Клиничните изпитвания представляват сложна операция, по начало с продължителност над една или повече години, най-често включваща многобройни участници и редица изпитвателни места, които често са разпръснати в редица държави-членки. Съществуващата практика на държавите-членки се различава чувствително що се отнася до условията и реда за начало и провеждане на клиничните изпитвания и що се отнася до твърде променливата степен на необходимите изисквания за успешното им провеждане и оттук произтичат забавяния и усложнения, които вредят на ефективното им провеждане на общностна територия. В резултат, необходимо е да се опростят и хармонизират административните разпоредби за тези изпитвания посредством ясна и прозрачна процедура и създаването на благоприятни условия за ефективното координиране на тези клинични изпитвания от съответните органи в Общността.

(11) По правило разрешителното следва да бъде мълчаливо, т.е. в случай на положителен вот в Комитета по етика и на липса на възражение от страна на компетентния орган до изтичането на определен срок, клиничните изпитвания следва да могат да започнат. Изрично писмено разрешително все пак следва да е необходимо в изключителни случаи, пораждащи особено сложни проблеми.

(12) Принципите на добрата производствена практика следва да се прилагат за опитните лекарствени продукти.

(13) Специални разпоредби следва да се предвидят за етикетирането на тези лекарствени продукти.

(14) Нетърговски клинични изпитвания, провеждани от изследователи без участието на фармацевтичната промишленост, могат да бъдат от голяма полза за съответните пациенти. Поради това директивата следва да вземе предвид специалното положение на изпитванията, чието планиране не изисква специален производствен или опаковъчен процес, ако тези изпитвания се провеждат с лекарствени продукти с разрешително за пускане на пазара по смисъла на Директива 65/65/ЕИО, произведени или внесени в съответствие с разпоредбите на Директива 75/319/ЕИО и на Директива 91/356/ЕИО, и осъществени върху пациенти със същите характеристики като тези, които са обхванати от

▼B

обозначението, посочено в разрешителното за пускане на пазара. Етикетирането на опитните лекарствени продукти, предназначени за изпитвания от това естество, би трябвало да е предмет на опростени разпоредби, приети в ръководството за добра производствена практика за опитните лекарствени продукти и в Директива 91/356/ЕИО.

(15) Проверката на съответствието с добрата клинична практика и контролът на данните, информацията и документите с оглед да се потвърди, че са правилно получени, записани и докладвани, са необходими, за да се обоснове участието на човешки същества в клиничните опити.

(16) Участниците в изпитване трябва да са съгласни, че отнасящите се за тях лични данни ще бъдат проучени по време на проверките от компетентните органи и от надлежно упълномощените лица, при условие че тези лични данни се разглеждат като строго поверителни и няма да се направят публично достояние.

(17) Настоящата директива се прилага, без да се нарушават разпоредбите на Директива 95/46/ЕИО на Европейския парламент и на Съвета от 24 октомври 1995 г. за защита на физическите лица при обработката на лични данни и за свободното движение на такива данни ([1]).

(18) Необходимо е също да се предвиди наблюдение на нежелани ефекти, настъпващи по време на клиничните изпитвания, посредством общностни процедури за наблюдение (фармакологична бдителност), с оглед да се гарантира незабавното прекратяване на всяко клинично изпитване, което съдържа неприемливо ниво на риск.

(19) Следва да се приемат необходимите мерки за прилагането на настоящата директива в съответствие с Решение 1999/468/ЕО на Съвета от 28 юни 1999 г. за установяване на условията и реда за упражняване на изпълнителните правомощия, възложени на Комисията ([2]),

ПРИЕХА НАСТОЯЩАТА ДИРЕКТИВА:

Член 1

Приложно поле

1. Настоящата директива установява специфични разпоредби относно провеждането на клинични изпитвания, включително многоцентрови изпитвания върху хора и включващи лекарствени продукти, определени в член 1 от Директива 65/65/ЕИО, в частност във връзка с прилагането на добрата клинична практика. Настоящата директива не се прилага за неинтервенционни изпитвания.

2. Добрата клинична практика съставлява съвкупност от международно признати етични и научни изисквания за качество, които трябва да се спазват при планирането, провеждането, отчитането и докладването на клинични изпитвания, които включват участието на хора. Съобразяването с тази добра практика гарантира защитата на правата, безопасността и благосъстоянието на участниците в клиничните изпитвания, както и надеждността на резултатите от клиничните опити.

3. Принципите на добрата клинична практика и подробните насоки в съответствие с тези принципи се приемат, и при необходимост, се преразглеждат, за да се отчете техническия и научен

([1]) ОВ L 281, 23.11.1995 г., стр. 31.
([2]) ОВ L 184, 17.7.1999 г., стр. 23.

▼B

прогрес в съответствие с процедурата, посочена в член 21, параграф 2.

Тези подробни насоки се публикуват от Комисията.

4. Всички клинични изпитвания, включително изследванията за бионаличност и биоеквивалентност, се проектират, провеждат и докладват в съответствие с принципите на добрата клинична практика.

Член 2

Определения

По смисъла на настоящата директива:

а) „клинично изпитване“: всяко проучване при човека, предназначено да се открият или проверят клиничните, фармакологичните и/или други фармакодинамични ефекти на един или повече изпитвани лекарствени продукти и/или да се определят всички нежелани реакции към един или повече изпитвани лекарствени продукти и/или да се изследва абсорбцията, разпределението, метаболизма и екскрецията на един или повече изпитвани лекарствени продукти с цел да се установи тяхната безопасност и/или ефикасност.

Това включва клинични изпитвания, провеждани на едно място или на няколко места, в една или повече държави-членки;

б) „многоцентрово клинично изпитване“: клинично изпитване, проведено съгласно един и същ протокол, на повече от едно място и поради това от повече от един изследовател, като местата на изпитването могат да се намират в една държава-членка, в няколко държави-членки и/или в държави-членки и в трети страни;

в) „неинтервенционно изпитване“: проучване, при което лекарственият продукт(и) се предписва(т) по обичайния начин в съответствие с условията, определени в разрешителното за пускане на пазара. Назначаването на терапевтична стратегия на пациента не се определя предварително чрез протокол за изпитване, а попада в текущата практика и решението за предписване на лекарството е ясно разграничено от решението да се включи пациента в изследването. По отношение на пациентите не трябва да се прилагат никакви допълнителни процедури за диагностика или наблюдение и епидемиологичните методи се използват за анализ на събраните данни;

г) „изпитван лекарствен продукт“: фармацевтична форма на активно вещество или плацебо, което се изпитва или използва като сравнение в клинично изпитване, включително продуктите, за които има вече разрешително за пускане на пазара, но използвани или формулирани (представяне или опаковане) по начин, различен от разрешената форма или използвани за неразрешено обозначение, или с оглед получаване на допълнителна информация за разрешената форма;

д) „насърчител“: физическо лице, фирма, институция или организация, която отговаря за започването, управлението и/или финансирането на клиничното изпитване;

е) „изследовател“: лекар или лице, упражняващо професия, одобрена в държавата-членка за целите на изследванията поради научните познания и опита в областта на грижите за пациенти, които тя изисква. Изследователят отговаря за провеждането на клиничното изпитване на мястото на провеждане на изпитването. Ако на мястото на провеждане на изпитването, изследването се провежда от екип, изследователят е ръково-

▼B

дителят, който отговаря за екипа и може да се нарече главен изследовател;

ж) „брошура на изследователя“: съвкупността от клиничните и неклинични данни за изпитвания лекарствен продукт(-и), които са от значение за изследването на продукта или продуктите върху хората;

з) „протокол“: документ, който описва целта (целите), проекта, методологията, статистическите съображения и организацията на изпитването. Терминът протокол се отнася до протокола, последващите версии на протокола и измененията и допълненията на протокола;

и) „участник“: лице, което участва в клинично изпитване, независимо дали получава изпитвания лекарствен продукт, или служи за свидетел;

й) „информирано съгласие“: решение, което трябва да бъде писмено, датирано и подписано, за участие в клинично изпитване, взето напълно свободно след надлежно уведомяване относно неговото естество, значимост, последствия и рискове и подходящо документирано, от всяко лице, което е способно да даде съгласието си, или когато лицето не е способно да даде съгласието си – от неговия или нейния законен представител; ако съответното лице не е в състояние да пише, в извънредни случаи, предвидени в националното законодателство, то може да даде устно съгласие в присъствието най-малко на един свидетел;

к) „Комитет по етика“: независима структура в държава-членка, състояща се от специалисти в областта на здравеопазването и от членове, които не са лекари, чиято отговорност е да защитава правата, безопасността и благополучието на участниците в изпитването и да увери обществеността в тази защита, като, наред с другото, изрази становище относно протокола на изпитването, квалификацията на изследователите и съответствието на съоръженията, както и относно методите и документите, които следва да се използват за информиране на участниците в изпитването с оглед получаване на информираното им съгласие;

л) „инспекция“: действие на компетентен орган за извършване на официален преглед на документи, съоръжения, записи, системи за осигуряване на качеството и всякакви други ресурси, които компетентният орган счита, че се отнасят до клиничното изпитване и се намират на мястото на провеждане на изпитването, в помещенията на насърчителя или на изследователската организация–подизпълнител, или в други учреждения, които компетентният орган счита за необходимо да инспектира;

м) „нежелано събитие“: всяка вредна лекарствена проява при пациент или участник в клинично изпитване, лекуван с лекарствен продукт, която не е непременно свързана с това лечение;

н) „нежелана реакция“: всички вредни и неочаквани отговори към изпитван лекарствен продукт, свързани с каквато и да е назначена доза;

о) „сериозно нежелано събитие или сериозна нежелана реакция“: всяка вредна лекарствена проява или ефект, който при каквато и да е доза води до смърт, застрашава живота на участника, изисква хоспитализация или продължаване на хоспитализацията, води до трайни или значителни увреждания или нетрудоспособност или се изразява чрез вродени аномалии или малформации;

п) „неочаквана нежелана реакция“: нежелана реакция, чието естество или сериозност не съответства на информацията за продукта (например, брошурата на изследователя за неразрешен

▼B

изследван продукт или обобщение на характеристиките на разрешен продукт).

Член 3

Защита на участниците в клиничните изпитвания

1. Настоящата директива се прилага, без да се засягат националните разпоредби за защита на участниците в клинични изпитвания, ако те имат по-голям обхват от разпоредбите на настоящата директива и съответстват на процедурите и сроковете, предвидени в настоящата директива. Държавите-членки приемат, доколкото не са го направили все още, подробни правила за защита срещу злоупотреба на лицата, които не са в състояние да дадат информирано съгласие.

2. Клинично изпитване може да бъде предприето само ако, в частност:

а) предвидимите рискове и недостатъци са претеглени спрямо очакваната полза за лицето, участващо в изпитването и за други настоящи и бъдещи пациенти. Клинично изпитване може да започне, само ако Комитетът по етика и/или компетентният орган заключи, че очакваните ползи по отношение на терапията и на общественото здраве оправдават рисковете и може да бъде продължено, само ако спазването на това изискване се наблюдава и контролира непрекъснато;

б) лицето, участващо в изпитването или когато лицето не е способно да даде информирано съгласие, неговият законен представител е имал възможността, в предварителен разговор с изследователя или с член на изследователския екип, да разбере целите, рисковете и недостатъците на изпитването и условията, при които следва да се проведе, и, освен това, е бил уведомен за правото си да се оттегли от изследването по всяко време;

в) правата на участника на физически и душевен интегритет, на личен живот и на защита на данните, отнасящи се до него в съответствие с условията и редът, предвидени в Директива 95/46/ЕИО, са гарантирани;

г) лицето, участващо в изпитването или, когато лицето не е способно да даде информирано съгласие, неговият законен представител е дал писменото си съгласие, след като е бил информиран за естеството, значимостта, последствията и рисковете от клиничното изпитване; ако съответното лице не е в състояние да пише, в извънредни случаи, предвидени в националното законодателство, то може да даде устно съгласие в присъствието най-малко на един свидетел;

д) участникът може, по всяко време и без това да причини вреди за него, да се оттегли от клиничното изпитване, като отмени осъзнатото си съгласие;

е) съществуват разпоредби за застраховка или обезщетение, покриващи отговорността на изследователя и насърчителя.

3. За медицинските грижи, предоставяни на участниците и медицинските решения, вземани за тях, отговаря надлежно квалифициран лекар или, според случая, от квалифициран зъболекар.

4. На участника се осигурява лице за контакт, при което може да получи допълнителна информация.

▼B

Член 4

Клинични изпитвания върху непълнолетни

В допълнение към всяко друго съответно ограничение, клинично изпитване върху непълнолетни може да бъде предприето, само ако:

а) е получено информираното съгласие на родителите или на законния представител; съгласието трябва да изразява предполагаемата воля на непълнолетния и може да бъде оттеглено по всяко време без вреди за непълнолетния;

б) непълнолетният е получил информация, съгласно възможността му да разбира, от служители с опит в работата с непълнолетни относно изпитването, рисковете и ползите;

в) изричното желание на непълнолетния, който е в състояние да си формира мнение и да прецени тази информация, да откаже участие или да се оттегли от клиничното изпитване по всяко време, е разгледано от изследователя или, според случая, от главния изследовател;

г) не са предоставени стимули или финансови изгоди, с изключение на обезщетение;

д) някои преки ползи за групата пациенти са получени от клиничното изпитване и само когато такова проучване е от съществено значение за валидиране на данни, получени от клинични изпитвания върху хора, способни да дадат информирано съгласие или чрез други методи на изследване; освен това, такова изследване трябва да е свързано пряко с клинично състояние, от което непълнолетният страда или да бъде от такова естество, че да може да се проведе само върху непълнолетни;

е) ако са следвани съответните научни насоки на Агенцията;

ж) клиничните изпитвания са предназначени да сведат до минимум болката, притеснението, страха и всякакъв друг предвидим риск, свързан с болестта и етапа на развитие; прагът на риска и степента на увреждане са изрично определени и непрекъснато наблюдавани и контролирани;

з) протоколът е одобрен от Комитета по етика с компетенции в областта на педиатрията или консултация по клинични, етични и психосоциални проблеми, свързани с педиатрията; и

и) интересите на пациента са винаги над тези на науката и на обществото.

Член 5

Клинични изпитвания върху недееспособни пълнолетни, които не са способни да дадат своето правно информирано съгласие

Всички съществени изисквания, изброени за лицата, които са способни да дадат правно информирано съгласие, се прилагат за други лица, които не са способни да дадат такова съгласие. В допълнение към тези изисквания участието в клинични изпитвания на недееспособни пълнолетни, които не са дали или не са отказали да дадат информирано съгласие преди началото на недееспособността си, е възможно само ако:

а) информираното съгласие на законния представител е получено; съгласието трябва да изразява предполагаемата воля на пациента и може да бъде оттеглено по всяко време без вреди за пациента;

б) лицето, което не е способно да даде правно информирано съгласие, е получило информация в зависимост от неговата

▼B

способност за разбиране относно изпитването, рисковете и ползите;

в) изричното желание на лице, способно да си състави мнение и да прецени тази информация, да откаже да участва в клиничното изпитване или да се оттегли от него по всяко време, е разгледано от изследователя или, според случая, от главния изследовател;

г) никакъв стимул, нито финансова изгода не е предоставена, освен обезщетения;

д) това изследване е от съществено значение за валидиране на данни, получени от клинични изпитвания върху хора, способни да дадат своето информирано съгласие или чрез други методи на изследване и се отнася пряко до клинично състояние, при което съществува опасност за живота или е изтощаващо, от което страда съответният недееспособен пълнолетен;

е) клиничните изпитвания са предназначени да сведат до минимум болката, притеснението, страха и всякакъв друг предвидим риск, свързан с болестта и етапа на развитие; прагът на риска и степента на увреждане са изрично определени и непрекъснато наблюдавани и контролирани;

ж) протоколът е одобрен от комитета по етика, на когото са предоставени правомощия във връзка със съответната болест и население, или след консултация по клинични, етични и психосоциални проблеми, свързани със съответната болест и население;

з) интересите на пациента преобладават винаги над тези на науката и на обществото; и

и) съществува оправдана надежда, че прилагането на изпитвания лекарствен продукт предлага по-голяма полза отколкото е рискът за съответния пациент или не носи въобще никакъв риск.

Член 6

Комитет по етика

1. За целите на провеждането на клиничните изпитвания държавите-членки приемат необходимите мерки за създаването и функционирането на комитети по етика.

2. Комитетът по етика е длъжен да даде своето становище преди началото на клиничното изпитване, по повод на което е било поискано.

3. При изготвяне на своето становище Комитетът по етика взема под внимание, в частност:

а) значението на клиничното изпитване и плана на изпитването;

б) дали оценката на очакваните ползи и рискове е задоволителна, както е предвидено в член 3, параграф 2, буква а), и дали изводите са оправдани;

в) протокола;

г) надеждността на изследователя и на неговите сътрудници;

д) брошурата на изследователя;

е) качеството на съоръженията;

ж) съответствието и пълнотата на писмените данни, подлежащи на подаване, както и процедурата, която трябва да се следва за получаване на информирано съгласие, и основателността на изследването върху хора, неспособни да дадат информирано

▼B

съгласие, във връзка със специалните ограничения, посочени в член 3;

з) разпоредбите за обезщетение или възстановяване в случай на вреди или на смърт, причинени от клиничното изпитване;

и) застраховка или обезщетение, покриващо отговорността на изследователя или на насърчителя;

й) сумите и условията и реда за евентуално възнаграждение или обезщетение на изследователите и на участниците в клиничното изпитване и задължителните елементи на всеки предвиден договор между насърчителя и обекта;

к) условията и реда за набиране на участници в клинично изпитване.

4. Независимо от разпоредбите на настоящия член, държава-членка може да реши, че компетентният орган, който е посочила за целите на член 9, е отговорен за разглеждането и даването на становище по въпросите, посочени в параграф 3, букви з), и) и й) от настоящия член.

Когато държава-членка се ползва от настоящата разпоредба, тя уведомява за това Комисията, останалите държави-членки и Агенцията.

5. Комитетът по етика разполага с максимален срок от 60 дни, считано от датата на получаване на валидно заявление, да даде обосновано становище на заявителя и на компетентния орган в съответната държава-членка.

6. В периода на разглеждане на заявлението за становище, Комитетът по етика може да изпрати само едно заявление за допълнителна информация към вече предоставената от заявителя информация. Срокът, предвиден в параграф 5, се прекратява до получаване на допълнителна информация.

7. Не може да се разреши никакво удължаване на 60-дневния период, посочен в параграф 5, освен ако се отнася за изпитвания, включващи лекарствени продукти за генна терапия или за соматична клетъчна терапия или за лекарствени продукти, съдържащи генно модифицирани организми. В този случай може да се разреши максимално удължаване от 30 дни. За тези продукти 90-дневният период може да бъде продължен допълнително с 90 дни в случай на консултация на група или на комитет в съответствие с нормативните актове и процедури на съответните държави-членки. В случай на ксеногенна клетъчна терапия, няма ограничение на продължителността на срока на разрешителното за ксеногенната клетъчна терапия.

Член 7

Единно становище

За многоцентровите клинични изпитвания, ограничени на територията на една държава-членка, държавите-членки установяват процедура, предвиждаща, въпреки броя на комитетите по етика, оформянето на единно становище за тази държава-членка.

В случай на многоцентрови клинични изпитвания, извършвани едновременно в редица държави-членки, единните становища са толкова, колкото са държавите-членки, заинтересовани от това клинично изпитване.

▼B

Член 8

Подробни насоки

Комисията, като се консултира с държавите-членки и заинтересованите страни, изготвя и публикува подробни насоки за формата на заявлението и документацията, която следва да се представи към заявлението за становище на Комитета по етика, в частност относно информацията, която се предоставя на участниците, както и подходящите гаранции за защита на личните данни.

Член 9

Начало на клинично изпитване

1. Държавите-членки вземат необходимите мерки, за да гарантират, че започването на клинично изпитване се извършва съгласно предвидената в настоящия член процедура.

Насърчителят не може да започне клинично изпитване, докато Комитетът по етика не издаде положително становище и доколкото компетентният орган на съответната държава-членка не е информирал насърчителя за основателни възражения. Процедурите за вземането на тези решения може да протичат или да не протичат успоредно в зависимост от желанието на насърчителя.

2. Преди започването на всяко клинично изпитване, насърчителят се задължава да представи валидно заявление за разрешително до компетентния орган на държавата-членка, в която насърчителят възнамерява да проведе клиничното изпитване.

3. Ако компетентният орган на държавата-членка уведоми насърчителя, че има основателни възражения, насърчителят може само веднъж да измени и допълни заявлението, посочено в параграф 2, за да се отчетат посочените основания. Ако насърчителят впоследствие не измени и допълни съответно заявлението, то се счита за отхвърлено и клиничното изпитване не може да започне.

4. Разглеждането на валидно заявление за разрешително от компетентния орган, посочен в параграф 2, се извършва възможно най-бързо и не може да превишава 60 дни. Държавите-членки могат, в тяхната област на компетентност, да определят по-кратък период от 60 дни, ако това е в съответствие с обичайната практика. Компетентният орган може, въпреки това, да уведоми насърчителя преди края на този период, че няма основания да не приеме.

Не може да се разреши допълнително продължаване на периода, посочен в първата алинея, с изключение на изпитвания на лекарствени продукти, изброени в параграф 6, за които се разрешава максимално продължаване с 30 дни. За тези продукти, 90-дневният период може да бъде продължен с допълнителни 90 дни в случай на консултация на група или на комисия в съответствие с нормативните актове и процедури на съответната държава-членка. В случай на ксеногенна клетъчна терапия няма срок за периода на издаване на разрешителното.

5. Без да се засяга параграф 6, може да се изиска писмено разрешително, преди започване на клинични изпитвания, за такива изпитвания на лекарствени продукти, които нямат разрешително за пускане на пазара по смисъла на Директива 65/65/ЕИО и се отнасят до част А от приложението към Регламент (ЕИО) № 2309/93, както и за други лекарствени продукти със специални характеристики, като лекарствени продукти, чиято активна съставка или активни съставки е или са биологичен продукт или биологични продукти от човешки или животински произход или съдържа

▼B

биологични компоненти от човешки или животински произход, или чието производство изисква такива компоненти.

6. Изисква се писмено разрешително преди началото на клинични изпитвания, включващи лекарствени продукти за генна терапия, соматична клетъчна терапия, включително ксеногенна клетъчна терапия и за всички лекарствени продукти, съдържащи генетично модифицирани организми. Не могат да се провеждат генни терапевтични изпитвания, които водят до промяна на генетичната идентичност на участника.

7. Това разрешително се издава, без да се засяга прилагането на Директива 90/219/ЕИО на Съвета от 23 април 1990 г. за ограниченото използване на генетично изменени микроорганизми ([1]) и на 90/220/ЕИО от 23 април 1990 г. за умишленото изпускане в околната среда на генетично модифицирани организми ([2]).

8. В консултация с държавите-членки, Комисията изготвя и публикува подробни насоки относно:

а) формата и съдържанието на заявлението, посочено в параграф 2, както и документите, които следва да се представят в подкрепа на заявлението, отнасящa се до качеството и производството на изпитвания лекарствен продукт, всички токсикологични и фармакологични изпитвания, протокола и клиничната информация относно изследвания лекарствен продукт, включително брошурата на изследователя;

б) представянето и съдържанието на предложеното изменение и допълнение, посочено в член 10, буква а) за направените в протокола съществени изменения и допълнения;

в) декларацията за края на клиничното изпитване.

Член 10

Провеждане на клинично изпитване

Изменения и допълнения могат да се направят в провеждането на клинично изпитване съгласно условията и реда, описани по-долу:

а) след започване на клиничното изпитване насърчителят може да направи изменения и допълнения в протокола. Ако тези изменения и допълнения са съществени и могат да окажат влияние върху безопасността на участниците в изпитването или да изменят тълкуването на научните документи в подкрепа на провеждането на изпитването, или ако те са по друг начин значими, насърчителят уведомява компетентните органи на съответната държава-членка или държави-членки за причините и съдържанието на тези изменения и допълнения и информира съответния комитет или комитети по етика в съответствие с членове 6 и 9.

Въз основа на данните, посочени в член 6, параграф 3 и в съответствие с член 7, Комитетът по етика дава становище в максимален срок от 35 дни, считано от датата на получаване на предложението за изменение и допълнение в надлежна форма. Ако това становище е отрицателно, насърчителят не може да направи изменение и допълнение в протокола.

Ако становището на Комитета по етика е положително и компетентните органи в държавите-членки не са направили обосновани възражения по отношение на горепосочените съществени изменения, насърчителят продължава провеждането на

([1]) ОВ L 117, 8.5.1990 г., стр.1. Директива, последно изменена с Директива 98/81/ЕО (ОВ L 330, 5.12.1998 г., стр. 13).

([2]) ОВ L 117, 8.5.1990 г., стр. 15. Директива, последно изменена с Директива 97/35/ЕО на Комисията (ОВ L 169, 27.6.1997 г., стр. 72).

▼B

клиничното изпитване, като следва изменения и допълнен протокол. В противен случай, или насърчителят взема под внимание тези възражения и привежда в съответствие с тях предвиденото изменение и допълнение на протокола, или оттегля предложението си за изменение и допълнение;

б) без да се засяга буква а) и съгласно обстоятелствата, в частност настъпването на ново събитие, свързано с провеждането на изпитването или разработването на изследвания лекарствен продукт, когато новото събитие може да засегне безопасността на участниците в изследването, насърчителят и изследователят вземат спешни мерки за безопасност, за да защитят участниците от непосредствена опасност. Насърчителят незабавно информира компетентните органи за тези нови събития и взетите мерки и гарантира, че Комитетът по етика е уведомен в същото време;

в) в срок от 90 дни от края на клиничното изпитване, насърчителят уведомява компетентните органи на съответната държава-членка или държави-членки и Комитета по етика, че клиничното изпитване е приключило. Ако изпитването трябва да завърши по-рано от предвиденото, този срок е намален до 15 дни и причините, които го налагат, се посочват ясно.

Член 11

Обмен на информация

1. Държавите-членки, на територията на които се провежда клинично изпитване, въвеждат в европейската база данни, до която достъп имат само компетентните органи на държавите-членки, Агенцията и Комисията:

а) извлечение от заявлението за разрешително, посочено в член 9, параграф 2;

б) всяко изменение и допълнение на заявлението в съответствие с член 9, параграф 3;

в) всяко изменение и допълнение на протокола в съответствие с член 10, буква а);

г) положителното становище на Комитета по етика;

д) декларация за приключване на клиничното изпитване; и

е) посочване на проведените инспекции за съответствие с добрата клинична практика.

2. При обосновано искане на която и да било държава-членка, на Агенцията или на Комисията, компетентният орган, където е подадено заявлението за разрешително, предоставя цялата допълнителна информация, различна от данните, които вече са въведени в европейската база данни относно въпросното клинично изпитване.

3. В консултация с държавите-членки, Комисията изготвя и публикува подробни насоки за съответните данни, които следва да бъдат включени в европейската база данни, чието функциониране осигурява със съдействието на Агенцията, както и методите за електронен обмен на тези данни. Това подробно ръководство се съставя при строго спазване на поверителността на данните.

▼M1

4. Чрез дерогация от параграф 1 Агенцията публикува част от информацията относно педиатричните клинични изпитвания, които са вписани в европейската база данни в съответствие с

▼M1

разпоредбите на Регламент (ЕО) № 1901/2006 на Европейския парламент и на Съвета от 12 декември 2006 г. относно лекарствените продукти за педиатрична употреба ([1]).

▼B

Член 12

Отмяна на изпитването или нарушения

1. Когато държава-членка има обективни причини да счита, че условията в заявлението за разрешително, посочено в член 9, параграф 2, вече не са изпълнени или има информация, която поражда съмнения относно безопасността или научната валидност на клиничното изпитване, тя може да прекрати или да забрани клиничното изпитване и уведомява насърчителя за това.

Преди да вземе решение, държавата-членка, освен когато съществува непосредствен риск, изисква становището на насърчителя и/или изследователя, което следва да бъде предоставено в срок от една седмица.

В този случай съответният компетентен орган уведомява незабавно останалите компетентни органи, съответния Комитет по етика, Агенцията и Комисията за решението си да прекрати или да забрани изпитването и мотивите за това решение.

2. Ако компетентен орган има обективни причини да счита, че насърчителят или изследователят, или кое да е друго лице, участващо в изпитването, не изпълнява повече определените му задължения, той незабавно го информира за това, като посочва плана за действие, който трябва да изпълни, за да изправи фактическото състояние. Съответният компетентен орган незабавно уведомява Комитета по етика, останалите компетентни органи и Комисията за този план.

Член 13

Производство и внос на опитни лекарствени продукти

1. Държавите-членки вземат всички подходящи мерки, за да гарантират, че производството или вносът на изпитвани лекарствени продукти подлежи на притежаване на разрешително. За да получи разрешително, заявителят и, впоследствие притежателят на разрешителното, трябва да отговаря най-малко на изискванията, определени в съответствие с процедурата, посочена в член 21, параграф 2.

2. Държавите-членки вземат всички подходящи мерки, за да гарантират, че притежателят на разрешително, посочен в параграф 1, има постоянно и непрекъснато на свое разположение най-малко едно квалифицирано лице, което, в съответствие с условията, посочени в член 23 от втората Директива 75/319/ЕИО на Съвета от 20 май 1975 г. за сближаване на законовите, подзаконови и административни разпоредби относно патентовани лекарствени продукти ([2]), отговаря, в частност, за изпълнение на задълженията, определени в параграф 3 от настоящия член.

3. Държавите-членки вземат всички подходящи мерки, за да гарантират, че квалифицираното лице, посочено в член 21 от Директива 75/319/ЕИО, без да се засягат неговите взаимоотношения с производителя или вносителя, отговаря, в рамките на процедурите, посочени в член 25 от посочената директива, да следи:

([1]) ОВ L 378, 27.12.2006 г., стр. 1.
([2]) ОВ L 147, 9.6.1975 г., стр. 13. Директивата, последно изменена с Директива 93/39/ЕО на Съвета (ОВ L 214, 24.8.1993 г., стр. 22).

▼B

а) в случая на изследвани лекарствени продукти, произвеждани в съответната държава-членка, всяка партида от лекарствени продукти да е произведена и проверена в съответствие с изискванията на Директива 91/356/ЕИО на Комисията от 13 юни 1991 г. за установяване на принципите и ръководството на добрата производствена практика за лекарствените продукти за употреба от човека ([1]), досието за спецификация на продукта и информацията, съобщена съгласно член 9, параграф 2 от настоящата директива;

б) в случая на изследван лекарствен продукт, произвеждан в трета страна, всяка производствена партида, да е произведена и проверена в съответствие със стандартите за добра производствена практика, които да са най-малко еквивалентни на тези, предвидени в Директива 91/356/ЕИО на Комисията, в съответствие с досието за спецификация на продукта и всяка производствена партида да е проверена в съответствие с информацията, съобщена съгласно член 9, параграф 2 от настоящата директива;

в) в случая на изследван лекарствен продукт, който е продукт за сравнение с произход от трета страна и за който има разрешително за пускане на пазара, когато документацията, удостоверяваща, че всяка производствена партида е произведена съгласно стандартите на добрата производствена практика, най-малко еквивалентни на посочените по-горе, не може да бъде получена, всяка производствена партида да премине всички съответни анализи, изпитвания или проверки, необходими за потвърждаване на качеството ѝ в съответствие със съобщената съгласно член 9, параграф 2 от настоящата директива информация.

Подробните насоки за елементите, което следва да се вземе предвид при оценката на продукти с цел освобождаването на партиди в Общността, се разработва съгласно насоките за добрата производствена практика, и в частност Приложение 13 от посочените насоки. Такива насоки се приемат в съответствие с процедурата, посочена в член 21, параграф 2 от настоящата директива и се публикуват в съответствие с член 19а от Директива 75/319/ЕИО.

Ако разпоредбите, предвидени в букви а), б) или в) са спазени, изследваните лекарствени продукти се освобождават от допълнителни проверки, ако са внесени в друга държава-членка с удостоверение за освобождаване на партидата, подписано от квалифицираното лице.

4. Във всички случаи, квалифицираното лице трябва да удостовери в регистър или в еквивалентен документ, че всяка производствена партида отговаря на разпоредбите на настоящия член. Посоченият регистър или еквивалентен документ трябва да се актуализира в хода на извършване на операциите и да се предоставя на служителите на компетентния орган за посочения в разпоредбите на съответните държави-членки период. Този период в никакъв случай не е по-малък от пет години.

5. Всяко лице, което към датата на прилагане на настоящата директива, извършва в държавата-членка, където се намира, дейността на квалифицираното лице, посочено в член 21 от Директива 75/319/ЕИО, по отношение на изпитвани лекарствени продукти, но без да отговаря на условията, определени в членове 23 и 24 от настоящата директива, има право/му се разрешава да продължи да упражнява дейността в съответната държава-членка.

([1]) ОВ L 193, 17.7.1991 г., стр. 30.

▼B

Член 14

Етикетиране

Данните, които трябва да фигурират най-малко на официалния език(ци) на държавата-членка върху външната опаковка на изпитвания лекарствен продукт или, когато няма външна опаковка, върху първичната опаковка, се публикуват от Комисията в насоките за добра производствена практика за изпитвани лекарствени продукти, приети в съответствие с член 19а от Директива 75/319/ЕИО.

В допълнение, насоките определят подходящи разпоредби, отнасящи се до етикетирането на изпитвани лекарствени продукти, предназначени за клинични изпитвания със следните характеристики:

— планирането на изпитването не изисква особен производствен или опаковъчен процес;

— изпитването се провежда с лекарствени продукти, за които, в държавите-членки, заинтересовани от изследването, има разрешително за пускане на пазара по смисъла на Директива 65/65/ЕИО, произведени или внесени в съответствие с разпоредбите на Директивата 75/319/ЕИО;

— пациентите, участващи в изследването, имат същите характеристики, като тези, които са обхванати от обозначението, посочено в горепосоченото разрешително.

Член 15

Проверка за съответствие с добрата клинична и производствена практика на опитните лекарствени продукти

1. За да се провери спазването на разпоредбите за добрата клинична и производствена практика, държавите-членки назначават за целта инспектори за инспектиране на местата, свързани с всяко провеждано клинично изпитване, по-специално: мястото или местата, където се провежда изпитването, мястото на производство на изпитвания лекарствен продукт, всяка лаборатория за анализ, използвана за клиничното изпитване и/или помещенията на насърчителя.

Инспекциите се извършват от компетентния орган на съответната държава-членка, която уведомява за това Агенцията; те се провеждат от името на Общността и резултатите от тях се признават от всички други държави-членки. Инспекциите се координират от Агенцията, в рамките на нейните компетенции, предвидени в Регламент (ЕИО) № 2309/93. Държава-членка може да поиска съдействие от друга държава-членка по този въпрос.

2. След инспекцията, се изготвя доклад за инспекцията. Този доклад трябва да се предостави на насърчителя, като се гарантират поверителните аспекти. Той може да бъде предоставен на останалите държави-членки, на Комитета по етика и на Агенцията при обоснована молба.

3. Комисията може, по искане на Агенцията, в рамките на нейните компетенции, предвидени в Регламент (ЕИО) № 2309/93, или на една от съответните държави-членки, и след консултация със съответните държави-членки, да поиска нова инспекция, ако проверката за съответствие с настоящата директива разкрива различия в различните държави-членки.

4. При спазване на каквито и да било споразумения, които биха могли да бъдат сключени между Общността и трети страни, Комисията, при получаването на мотивирана молба от държава-членка или по своя инициатива, или държава-членка може да

▼B

предложи инспекция на мястото на провеждане на изпитването и/или на помещенията на насърчителя и/или на производителя, установен в трета страна. Инспекцията се извършва от надлежно квалифицирани инспектори на Общността.

5. Подробните ръководни насоки за документацията, отнасяща се до клиничното изпитване, което представлява главното досие на изпитването, методите на архивиране, квалификацията на инспекторите и процедурите за инспекциите за проверка на съответствието на въпросното клинично изпитване с настоящата директива се приемат и преразглеждат в съответствие с процедурата, посочена в член 21, параграф 2.

Член 16

Уведомяване за нежелани събития

1. Изследователят докладва незабавно всички сериозни нежелани събития на насърчителя, с изключение на тези, които протоколът или брошурата на изследователя определя като такива, които не изискват незабавно докладване. Незабавното докладване е последвано от подробни, писмени доклади. В незабавното докладване и в последващите доклади участниците се определят чрез код.

2. Нежеланите събития и/или нередните резултати от анализи, определени в протокола като критични за оценката на безопасността, се докладват на насърчителя съгласно изискванията за уведомление и с определените в протокола срокове.

3. В случай на докладвана смърт на участник, изследователят предоставя на насърчителя и на Комитета по етика цялата поискана допълнителна информация.

4. Насърчителят води подробни регистри за всички нежелани събития, които са му докладвани от изследователя или изследователите. Тези регистри се предават на държавите-членки, на чиято територия се провежда клиничното изпитване, при поискване от тях.

Член 17

Уведомяване за сериозни нежелани реакции

1. а) Насърчителят се уверява, че цялата важна информация за съмнителни сериозни нежелани реакции, които са фатални или застрашават живота, се записва и докладва във възможно най-кратък срок на компетентните власти във всички съответни държави-членки, както и на Комитета по етика, във всеки случай, не по-късно от седем дни, считано от момента, в който насърчителят е научил за случая и че съответната последваща информация се съобщава впоследствие в допълнителен срок от осем дни;

б) Всички други съмнителни сериозни неочаквани нежелани реакции се докладват на съответните компетентни органи и на съответния Комитет по етика във възможно най-кратък срок, но в максимален срок от петнадесет дни, считано от научаването за пръв път от насърчителя;

в) Всяка държава-членка се уверява, че всички съмнителни неочаквани сериозни нежелани реакции към изпитван лекарствен продукт, които са сведени до вниманието ѝ, са записани;

г) Насърчителят информира също всички изследователи;

▼B

2. Веднъж годишно за цялото времетраене на клиничното изпитване, насърчителят предоставя на държавите-членки, на чиято територия се провежда клиничното изпитване и на Комитета по етика, списък на всички съмнителни сериозни нежелани реакции, които са настъпили за този период, както и доклад за безопасността на участниците.

3. а) Всяка държава-членка следи всички съмнителни неочаквани сериозни нежелателни реакции към изследван лекарствен продукт, които са сведени до нейното внимание, да се въвеждат незабавно в европейската база данни, до която, в съответствие с член 11, параграф 1, имат достъп само компетентните органи на държавите-членки, Агенцията и Комисията;

б) Агенцията предоставя съобщената от насърчителя информация на компетентните органи на държавите-членки.

Член 18

Насоки за докладите

Комисията, като се консултира с Агенцията, държавите-членки и заинтересованите страни, изготвя и публикува подробни насоки за събирането, проверката и представянето на доклади за нежелано събитие/реакция, както и условията и реда за декодиране за неочаквани сериозни нежелани реакции.

Член 19

Общи разпоредби

Настоящата директива не засяга гражданската и наказателна отговорност на насърчителя или на изследователя. За тази цел, насърчителят или законният представител на насърчителя трябва да е установен в Общността.

Опитните лекарствени продукти и, по целесъобразност, използваните за прилагането им устройства се предоставят безплатно от насърчителя, освен ако държавите-членки не са определили точни условия, приложими в изключителни случаи.

Държавите-членки уведомяват Комисията за условията, които биха определили.

Член 20

Привеждане в съответствие с научно-техническия прогрес

Настоящата директива се привежда в съответствие с научно-техническия прогрес, съгласно процедурата, визирана в член 21, параграф 2.

Член 21

Комитет

1. Комисията се подпомага от Постоянен комитет по лекарствени продукти за хуманна употреба, създаден съгласно член 2б от Директива 75/318/ЕИО (по-долу наричан комитет).

2. В случаите, когато се прави препращане към настоящия параграф, членове 5 и 7 от Решение 1999/468/ЕО се прилагат при спазване на разпоредбите на член 8 от същото.

▼B

Периодът, предвиден в член 5, параграф 6 от Решение 1999/468/ЕО, се определя на три месеца.

3. Комитетът приема свой процедурен правилник.

Член 22

Прилагане

1. Държавите-членки приемат и публикуват преди 1 май 2003 г. законовите, подзаконовите и административните разпоредби, необходими за да се съобразят с настоящата директива. Те незабавно информират Комисията за това.

Те прилагат тези разпоредби, считано най-късно от 1 май 2004 г.

Когато държавите-членки приемат тези разпоредби, в тях се съдържа позоваване на настоящата директива или то се извършва при официалното им публикуване. Условията и редът на това позоваване се определят от държавите-членки.

2. Държавите-членки представят на Комисията текста на основните разпоредби от националното законодателство, които те приемат в областта, уредена с настоящата директива.

Член 23

Влизане в сила

Настоящата директива влиза в сила от деня на нейното публикуване в *Официален вестник на Европейските общности.*

Член 24

Адресати

Адресати на настоящата директива са държавите-членки.