Dette dokument er et dokumentationsredskab, og institutionerne påtager sig intet ansvar herfor

►**B**

EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS DIREKTIV 2001/20/EF

af 4. april 2001

om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug

(EFT L 121 af 1.5.2001, s. 34)

Ændret ved:

		Tidende		
		nr.	side	dato
►**M1**	Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1901/2006 af 12. december 2006	L 378	1	27.12.2006

▼B

EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS DIREKTIV 2001/20/EF

af 4. april 2001

om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug

EUROPA-PARLAMENTET OG RÅDET FOR DEN EUROPÆISKE UNION HAR —

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab, særlig artikel 95,

under henvisning til forslag fra Kommissionen ([1]),

under henvisning til udtalelse fra Det Økonomiske og Sociale Udvalg ([2]),

efter proceduren i traktatens artikel 251 ([3]), og

ud fra følgende betragtninger:

(1) Rådets direktiv 65/65/EØF af 26. januar 1965 om tilnærmelse af lovgivning om lægemidler ([4]) indeholder krav om, at ansøgninger om markedsføringstilladelse for et lægemiddel skal omfatte oplysninger og dokumentation for resultaterne af forsøg og kliniske forsøg, der er gennemført med præparatet. Rådets direktiv 75/318/EØF af 20. maj 1975 om tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om normer og forskrifter vedrørende analytiske, toksikologisk-farmakologiske og kliniske undersøgelser af lægemidler ([5]) fastlægger ensartede bestemmelser om indsamling af disse oplysninger samt deres udformning.

(2) De anerkendte grundprincipper for gennemførelse af kliniske forsøg på mennesker bygger på beskyttelse af menneskerettighederne og den menneskelige værdighed i forbindelse med biologiske og medicinske anvendelser, således som det f.eks. er nævnt i 1996-udgaven af Helsingfors-erklæringen. Beskyttelse af deltagerne i et klinisk forsøg sikres ved risikovurdering, der er baseret på resultaterne af toksikologiske forsøg forud for ethvert klinisk forsøg, vurdering foretaget af etiske komitéer og medlemsstaternes myndigheder og ved regler om beskyttelse af personoplysninger.

(3) Personer, der ikke gyldigt kan give deres samtykke til at deltage i et klinisk forsøg, bør sikres særlig beskyttelse. Medlemsstaterne bør fastsætte bestemmelser herom. Sådanne personer bør ikke inddrages i kliniske undersøgelser, hvis de samme resultater kan opnås ved kliniske forsøg på personer, der er i stand til at give deres samtykke til at deltage. Normalt bør sådanne personer kun inddrages i kliniske forsøg, når der er grund til at antage, at

([1]) EFT C 306 af 8.10.1997, s. 9, og
EFT C 161 af 8.6.1999, s. 5.
([2]) EFT C 95 af 30.3.1998, s. 1.
([3]) Europa-Parlamentets udtalelse af 17.11.1998 (EFT C 379 af 7.12.1998, s. 27), Rådets fælles holdning af 20.7.2000 (EFT C 300 af 20.10.2000, s. 32) og Europa-Parlamentets afgørelse af 12.12.2000 (endnu ikke offentliggjort i EFT). Rådets afgørelse af 26.2.2001.
([4]) EFT 22 af 9.2.1965, s. 1/65. Direktivet er senest ændret ved Rådets direktiv 93/39/EØF (EFT L 214 af 24.8.1993, s. 22).
([5]) EFT L 147 af 9.6.1975. s. 1. Direktivet er senest ændret ved Kommissionens direktiv 1999/83/EF (EFT L 243 af 15.9.1999, s. 9).

▼B

anvendelse af lægemidlet vil være forbundet med en sådan direkte gevinst for de pågældende patienter, at den opvejer risiciene. Imidlertid er det nødvendigt at gennemføre kliniske undersøgelser med deltagelse af børn for at forbedre behandlingsmulighederne for denne befolkningsgruppe. Børn er en sårbar gruppe, som udviklingsmæssigt, fysiologisk og psykologisk adskiller sig fra voksne, hvilket gør alders- og udviklingsrelateret forskning vigtig for dem. Lægemidler, herunder vacciner, til børn bør afprøves videnskabeligt, inden de frigives til generel brug. Dette kan kun opnås ved at sikre, at lægemidler, som må formodes at være af væsentlig klinisk værdi for børn, undersøges indgående. De kliniske undersøgelser, der er påkrævet med henblik herpå, bør finde sted under betingelser, der sikrer optimal beskyttelse af forsøgspersonerne. Derfor er det nødvendigt at fastlægge kriterier for beskyttelse af børn i forbindelse med kliniske forsøg.

(4) For andre personer, der ikke er i stand til at give deres samtykke til at deltage, f.eks. demente og psykiatriske patienter, bør inddragelse i kliniske forsøg foregå efter endnu mere restriktive regler. Lægemidler, som skal testes, må udelukkende anvendes, når der er grund til at antage, at den direkte gevinst for patienten opvejer risiciene. Endvidere bør der i disse tilfælde forud for deltagelse i ethvert sådant klinisk forsøg indhentes et skriftligt samtykke fra patientens værge, der skal gives i samråd med den behandlende læge.

(5) Begrebet værge henviser til gældende national lovgivning og kan derfor omfatte fysiske eller juridiske personer, en myndighed og/eller et organ, der efter lovgivningen har den fornødne hjemmel.

(6) For at opnå den maksimale sundhedsbeskyttelse bør unyttige eller gentagne forsøg hverken finde sted inden for Fællesskabet eller i tredjelande. Harmoniseringen af tekniske krav til udvikling af lægemidler bør derfor foregå inden for de egnede fora, herunder den internationale harmoniseringskonference.

(7) For lægemidler, der er omfattet af del A i bilaget til Rådets forordning (EØF) nr. 2309/93 af 22. juli 1993 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk agentur for lægemiddelvurdering [1], hvilket er tilfældet for lægemidler bestemt til gen- og celleterapi, skal Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering, i det følgende benævnt »agenturet«, i samarbejde med Udvalget for Farmaceutiske Specialiteter foretage en videnskabelig evaluering, inden Kommissionen udsteder en markedsføringstilladelse. Som led i denne evaluering kan udvalget kræve udtømmende oplysninger om resultaterne af de kliniske forsøg, der danner grundlag for ansøgningen om markedsføringstilladelse, herunder hvorledes disse forsøg er blevet gennemført, og udvalget kan desuden kræve, at ansøgeren gennemfører supplerende kliniske forsøg. Derfor bør det fastsættes, at agenturet skal have stillet alle oplysninger vedrørende gennemførelsen af et klinisk forsøg med sådanne lægemidler til rådighed.

(8) En enkelt udtalelse for hver berørt medlemsstat vil kunne mindske forsinkelserne i påbegyndelsen af et forsøg uden dermed at forringe forsøgspersonernes velfærd eller udelukke muligheden af at afvise forsøg på visse forsøgssteder.

(9) De medlemsstater, på hvis område forsøg finder sted, bør underrettes om, hvad det kliniske forsøg går ud på, og hvornår det påbegyndes og afsluttes, og de andre medlemsstater bør have de samme oplysninger; derfor bør der oprettes en europæisk data-

[1] EFT L 214 af 24.8.1993, s. 1. Forordningen er ændret ved Kommissionens forordning (EF) nr. 649/98 (EFT L 88 af 24.3.1998, s. 7).

▼B

base over sådanne oplysninger under overholdelse af reglerne om tavshedspligt.

(10) Kliniske forsøg er komplekse processer, der som regel varer et eller flere år, og som oftest involverer mange parter og flere forsøgssteder, der ofte er beliggende i flere medlemsstater. På nuværende tidspunkt har medlemsstaterne meget divergerende praksis for så vidt angår regler for påbegyndelse og gennemførelse af kliniske forsøg og for så vidt angår de krav, der stilles til udførelsen, hvilket medfører forsinkelser og komplikationer, der er til skade for en effektiv gennemførelse inden for Fællesskabet. Derfor forekommer det nødvendigt at forenkle og harmonisere disse administrative regler, idet der etableres en klar og gennemsigtig procedure og skabes gunstige betingelser, for at de berørte instanser i Fællesskabet kan foretage en effektiv koordinering af kliniske forsøg.

(11) Som udgangspunkt bør der herske en formodning for, at et forsøg er tilladt, således at et klinisk forsøg kan påbegyndes, hvis der foreligger en positiv udtalelse fra den etiske komité, og den kompetente myndighed ved udløbet af en fastsat frist ikke har fremsat indsigelser. I undtagelsestilfælde, der rejser særlig vanskelige problemer, bør der imidlertid kræves en udtrykkelig skriftlig tilladelse.

(12) Standarderne for god fremstillingspraksis bør anvendes i forbindelse med testpræparater.

(13) Der bør fastsættes særlige bestemmelser for mærkning af testpræparater.

(14) Ikke-kommercielle kliniske forsøg, der gennemføres af forskere uden deltagelse af medicinalindustrien, kan være til stor nytte for de pågældende patienter. Direktivet bør derfor tage hensyn til de særlige forhold ved forsøg, hvis udformning indebærer, at der ikke kræves særlig forarbejdning eller emballering, såfremt sådanne forsøg gennemføres med lægemidler, der er tilladt til markedsføring i henhold til direktiv 65/65/EØF og er fremstillet eller importeret i overensstemmelse med bestemmelserne i direktiv 75/319/EØF og direktiv 91/356/EØF, på patienter med samme karakteristiske træk som de personer, der er omfattet af de indikationer, der er specificeret i denne markedsføringstilladelse. Mærkningen af testpræparater til forsøg af denne art bør være underlagt de forenklede bestemmelser, der er fastsat i retningslinjerne for god fremstillingspraksis for testpræparater og i direktiv 91/356/EØF.

(15) Verifikation af overensstemmelsen med standarderne for god klinisk praksis og kontrol af alle data, oplysninger og dokumenter for at bekræfte, at de er blevet rigtigt udarbejdet, registreret og rapporteret, er en væsentlig forudsætning for at gøre det berettiget at lade mennesker deltage i kliniske forsøg.

(16) De personer, der deltager i et forsøg, skal give tilladelse til, at deres personlige oplysninger gennemgås ved kompetente myndigheders og behørigt bemyndigede personers inspektion, idet de personlige oplysninger behandles som strengt fortrolige og ikke gøres offentligt tilgængelige.

(17) Dette direktiv gælder med forbehold af Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 95/46/EF af 24. oktober 1995 om beskyttelse af fysiske personer i forbindelse med behandling af personoplysninger og om fri udveksling af sådanne oplysninger ([1]).

(18) Det er ligeledes nødvendigt at fastsætte bestemmelser for kontrol med bivirkninger, der opstår ved kliniske forsøg, ved at anvende Fællesskabets lægemiddelovervågningsprocedurer for at sikre, at

([1]) EFT L 281 af 23.11.1995, s. 31.

▼B

et klinisk forsøg straks bringes til ophør, hvis der er et uacceptabelt højt risikoniveau.

(19) De nødvendige foranstaltninger til gennemførelse af dette direktiv bør vedtages i overensstemmelse med Rådets afgørelse 1999/468/EF af 28. juni 1999 om fastsættelse af de nærmere vilkår for udøvelsen af de gennemførelsesbeføjelser, der tillægges Kommissionen ([1]) —

UDSTEDT FØLGENDE DIREKTIV:

Artikel 1

Anvendelsesområde

1. I dette direktiv fastsættes der særlige bestemmelser om kliniske forsøg på mennesker, herunder multicenterforsøg, der vedrører de lægemidler, der er defineret i artikel 1 i direktiv 65/65/EØF, for så vidt angår god klinisk praksis. Dette direktiv finder ikke anvendelse på ikke-interventionsforsøg.

2. God klinisk praksis er en internationalt anerkendt etisk og videnskabelig kvalitetsstandard, som skal overholdes ved udformning, gennemførelse, registrering og anmeldelse af kliniske forsøg, som indebærer deltagelse af forsøgspersoner. Overholdelse af denne standard sikrer, at forsøgspersoners rettigheder, sikkerhed og velfærd beskyttes, og at data fra de kliniske forsøg er troværdige.

3. Principperne for god klinisk praksis og de detaljerede vejledninger, der udarbejdes på grundlag af disse principper, vedtages og revideres eventuelt for at tage hensyn til den videnskabelige og tekniske udvikling i overensstemmelse med proceduren i artikel 21, stk. 2.

Kommissionen offentliggør disse detaljerede vejledninger.

4. Alle kliniske forsøg, inklusive undersøgelser af biotilgængelighed og bioækvivalens, udformes, gennemføres og anmeldes i overensstemmelse med standarderne for god klinisk praksis.

Artikel 2

Definitioner

I dette direktiv forstås ved:

a) »klinisk forsøg«: ethvert forsøg på mennesker, der har til formål at afdække eller efterprøve de kliniske, farmakologiske og/eller andre farmakodynamiske virkninger af et eller flere testpræparater og/eller at identificere bivirkninger ved et eller flere testpræparater og/eller at undersøge absorption, distribution, metabolisme og udskillelse af et eller flere testpræparater med henblik på at vurdere sikkerhed og/eller effekt

   Det omfatter kliniske forsøg, der foretages på et sted eller på flere steder, i en eller flere medlemsstater

b) »multicenterforsøg«: et klinisk forsøg, der gennemføres efter en og samme forsøgsprotokol, men på forskellige steder og dermed af flere investigatorer; forsøgsstederne kan være beliggende i en enkelt medlemsstat, i flere medlemsstater og/eller i medlemsstater og tredjelande

c) »ikke-interventionsforsøg«: en undersøgelse, hvor lægemidlet eller lægemidlerne ordineres som normalt i overensstemmelse med betingelserne i markedsføringstilladelsen. Det fastlægges ikke på forhånd i en forsøgsprotokol, hvordan patienten skal anvendes i forbindelse

([1]) EFT L 184 af 17.7.1999, s. 23.

▼B

med en bestemt terapeutisk strategi; dette følger almindelig praksis, og beslutningen om at ordinere lægemidlet er klart adskilt fra beslutningen om at inddrage patienten i undersøgelsen. Der bør ikke anvendes nogen yderligere diagnose- eller kontrolprocedure over for patienterne, og der anvendes epidemiologiske metoder til at analysere de indsamlede data

d) »testpræparat«: en lægemiddelform af et virksomt stof eller placebo, der afprøves eller anvendes som referencepræparat i et klinisk forsøg, herunder et præparat med en markedsføringstilladelse, når dets anvendelse eller formulering (udseende eller pakning) adskiller sig fra den godkendte form, eller når det anvendes til en ikke-godkendt indikation, eller når det anvendes for at opnå yderligere oplysninger om en godkendt anvendelse

e) »sponsor«: en person, et firma, en institution eller et organ, der påtager sig ansvaret for igangsætning, ledelse og/eller finansiering af et klinisk forsøg

f) »investigator«: en læge eller en person, der udøver et erhverv, som medlemsstaten anerkender til udførelse af forskning, fordi det opfylder kravene til videnskabelig baggrund og erfaring i patientpleje. Investigator er ansvarlig for den praktiske gennemførelse af et klinisk forsøg på et bestemt forsøgssted. Hvis et forsøg gennemføres af et hold på et forsøgssted, er investigator den ansvarlige leder af holdet, og han kan benævnes hovedinvestigator

g) »investigatorbrochure«: en samling af kliniske og ikke-kliniske data om testpræparatet eller testpræparaterne, som er relevante for undersøgelsen af dette præparats eller disse præparaters virkning på mennesker

h) »forsøgsprotokol«: et dokument, som beskriver målsætning eller målsætninger, udformning, metodologi, statistiske overvejelser og tilrettelæggelse i forbindelse med et forsøg. Udtrykket forsøgsprotokol omfatter forsøgsprotokollen, efterfølgende versioner af protokollen og protokolændringer

i) »forsøgsperson«: en person, der deltager i et klinisk forsøg, uanset om han er modtager af testpræparatet eller deltager i en kontrolgruppe

j) »informeret samtykke«: skriftlig, dateret og underskrevet beslutning om at deltage i et klinisk forsøg, der efter fyldestgørende information om forsøgets art, betydning, rækkevidde og risici og modtagelse af passende dokumentation er truffet af egen fri vilje af en person, der er i stand til at give sit samtykke eller, hvis det drejer sig om en person, der ikke er i stand hertil, af den pågældendes værge. Er den pågældende person ikke i stand til at skrive, kan der i undtagelsestilfælde afgives et mundtligt samtykke i nærværelse af mindst ét vidne, i overensstemmelse med bestemmelserne i den nationale lovgivning

k) »etisk komité«: et uafhængigt organ i en medlemsstat, der består af personer fra sundhedsprofessionerne og lægfolk, der har til opgave at sikre, at personer, der deltager i et forsøg, beskyttes med hensyn til rettigheder, sikkerhed og velfærd, samt at fremtræde som garant over for offentligheden for denne beskyttelse, bl. a. ved at fremsætte udtalelser om forsøgsprotokollen, investigatorernes egnethed, faciliteter, og de metoder og det materiale, der skal anvendes for at informere forsøgspersonerne med henblik på at opnå deres informerede samtykke

l) »inspektion«: den handling, hvorved en kompetent myndighed gennemfører en officiel kontrol af dokumenter, faciliteter, journaler, kvalitetssikringsordninger og alle andre hjælpemidler, som den kompetente myndighed anser for at have relation til det kliniske forsøg, og som kan være lokaliseret på forsøgsstedet, hos sponsor og/eller kontraktforskningsorganisationen eller på andre steder, som den kompetente myndighed finder det relevant at inspicere

▼B

m) »hændelse«: enhver uønsket hændelse hos en patient eller en forsøgsperson i et klinisk forsøg efter behandling med et lægemiddel, uden at der nødvendigvis er sammenhæng mellem denne behandling og den uønskede hændelse

n) »bivirkning«: enhver skadelig og uønsket reaktion på et testpræparat uanset dosis

o) »alvorlig hændelse eller alvorlig bivirkning«: en hændelse eller bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse

p) »uventet bivirkning«: en bivirkning, hvis karakter eller alvor ikke stemmer overens med produktoplysningerne (f.eks. investigatorbrochuren for et ikke-godkendt testpræparat eller, såfremt der er tale om et godkendt produkt, indlægssedlen, som er vedlagt resuméet af produktegenskaberne).

Artikel 3

Beskyttelse af forsøgspersoner

1. Dette direktiv går ikke forud for de foranstaltninger, medlemsstaterne selv har fastsat med henblik på beskyttelse af deltagere i kliniske forsøg, for så vidt sådanne foranstaltninger er mere vidtgående end dette direktiv, men i øvrigt er i overensstemmelse med de heri fastlagte procedurer og frister. Såfremt der ikke findes bestemmelser om beskyttelse mod misbrug af personer, som ikke er i stand til at give informeret samtykke til at deltage, fastsætter medlemsstaterne detaljerede bestemmelser herom.

2. Et klinisk forsøg må kun påbegyndes

a) hvis de forudseelige risici og ulemper er blevet afvejet i forhold til gevinsten for den enkelte forsøgsperson og for andre nuværende og fremtidige patienter. Et klinisk forsøg må kun påbegyndes, hvis en etisk komité og/eller den ansvarlige myndighed når frem til den konklusion, at den forventede gevinst i terapeutisk henseende og for folkesundheden kan berettige risikoen, og forsøget må kun fortsættes, hvis det hele tiden kontrolleres, at dette krav er opfyldt

b) hvis forsøgspersonen eller, hvis denne ikke kan give et informeret samtykke, værgen, i en forudgående samtale med investigator eller et medlem af forsøgsholdet har haft mulighed for at blive sat ind i formålet med forsøget, de hermed forbundne risici og ulemper og de vilkår, under hvilke det vil blive gennemført, og desuden er blevet underrettet om, at han når som helst kan udgå af forsøget

c) hvis forsøgspersonens ret til fysisk og mental integritet samt retten til privatlivets fred respekteres, og oplysninger vedrørende forsøgspersonen beskyttes efter bestemmelserne i direktiv 95/46/EF

d) hvis forsøgspersonen eller, hvis denne ikke kan give et informeret samtykke, værgen har givet sit skriftlige samtykke efter at være blevet informeret om forsøgets art, betydning, rækkevidde og risici. Er den pågældende person ikke i stand til at skrive, kan der i undtagelsestilfælde afgives et mundtligt samtykke i nærværelse af mindst ét vidne, i overensstemmelse med bestemmelserne i den nationale lovgivning

e) hvis forsøgspersonen når som helst, og uden at det er til skade for ham, kan udgå af det kliniske forsøg ved at trække sit informerede samtykke tilbage

f) hvis der foreligger en forsikrings- eller erstatningsordning til dækning af investigators eller sponsors ansvar.

▼B

3. Den ansvarlige for den behandling, der gives forsøgspersonerne, og de behandlingsmæssige beslutninger, der træffes vedrørende disse, skal være en behørigt kvalificeret læge eller eventuelt tandlæge.

4. Forsøgspersonen skal have adgang til et kontaktpunkt, hvorfra der kan fås yderligere oplysninger.

Artikel 4

Kliniske forsøg på mindreårige

Ud over alle øvrige relevante betingelser må et klinisk forsøg på mindreårige kun påbegyndes

a) hvis der er indhentet et informeret samtykke fra forældrene eller værgen; samtykket skal udtrykke den mindreåriges formodede vilje og skal når som helst kunne trækkes tilbage, uden at det er til skade for den mindreårige

b) hvis den mindreårige af personale, der har pædagogisk erfaring, har modtaget information, som er afpasset efter den mindreåriges forståelsesevne, om undersøgelsen, risiciene og fordelene

c) hvis investigator eller i givet fald hovedinvestigator tager hensyn til et udtrykkeligt ønske fra en mindreårig, der er i stand til at danne sig en mening og til at vurdere denne information, om ikke at deltage i eller når som helst at udgå af det kliniske forsøg

d) hvis der ikke er tale om nogen tilskyndelse eller økonomisk begunstigelse, bortset fra en godtgørelse

e) hvis forsøget kan forventes at give patientgruppen en direkte gevinst, og hvis denne forskning er afgørende for at efterprøve data indhentet ved kliniske forsøg på personer, der er i stand til at give et informeret samtykke, eller ved andre forsøgsmetoder; desuden skal sådanne forsøg enten direkte vedrøre en klinisk tilstand, som den pågældende mindreårige befinder sig i, eller være af en sådan art, at de kun kan foretages på mindreårige

f) hvis de relevante videnskabelige retningslinjer fra agenturet følges

g) hvis de kliniske forsøg er udformet således, at smerter, gener, frygt og enhver anden forudseelig risiko minimeres i forhold til sygdommen og udviklingsstadiet; såvel risikogrænsen som belastningsgraden skal fastsættes specifikt og til stadighed kontrolleres

h) hvis forsøgsprotokollen er godkendt af en etisk komité, som har ekspertise i pædiatri eller har indhentet rådgivning om kliniske, etiske og psykosociale spørgsmål vedrørende pædiatri

i) hvis patientens interesser til enhver tid tillægges større vægt end de videnskabelige og samfundsmæssige interesser.

Artikel 5

Kliniske forsøg på umyndiggjorte, der ikke gyldigt kan give et informeret samtykke

For andre personer, der ikke gyldigt kan give et informeret samtykke, gælder alle de relevante krav, der er opstillet for personer, der er i stand til at give deres samtykke. Ud over disse krav er det kun muligt at inddrage umyndiggjorte, som ikke har givet eller ikke nægtet at give et informeret samtykke, inden de blev ude af stand til give samtykke:

a) hvis der er indhentet et informeret samtykke fra værgen; samtykket skal udtrykke deltagerens formodede vilje og skal når som helst kunne trækkes tilbage, uden at det er til skade for forsøgspersonen

▼B

b) hvis personer, der ikke gyldigt kan give deres samtykke, har modtaget information, som er afpasset efter deres forståelsesevne, om undersøgelsen, risiciene og fordelene

c) hvis investigator eller i givet fald hovedinvestigator vil tage hensyn til et udtrykkeligt ønske fra en forsøgsperson, der er i stand til at danne sig en mening og til at vurdere denne information, om ikke at deltage i eller om når som helst at udgå af det kliniske forsøg

d) hvis der ikke er tale om nogen tilskyndelse eller økonomisk begunstigelse, bortset fra en godtgørelse

e) hvis sådanne forsøg er afgørende for at efterprøve data indhentet ved kliniske forsøg på personer, der er i stand til at give et informeret samtykke, eller ved andre forsøgsmetoder, og hvis de direkte vedrører en livstruende eller svækkende klinisk tilstand, som den pågældende umyndiggjorte befinder sig i

f) hvis de kliniske forsøg er udformet således, at smerter, gener, frygt og enhver anden forudseelig risiko minimeres i forhold til sygdommen og udviklingsstadiet; såvel risikogrænsen som belastningsgraden skal fastsættes specifikt og til stadighed kontrolleres

g) hvis forsøgsprotokollen er godkendt af en etisk komité, som har ekspertise i den pågældende sygdom og den pågældende patientgruppe eller har indhentet råd i kliniske, etiske og psykosociale spørgsmål vedrørende den pågældende sygdom og den pågældende patientgruppe

h) hvis patientens interesser til enhver tid tillægges større vægt end de videnskabelige og samfundsmæssige interesser

i) hvis der er grund til at antage, at indtagelsen af det lægemiddel, der skal testes, giver den pågældende patient en gevinst, der opvejer risiciene eller slet ikke indebærer nogen risiko.

Artikel 6

Etisk komité

1. Med henblik på gennemførelse af kliniske forsøg træffer medlemsstaterne de nødvendige foranstaltninger for at sikre, at der oprettes etiske komitéer, og at disse kan fungere.

2. Den etiske komité skal afgive udtalelse om et klinisk forsøg, som den er blevet anmodet om at tage stilling til, inden forsøget påbegyndes.

3. Den etiske komité afgiver sin udtalelse navnlig under hensyn til følgende:

a) forsøgets relevans og udformning

b) om vurderingen af de forventede gevinster og risici i henhold til artikel 3, stk. 2, litra a), er tilfredsstillende, og om konklusionerne er berettigede

c) forsøgsprotokollen

d) investigatorens og støttepersonalets egnethed

e) investigatorbrochuren

f) faciliteternes kvalitet

g) relevansen og fuldstændigheden af de skriftlige oplysninger, som skal udleveres, samt fremgangsmåden herfor, med det formål at danne grundlag for et informeret samtykke og begrundelsen for forskning på personer, der ikke er i stand til at give et informeret samtykke, hvad angår de særlige forbehold, der er fastsat i artikel 3

h) bestemmelserne om erstatning eller godtgørelse, hvis en forsøgsperson lider skade eller dør som følge af et klinisk forsøg

▼B

i) forsikringer eller godtgørelser til dækning af investigators og sponsors ansvar

j) størrelsen af og de nærmere regler for udbetaling af eventuelt honorar eller eventuel kompensation til investigatorer og forsøgspersoner, der deltager i kliniske forsøg, og de relevante klausuler i enhver påtænkt kontrakt mellem sponsor og forsøgssted

k) reglerne for hvervning af forsøgspersoner.

4. Uanset bestemmelserne i denne artikel kan en medlemsstat beslutte at pålægge den kompetente myndighed, som den har udpeget til at varetage opgaverne i artikel 9, at undersøge elementerne i stk. 3, litra h), i) og j), i denne artikel og afgive udtalelse herom.

Når en medlemsstat påberåber sig denne bestemmelse, underretter den Kommissionen, de øvrige medlemsstater og agenturet herom.

5. Den etiske komité har en frist på højst 60 dage efter modtagelsen af en behørigt udformet ansøgning til at meddele ansøgeren og den kompetente myndighed i den berørte medlemsstat en begrundet udtalelse.

6. Inden for den periode, hvor ansøgningen om udtalelse behandles, kan den etiske komité højst fremsende én enkelt anmodning om oplysninger ud over, hvad ansøgeren allerede har forelagt. Fristen i stk. 5 afbrydes, indtil de supplerende oplysninger er modtaget.

7. Fristen på højst 60 dage i henhold til stk. 5 kan ikke forlænges, medmindre der er tale om forsøg med lægemidler til genterapi eller somatisk celleterapi eller om lægemidler, der indeholder genmodificerede organismer. I så tilfælde kan fristen forlænges med højst 30 dage. For disse lægemidlers vedkommende kan denne frist på i alt 90 dage forlænges med yderligere 90 dage i tilfælde af høring af en gruppe eller et udvalg i overensstemmelse med medlemsstatens lovgivning og procedurer. Ved xenogen celleterapi gælder der ingen tidsmæssige begrænsninger i fristen for meddelelse af tilladelse.

Artikel 7

Enkeltudtalelse

For multicenterforsøg, som kun gennemføres i én medlemsstat, fastlægger medlemsstaterne en procedure for en enkeltudtalelse fra den (de) etiske komité(er) for den berørte medlemsstat.

Når det drejer sig om multicenterforsøg, der gennemføres i flere medlemsstater, afgives der lige så mange enkeltudtalelser, som der er medlemsstater involveret i det pågældende kliniske forsøg.

Artikel 8

Retningslinjer

Kommissionen skal efter høring af medlemsstaterne og de berørte parter udarbejde og offentliggøre detaljerede retningslinjer for, hvordan en ansøgning skal udformes, og hvilken dokumentation der skal forelægges i forbindelse med en ansøgning om udtalelse fra en etisk komité, især vedrørende de oplysninger, som forsøgspersonerne modtager, samt hvilke sikkerhedsforanstaltninger der skal træffes til beskyttelse af personoplysninger.

▼B

Artikel 9

Påbegyndelse af et klinisk forsøg

1. Medlemsstaterne træffer de nødvendige foranstaltninger til at sikre, at et klinisk forsøg påbegyndes i overensstemmelse med den i denne artikel beskrevne procedure.

Sponsor kan først påbegynde et klinisk forsøg, når der foreligger en positiv udtalelse fra den etiske komité, og hvis den kompetente myndighed i den berørte medlemsstat ikke har sendt sponsor en begrundet indsigelse mod forsøget. Afviklingen af procedurerne for disse afgørelser kan alt efter sponsors ønske foregå parallelt eller ej.

2. Inden et klinisk forsøg påbegyndes, skal sponsor indgive en behørigt udformet ansøgning om tilladelse til den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor han ønsker at gennemføre et klinisk forsøg.

3. Hvis den kompetente myndighed i denne medlemsstat har sendt sponsor en begrundet indsigelse, kan sponsor ændre indholdet i den i stk. 2 nævnte ansøgning én gang for at tage hensyn til indsigelsen. Hvis sponsor ikke ændrer sin ansøgning i overensstemmelse hermed, anses den for at være afvist, og det kliniske forsøg kan ikke påbegyndes.

4. Den i stk. 2 omhandlede kompetente myndighed afslutter behandlingen af en behørigt udformet ansøgning om tilladelse så hurtigt som muligt og under alle omstændigheder inden 60 dage. Medlemsstaterne kan på deres kompetenceområde fastsætte en kortere frist end 60 dage, hvis det er i overensstemmelse med hidtidig praksis. Den kompetente myndighed kan imidlertid inden udløbet af denne periode underrette sponsor om, at den ikke har nogen begrundet indsigelse.

Fristen i det foregående afsnit kan ikke forlænges yderligere, medmindre der er tale om forsøg med de i stk. 6 nævnte lægemidler. I så tilfælde kan fristen forlænges med højst 30 dage. For disse lægemidlers vedkommende kan denne frist på i alt 90 dage forlænges med yderligere 90 dage i tilfælde af høring af en gruppe eller et udvalg i overensstemmelse med medlemsstatens lovgivning og procedurer. Ved xenogen celleterapi gælder der ingen tidsmæssige begrænsninger i fristen for meddelelse af tilladelse.

5. Der kan dog kræves en skriftlig forhåndstilladelse til kliniske forsøg med lægemidler, der ikke har markedsføringstilladelse i henhold til direktiv 65/65/EØF, og som er omhandlet i del A i bilaget til forordning (EØF) nr. 2309/93, samt med alle andre lægemidler med særlige egenskaber, dvs. lægemidler, hvis aktive ingrediens(er) er et biologisk produkt, der stammer fra dyr eller mennesker, eller som indeholder biologiske komponenter, der stammer fra dyr eller mennesker, eller hvis fremstilling kræver sådanne komponenter, jf. dog stk. 6 i nærværende artikel.

6. Der skal foreligge en skriftlig forhåndstilladelse til kliniske forsøg med lægemidler til genterapi og somatisk celleterapi, herunder xenogen celleterapi, samt alle lægemidler, der indeholder genetisk modificerede organismer. Der må ikke foretages forsøg med genterapi, der medfører ændringer i forsøgspersonens kønscellers genetiske identitet.

7. Denne tilladelse udstedes med forbehold af eventuel anvendelse af Rådets direktiv 90/219/EØF af 23. april 1990 om indesluttet anvendelse af genetisk modificerede mikroorganismer ([1]) og Rådets direktiv 90/220/EØF af 23. april 1990 om udsætning i miljøet af genetisk modificerede organismer ([2]).

8. Efter høring af medlemsstaterne udarbejder og offentliggør Kommissionen detaljerede retningslinjer for:

([1]) EFT L 117 af 8.5.1990, s. 1. Direktivet er senest ændret ved direktiv 98/81/EF (EFT L 330 af 5.12.1998, s. 13).
([2]) EFT L 117 af 8.5.1990, s. 15. Direktivet er senest ændret ved Kommissionens direktiv 97/35/EF (EFT L 169 af 27.6.1997, s. 72).

▼B

a) form og indhold af den i stk. 2 omhandlede ansøgning samt den dokumentation, der skal forelægges til støtte for denne ansøgning med hensyn til testpræparatets kvalitet og fremstilling, de toksikologiske og farmakologiske forsøg, forsøgsprotokollen og de kliniske oplysninger om testpræparatet, herunder investigatorbrochuren

b) form og indhold af den i artikel 10, litra a), omhandlede ændringsanmodning vedrørende væsentlige ændringer til protokollen

c) indholdet af meddelelsen om afslutningen af det kliniske forsøg.

Artikel 10

Gennemførelse af et klinisk forsøg

Under gennemførelsen af et klinisk forsøg kan der foretages ændringer efter følgende regler:

a) Efter at et klinisk forsøg er påbegyndt, kan sponsor foretage ændringer i forsøgsprotokollen. Når disse ændringer er væsentlige og kan få indvirkning på forsøgspersonernes sikkerhed eller kan medføre ændringer af fortolkningen af den videnskabelige dokumentation, som afviklingen af forsøget bygger på, eller hvis de er betydningsfulde ud fra et hvilket som helst andet synspunkt, meddeler sponsor grundene til og indholdet af disse ændringer til de kompetente myndigheder i den eller de berørte medlemsstater, og han underretter den eller de berørte etiske komitéer herom i overensstemmelse med artikel 6 og 9.

   Ud fra de elementer, der er nævnt i artikel 6, stk. 3, og under hensyntagen til artikel 7 afgiver den etiske komité udtalelse inden for en frist på højst 35 dage fra modtagelsen af den behørigt udformede ændringsanmodning. Hvis udtalelsen er negativ, må sponsor ikke iværksætte ændringen af forsøgsprotokollen.

   Hvis udtalelsen fra den etiske komité er positiv, og hvis medlemsstaternes kompetente myndigheder ikke har afgivet en begrundet indsigelse mod de pågældende væsentlige ændringer, viderefører sponsor det kliniske forsøg i overensstemmelse med den ændrede forsøgsprotokol. I modsat fald kan sponsor enten tage hensyn til indsigelsen og tilpasse den planlagte ændring af forsøgsprotokollen i overensstemmelse hermed eller trække sin ændringsanmodning tilbage.

b) Med forbehold af litra a) træffer sponsor og investigator efter omstændighederne, især når der viser sig nye elementer i forbindelse med afviklingen af forsøget eller udviklingen af det nye testpræparat, som vil kunne udgøre en risiko for forsøgsdeltagernes sikkerhed, de nødvendige nødsikkerhedsforanstaltninger for at beskytte forsøgspersonerne mod en overhængende fare. Sponsor underretter straks de kompetente myndigheder om disse nye elementer og de trufne foranstaltninger samt sikrer sig, at den etiske komité underrettes samtidig.

c) Højst 90 dage efter afslutningen af et klinisk forsøg underretter sponsor de kompetente myndigheder i den eller de berørte medlemsstater samt den etiske komité om, at det kliniske forsøg er afsluttet. Når et klinisk forsøg må afbrydes, er fristen 15 dage, og der skal afgives en klar begrundelse for afbrydelsen.

Artikel 11

Udveksling af oplysninger

1. De medlemsstater, på hvis område det kliniske forsøg finder sted, indfører følgende i en europæisk database, hvortil kun medlemsstaternes kompetente myndigheder, agenturet og Kommissionen har adgang:

▼B

a) udvalgte data fra den i artikel 9, stk. 2, nævnte ansøgning om tilladelse

b) eventuelle ændringer af denne ansøgning, som er foretaget i overensstemmelse med artikel 9, stk. 3

c) eventuelle ændringer af forsøgsprotokollen, der er foretaget i overensstemmelse med artikel 10, litra a)

d) den positive udtalelse fra den etiske komité

e) meddelelsen om afslutning af det kliniske forsøg

f) angivelse af, at der er foretaget inspektion af overensstemmelsen med god klinisk praksis.

2. Efter begrundet anmodning fra en medlemsstat, agenturet eller Kommissionen skal den kompetente myndighed, hvortil ansøgningen om tilladelse er stilet, ud over de data, der er indført i den europæiske database, fremlægge alle yderligere oplysninger vedrørende det pågældende kliniske forsøg.

3. Efter høring af medlemsstaterne udarbejder og offentliggør Kommissionen detaljerede retningslinjer for de data, der skal indføres i denne europæiske database, samt om metoder til elektronisk fremsendelse af data; databasen forvaltes af Kommissionen med bistand fra agenturet. Disse detaljerede retningslinjer udarbejdes under streng overholdelse af datahemmeligheden.

▼M1

4. Uanset stk. 1 offentliggør agenturet en del af de oplysninger om pædiatriske kliniske forsøg, der er indført i den europæiske database i overensstemmelse med Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1901/2006 af 12. december 2006 om lægemidler til pædiatrisk brug ([1]).

▼B

Artikel 12

Suspension af forsøget eller overtrædelser

1. Hvis en medlemsstat har objektive grunde til at mene, at betingelserne i den i artikel 9, stk. 2, omhandlede ansøgning om tilladelse ikke længere er overholdt, eller hvis den har oplysninger, som giver anledning til tvivl vedrørende de sikkerhedsmæssige eller videnskabelige aspekter, kan den stille det kliniske forsøg i bero eller forbyde det, idet den underretter sponsor herom.

Inden medlemsstaten træffer afgørelse herom, anmodes sponsor og/eller investigator om en udtalelse, som skal afgives inden for en uge, medmindre en sådan udsættelse af afgørelsen indebærer en risiko.

Den berørte kompetente myndighed meddeler straks de øvrige kompetente myndigheder, den berørte etiske komité, agenturet og Kommissionen sin beslutning om at stille forsøget i bero eller forbyde det samt om baggrunden herfor.

2. Hvis en kompetent myndighed har objektive grunde til at mene, at sponsor eller investigator eller enhver anden part i forsøget ikke længere opfylder de fastsatte forpligtelser, skal den straks underrette den pågældende herom og fremlægge et forslag om, hvad der skal gøres for at råde bod på situationen. Den kompetente myndighed fremsender straks dette forslag til den etiske komité, de øvrige kompetente myndigheder og Kommissionen.

([1]) EUT L 378 af 27.12.2006, s. 1.

▼B

Artikel 13

Fremstilling og import af testpræparater

1. Medlemsstaterne træffer egnede foranstaltninger til at sikre, at fremstilling og import af testpræparater kun finder sted, når der foreligger en tilladelse. For at opnå en sådan tilladelse skal ansøgeren og senere indehaveren opfylde krav, der mindst svarer til de krav, der vil blive fastlagt i overensstemmelse med proceduren i artikel 21, stk. 2.

2. Medlemsstaterne træffer egnede foranstaltninger til at sikre, at indehaveren af den i stk. 1 omhandlede tilladelse til stadighed råder over mindst én sagkyndig person, som især er ansvarlig for udførelsen af de i nærværende artikels stk. 3 definerede opgaver, og som opfylder betingelserne i artikel 23 i Rådets andet direktiv 75/319/EØF af 20. maj 1975 om tilnærmelse af lovgivning om medicinske specialiteter ([1]).

3. Medlemsstaterne træffer egnede foranstaltninger til at sikre, at den sagkyndige person, som er omhandlet i artikel 21 i direktiv 75/319/EØF, uanset hans forhold til producent eller importør, inden for rammerne af procedurerne i artikel 25 i nævnte direktiv er ansvarlig for overvågningen af:

a) at ethvert parti testpræparater, der er fremstillet i den pågældende medlemsstat, er fremstillet og kontrolleret i overensstemmelse med kravene i Kommissionens direktiv 91/356/EØF af 13. juni 1991 om principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis for humanmedicinske lægemidler ([2]), med produktets specifikationer og med de oplysninger, der gives i henhold til artikel 9, stk. 2, i nærværende direktiv

b) at ethvert parti testpræparater, der er fremstillet i et tredjeland, er fremstillet og kontrolleret efter standarder for god fremstillingspraksis, som mindst svarer til standarderne i Kommissionens direktiv 91/356/EØF, i overensstemmelse med produktets specifikationer, og at ethvert parti er kontrolleret i overensstemmelse med de oplysninger, der gives i henhold til artikel 9, stk. 2, i nærværende direktiv

c) at ethvert parti testpræparater, der er sammenligningspræparater med oprindelse i et tredjeland, og som har markedsføringstilladelse, når der ikke foreligger dokumentation for, at hvert parti er fremstillet efter standarder for god fremstillingspraksis svarende mindst til ovennævnte standarder, er blevet underkastet enhver analyse, test eller kontrol, som er relevant og nødvendig for at sikre kvaliteten i overensstemmelse med de oplysninger, der gives i henhold til artikel 9, stk. 2.

De detaljerede retningslinjer vedrørende de elementer, som skal tages med i betragtning ved vurderingen af, om partierne kan frigives i Fællesskabet, udarbejdes efter vejledningerne for god fremstillingspraksis, navnlig disses bilag 13. Disse retningslinjer vedtages efter proceduren i dette direktivs artikel 21, stk. 2, og offentliggøres i henhold til artikel 19a i direktiv 75/319/EØF.

For så vidt litra a), b) og c) er overholdt, vil testpræparaterne være fritaget for yderligere kontrol, såfremt de indføres i en anden medlemsstat sammen med frigivelsescertifikater, som er underskrevet af den sagkyndige person.

4. Under alle omstændigheder skal den sagkyndige person ved hjælp af et register eller et tilsvarende dokument attestere, at hvert parti opfylder bestemmelserne i denne artikel. Registret eller det tilsvarende dokument ajourføres, efterhånden som forsøgene gennemføres, og stilles til rådighed for den kompetente myndigheds repræsentanter i en periode,

([1]) EFT L 147 af 9.6.1975, s. 13. Direktivet er senest ændret ved Rådets direktiv 93/39/EF (EFT L 214 af 24.8.1993, s. 22).
([2]) EFT L 193 af 17.7.1991, s. 30.

▼B

der fastsættes af de berørte medlemsstater, og som under alle omstændigheder ikke må være under fem år.

5. Når en person, der på tidspunktet for dette direktivs gennemførelse i den medlemsstat, hvor han er etableret, er beskæftiget med de aktiviteter, som udføres af den i artikel 21 i direktiv 75/319/EØF nævnte sagkyndige person og, når det drejer sig om testpræparater, ikke opfylder bestemmelserne i artikel 23 og 24 i nævnte direktiv, er han dog berettiget til fortsat at være beskæftiget med sådanne aktiviteter i forbindelse med testpræparater i den pågældende medlemsstat.

Artikel 14

Mærkning

Kommissionen skal i vejledningen om god fremstillingspraksis for testpræparater, vedtaget i henhold til artikel 19a i direktiv 75/319/EØF, offentliggøre de oplysninger, som mindst skal være anført på den pågældende medlemsstats officielle sprog på den ydre emballage for testpræparater, eller, når der ikke er nogen ydre emballage, på den indre emballage.

I denne vejledning skal der desuden fastsættes tilpassede bestemmelser om mærkning af testpræparater til kliniske forsøg med følgende karakteristiske træk:

— forsøget er udformet, så der ikke kræves særlig forarbejdning eller emballering

— forsøget gennemføres med lægemidler, for hvilke der skal udstedes en tilladelse til markedsføring i henhold til direktiv 65/65/EØF i de medlemsstater, der er berørt af undersøgelsen, og som er fremstillet eller importeret i overensstemmelse med bestemmelserne i direktiv 75/319/EØF

— de patienter, der deltager i forsøget, udviser de samme karakteristiske træk som de personer, der er omfattet af de i ovennævnte tilladelse fastsatte indikationer.

Artikel 15

Verifikation af testpræparaters overensstemmelse med god klinisk praksis og god fremstillingspraksis

1. For at verificere, om bestemmelserne om god klinisk praksis og god fremstillingspraksis overholdes, udpeger medlemsstaterne særlige inspektører, som skal foretage inspektion på steder, der er berørt af et klinisk forsøg, især selve forsøgsstedet eller -stederne, det sted, hvor testpræparaterne fremstilles, alle de analyselaboratorier, der gøres brug af, og/eller sponsors lokaler.

Inspektionerne foretages af den kompetente myndighed i den berørte medlemsstat, som underretter agenturet herom; de gennemføres på Fællesskabets vegne, og resultaterne godkendes af alle de andre medlemsstater. Agenturet varetager inden for rammerne af dets beføjelser i henhold til forordning (EØF) nr. 2309/93 koordineringen af inspektionerne. En medlemsstat kan i den forbindelse anmode en anden medlemsstat om bistand.

2. Efter en inspektion udarbejdes der en inspektionsrapport. Denne rapport skal være til rådighed for sponsor, samtidig med at der tages hensyn til fortrolighedsaspekterne. Den kan efter begrundet anmodning stilles til rådighed for de andre medlemsstater, for den etiske komité og for agenturet.

3. Efter anmodning fra agenturet inden for rammerne af dets beføjelser i henhold til forordning (EØF) nr. 2309/93 eller fra en berørt medlemsstat og efter høring af de berørte medlemsstater kan Kommis-

▼B

sionen kræve en ny inspektion, hvis der er observeret afvigelser medlemsstaterne imellem med hensyn til overholdelsen af dette direktiv.

4. Med forbehold af aftaler, som måtte være indgået mellem Fællesskabet og tredjelande, kan Kommissionen efter at have modtaget begrundet anmodning herom fra en medlemsstat eller på eget initiativ eller en medlemsstat foreslå, at forsøgsstedet og/eller sponsors lokaler og/eller en fabrikant, der er etableret i et tredjeland, underkastes inspektion. Denne inspektion foretages af Fællesskabets behørigt kvalificerede inspektører.

5. De detaljerede vejledninger for den dokumentation om det kliniske forsøg, som skal føres under hele forløbet, arkiveringsmetoder, inspektørernes kvalifikationer samt inspektionsprocedurer til påvisning af, at det kliniske forsøg overholder dette direktiv, vedtages og revideres i overensstemmelse med proceduren i artikel 21, stk. 2.

Artikel 16

Indberetning af hændelser

1. Investigator indberetter straks alle alvorlige hændelser til sponsor, med undtagelse af de alvorlige, hændelser, som i forsøgsprotokollen eller investigatorbrochuren er betegnet som hændelser, der ikke kræver øjeblikkelig indberetning. Den øjeblikkelige indberetning opfølges af detaljerede skriftlige rapporter. I den øjeblikkelige indberetning og senere rapporter identificeres forsøgspersonerne ved et personligt kodenummer.

2. Hændelser og/eller unormale analyseresultater, der i forsøgsprotokollen er identificeret som værende kritiske for sikkerhedsevalueringerne, indberettes til sponsor i henhold til indberetningsreglerne og inden for de tidsfrister, der er anført i forsøgsprotokollen.

3. Ved en forsøgspersons indberettede dødsfald fremsender investigator alle yderligere oplysninger, som sponsor og den etiske komité måtte anmode om.

4. Sponsor opbevarer detaljerede optegnelser over alle hændelser, som investigatoren eller investigatorerne har indberettet til ham. Disse optegnelser forelægges efter anmodning de medlemsstater, på hvis område det kliniske forsøg gennemføres.

Artikel 17

Indberetning af alvorlige bivirkninger

1. a) Sponsor skal sikre, at alle vigtige oplysninger om formodede alvorlige uventede bivirkninger, som er dødelige eller livstruende, registreres og indberettes hurtigst muligt til de kompetente myndigheder i alle de berørte medlemsstater samt til den etiske komité, men under ingen omstændigheder senere end syv dage efter, at sponsor har fået kendskab til et sådant tilfælde, og at relevante oplysninger vedrørende det videre forløb derefter gives inden for en ny frist på otte dage.

   b) Alle andre formodede alvorlige uventede bivirkninger skal indberettes hurtigst muligt til de berørte kompetente myndigheder og til den berørte etiske komité, men senest 15 dage regnet fra den dato, hvor sponsor for første gang fik kendskab til dem.

   c) Hver medlemsstat skal sikre, at alle formodede alvorlige uventede bivirkninger af et testpræparat, som den bliver gjort opmærksom på, registreres.

   d) Sponsor skal også underrette de andre investigatorer.

▼B

2. En gang om året i hele forsøgsperioden meddeler sponsor de af medlemsstaterne, på hvis område det kliniske forsøg gennemføres, og den etiske komité, en liste over alle formodede alvorlige bivirkninger, som er indtruffet inden for dette tidsrum, og en rapport om forsøgspersonernes sikkerhed.

3. a) Hver medlemsstat skal sikre, at alle formodede alvorlige bivirkninger af et testpræparat, som den bliver gjort opmærksom på, øjeblikkeligt indføres i en europæisk database, hvortil kun medlemsstaternes kompetente myndigheder, agenturet og Kommissionen i henhold til artikel 11, stk. 1, har adgang.

b) De oplysninger, som indberettes af sponsoren, stilles til rådighed for de kompetente myndigheder i medlemsstaterne af agenturet.

Artikel 18

Retningslinjer for rapporter

Kommissionen skal efter høring af agenturet, medlemsstaterne og de berørte parter udarbejde og offentliggøre detaljerede retningslinjer for udarbejdelse, verifikation og fremlæggelse af rapporter om hændelser og bivirkninger samt reglerne for afkodning i tilfælde af alvorlige bivirkninger.

Artikel 19

Generelle bestemmelser

Dette direktiv berører ikke sponsors eller investigators civile og strafferetlige ansvar. Med henblik herpå skal sponsor eller dennes repræsentant være etableret i Fællesskabet.

Medmindre medlemsstaterne har fastsat præcise betingelser for særlige tilfælde, leverer sponsor gratis testpræparater og eventuelt de anordninger, der anvendes til at indgive dem.

Medlemsstaterne underretter Kommissionen om de betingelser, de måtte have fastsat.

Artikel 20

Tilpasning til den videnskabelige og tekniske udvikling

Dette direktiv tilpasses til den videnskabelige og tekniske udvikling efter proceduren i artikel 21, stk. 2.

Artikel 21

Udvalg

1. Kommissionen bistås af Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler, som er nedsat ved artikel 2b i direktiv 75/318/EØF, i det følgende benævnt »udvalget«.

2. Når der henvises til dette stykke, anvendes artikel 5 og 7 i afgørelse 1999/468/EF, jf. dennes artikel 8.

Fristen i artikel 5, stk. 6, i afgørelse 1999/468/EF fastsættes til tre måneder.

3. Udvalget vedtager selv sin forretningsorden.

▼B

Artikel 22

Gennemførelse

1. Medlemsstaterne vedtager og offentliggør inden den 1. maj 2003 de love og administrative bestemmelser, der er nødvendige for at efterkomme direktivet. De underretter straks Kommissionen herom.

Medlemsstaterne anvender disse bestemmelser senest fra den 1. maj 2004.

Disse bestemmelser skal ved vedtagelsen indeholde en henvisning til dette direktiv, eller de skal ved offentliggørelsen ledsages af en sådan henvisning. De nærmere regler for henvisningen fastsættes af medlemsstaterne.

2. Medlemsstaterne meddeler Kommissionen teksten til de nationale retsforskrifter, som de udsteder på det område, der er omfattet af dette direktiv.

Artikel 23

Ikrafttræden

Dette direktiv træder i kraft på dagen for offentliggørelsen i *De Europæiske Fællesskabers Tidende*.

Artikel 24

Adressater

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.