Το έγγραφο αυτό συνιστά βοήθημα τεκμηρίωσης και δεν δεσμεύει τα κοινοτικά όργανα

►B ΟΔΗΓΙΑ 2001/20/ΕΚ ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

της 4ης Απριλίου 2001

για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών όσον αφορά την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων προοριζομένων για τον άνθρωπο

(ΕΕ L 121 της 1.5.2001, σ. 34)

Τροποποιείται από:

		Επίσημη Εφημερίδα		
		αριθ.	σελίδα	ημερομηνία
►M1	Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1901/2006 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 12ης Δεκεμβρίου 2006	L 378	1	27.12.2006

▼B

ΟΔΗΓΙΑ 2001/20/ΕΚ ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

της 4ης Απριλίου 2001

για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών όσον αφορά την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων προοριζομένων για τον άνθρωπο

ΤΟ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ,

Έχοντας υπόψη:

τη συνθήκη για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Κοινότητας, και ιδίως το άρθρο 95,

την πρόταση της Επιτροπής [1],

τη γνώμη της Οικονομικής και Κοινωνικής Επιτροπής [2],

αποφασίζοντας με τη διαδικασία του άρθρου 251 της συνθήκης [3],

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

(1) Σύμφωνα με την οδηγία 65/65/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 26ης Ιανουαρίου 1965, περί της προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων σχετικά με τα φάρμακα [4], οι αιτήσεις για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας φαρμάκου πρέπει να συνοδεύονται από φάκελο η που περιέχει τις πληροφορίες και τα έγγραφα σχετικά με τα αποτελέσματα των ελέγχων και κλινικών δοκιμών που διεξήχθησαν στο φάρμακο αυτό. Η οδηγία 75/318/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 20ής Μαΐου 1975, περί της προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών που αφορούν τις αναλυτικές, τοξικοφαρμακολογικές και κλινικές προδιαγραφές και πρωτόκολλα στον τομέα των δοκιμών των φαρμάκων [5], θέτει ενιαίους κανόνες για τη σύνταξη και την παρουσίαση των εν λόγω φακέλων.

(2) Οι αναγνωρισμένες βασικές αρχές για τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών στον άνθρωπο θεμελιώνονται στην προστασία των δικαιωμάτων και της αξιοπρέπειας του ανθρώπου έναντι των εφαρμογών της βιολογίας και της ιατρικής, όπως αυτή διατυπώνεται, για παράδειγμα, στη Διακήρυξη του Ελσίνκι του 1996. Η προστασία των συμμετεχόντων σε κλινική δοκιμή εξασφαλίζεται με την αξιολόγηση του κινδύνου βάσει των αποτελεσμάτων τοξικολογικών δοκιμών που διενεργούνται πριν από οιαδήποτε κλινική δοκιμή, με τον έλεγχο από τις επιτροπές δεοντολογίας και τις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών, καθώς και με τους κανόνες περί προστασίας των δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα.

(3) Άτομα τα οποία αδυνατούν να παράσχουν τη νομότυπη συγκατάθεσή τους για συμμετοχή σε κλινική δοκιμή, πρέπει να τυγχά-

---

([1]) ΕΕ C 306 της 8.10.1997, σ. 9 και
ΕΕ C 161 της 8.6.1999, σ. 5.

([2]) ΕΕ C 95 της 30.3.1998, σ. 1.

([3]) Γνώμη του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου της 17ης Νοεμβρίου 1998 (ΕΕ C 379 της 7.12.1998, σ. 27), κοινή θέση του Συμβουλίου της 20ής Ιουλίου 2000 (ΕΕ C 300 της 20.10.2000, σ. 32) και απόφαση του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου της 12ης Δεκεμβρίου 2000 (δεν δημοσιεύθηκε ακόμα στην Επίσημη Εφημερίδα). Απόφαση του Συμβουλίου της 26ης Φεβρουαρίου 2001.

([4]) ΕΕ 22 της 9.2.1965, σ. 1/65· οδηγία όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 93/39/ΕΟΚ (ΕΕ L 214 της 24.8.1993, σ. 22).

([5]) ΕΕ L 147 της 9.6.1975, σ. 1· οδηγία όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 1999/83/ΕΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 243 της 15.9.1999, σ. 9).

▼B

νουν ιδιαίτερης προστασίας. Εναπόκειται στα κράτη μέλη να θεσπίσουν κανόνες για το σκοπό αυτό. Τέτοια άτομα δεν συμμετέχουν σε κλινικές δοκιμές εφόσον τα ίδια πορίσματα μπορούν να συναχθούν με κλινικές δοκιμές σε άτομα που είναι ικανά προς συγκατάθεση. Σε κανονικές περιπτώσεις, τα άτομα αυτά συμμετέχουν σε κλινικές δοκιμές μόνο εάν υπάρχουν βάσιμοι λόγοι να αναμένεται πως η χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος θα έχει άμεσα ωφελήματα για τον ασθενή, τα οποία υπερτερούν των κινδύνων. Υπάρχει ωστόσο η ανάγκη πραγματοποίησης κλινικών δοκιμών, ιδιαίτερα στην περίπτωση των παιδιών, προκειμένου να βελτιωθεί η θεραπευτική αγωγή που εφαρμόζεται για αυτά. Τα παιδιά αποτελούν ευάλωτη πληθυσμιακή ομάδα και διαφέρουν από τους ενήλικες ως προς την ανάπτυξη, τη φυσιολογία και την ψυχολογία τους, πράγμα το οποίο καθιστά τις έρευνες που αφορούν την ηλικία και την ανάπτυξη σημαντικές προς όφελός τους. Φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων εμβολίων, που προορίζονται για παιδιά πρέπει να δοκιμάζονται επιστημονικά πριν από τη γενίκευση της χρήσης τους. Τούτο μπορεί να επιτευχθεί μόνον εάν διασφαλισθεί ότι φάρμακα τα οποία έχουν πιθανόν υψηλή κλινική αξία και προορίζονται για παιδιά αποτελούν αντικείμενο λεπτομερούς μελέτης. Οι απαιτούμενες προς το σκοπό αυτό κλινικές μελέτες πρέπει να διεξάγονται κατά τέτοιο τρόπο ώστε να διασφαλίζεται η βέλτιστη προστασία των συμμετεχόντων. Απαιτείται, επομένως, να θεσπισθούν κριτήρια για την προστασία των παιδιών που συμμετέχουν σε κλινικές δοκιμές.

(4) Στην περίπτωση άλλων ατόμων που αδυνατούν να παράσχουν την συγκατάθεσή τους π.χ. άτομα με άνοια, ψυχασθενείς, κ.λπ., η συμμετοχή σε κλινικές δοκιμές θα πρέπει να υπόκειται σε ακόμη αυστηρότερη βάση. Τα δοκιμαζόμενα φαρμακευτικά προϊόντα μπορούν να χορηγούνται σε όλα αυτά τα άτομα μόνο εάν υπάρχουν βάσιμοι λόγοι να πιστεύεται πως τα άμεσα ωφελήματα για τον ασθενή υπερτερούν των κινδύνων. Επιπλέον, στις περιπτώσεις αυτές, απαιτείται η έγγραφη συγκατάθεση του νομίμου εκπροσώπου του ασθενούς, σε συνεργασία με τον θεράποντα ιατρό, πριν από τη συμμετοχή σε οιαδήποτε κλινική δοκιμή.

(5) Η έννοια του νόμιμου εκπροσώπου αναφέρεται σε ισχύουσες εθνικές νομοθετικές διατάξεις και κατά συνέπεια μπορεί να περιλαμβάνει φυσικά ή νομικά πρόσωπα, αρχές ή/και φορείς που προβλέπονται από το εθνικό δίκαιο.

(6) Προκειμένου να εξασφαλιστεί η καλύτερη δυνατή προστασία της υγείας, οι παρωχημένες ή επαναλαμβανόμενες δοκιμές δεν θα πραγματοποιούνται στην Κοινότητα ή σε τρίτες χώρες. Κατά συνέπεια, η εναρμόνιση των τεχνικών απαιτήσεων για την ανάπτυξη φαρμάκων πρέπει να διεξάγεται στο κατάλληλο πλαίσιο, ιδίως στο πλαίσιο της Διεθνούς Συνδιάσκεψης Εναρμόνισης.

(7) Τα φάρμακα που υπάγονται στο πεδίο εφαρμογής του μέρους Α του παραρτήματος του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 του Συμβουλίου, της 22ας Ιουλίου 1993, για τη θέσπιση κοινοτικών διαδικασιών έγκρισης και εποπτείας των φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση και για τη σύσταση ευρωπαϊκού οργανισμού για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων ([1]), περιλαμβανομένων των προϊόντων που προορίζονται για τη γονιδιακή και την κυτταρική θεραπεία, πρέπει, υποχρεωτικά, για να λάβουν άδεια κυκλοφορίας εκ μέρους της Επιτροπής, να υποστούν προηγούμενη επιστημονική αξιολόγηση εκ μέρους του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την αξιολόγηση των φαρμάκων (αποκαλούμενου εφεξής «Οργανισμός»), με την επικουρία της Επιτροπής Φαρμακευτικών Ιδιοσκευασμάτων κατά την αξιολόγηση αυτή, η εν λόγω επιτροπή μπορεί να απαιτεί πλήρη στοιχεία για τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών

([1]) ΕΕ L 214 της 24.8.1993, σ. 1· κανονισμός όπως τροποποιήθηκε από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 649/98 της Επιτροπής (ΕΕ L 88 της 24.3.1998, σ. 7).

▼B

βάσει των οποίων ζητείται άδεια κυκλοφορίας και, συνεπώς, για τον τρόπο διεξαγωγής των εν λόγω δοκιμών. Η επιτροπή μπορεί να απαιτεί από τον αιτούντα άδεια κυκλοφορίας ακόμη και την διεξαγωγή συμπληρωματικών κλινικών δοκιμών. Κατά συνέπεια, είναι σκόπιμο να προβλεφθούν διατάξεις που να επιτρέπουν στον Οργανισμό να συγκεντρώνει όλες τις πληροφορίες τις σχετικές με την διεξαγωγή κλινικής δοκιμής για τα φάρμακα αυτά.

(8) Η διατύπωση μιας και μόνης γνώμης για κάθε εμπλεκόμενο κράτος μέλος περιορίζει την καθυστέρηση μέχρι την έναρξη δοκιμής χωρίς να εκτίθενται σε κίνδυνο οι συμμετέχοντες στη δοκιμή και χωρίς να αποκλείεται η δυνατότητα απαγόρευσης της δοκιμής σε ορισμένα κέντρα.

(9) Τα κράτη μέλη, στα οποία διεξάγεται κλινική δοκιμή, πρέπει να διαθέτουν πληροφορίες σχετικά με το περιεχόμενο, την έναρξη και την ολοκλήρωση της δοκιμής και όλα τα άλλα κράτη μέλη πρέπει να μπορούν να λαμβάνουν τις ίδιες πληροφορίες. Συνεπώς, είναι σκόπιμο να συσταθεί ευρωπαϊκή τράπεζα δεδομένων όπου θα συγκεντρώνονται οι πληροφορίες αυτές, τηρουμένων των κανόνων εμπιστευτικότητας.

(10) Οι κλινικές δοκιμές αποτελούν σύνθετο εγχείρημα, που κατά κανόνα διαρκεί ένα ή περισσότερα έτη και στο οποίο, συνήθως, συμμετέχουν πολλοί πρωταγωνιστές και πολλά κέντρα έρευνας, συχνά, κατανεμημένα σε διάφορα κράτη μέλη. Οι σημερινές πρακτικές των κρατών μελών διαφέρουν σημαντικά όσον αφορά τις ρυθμίσεις περί ενάρξεως και διεξαγωγής των κλινικών δοκιμών, καθώς και όσον αφορά τις ευρύτατα αποκλίνουσες απαιτήσεις για την ομαλή διεξαγωγή τους με αποτέλεσμα καθυστερήσεις και περιπλοκές που θίγουν την αποτελεσματική διεξαγωγή τους στο κοινοτικό έδαφος. Κατά συνέπεια, οι διοικητικές διατάξεις περί των δοκιμών αυτών πρέπει να απλουστευθούν και να εναρμονιστούν με την θέσπιση σαφούς και διαφανούς διαδικασίας και με τη δημιουργία συνθηκών κατάλληλων για τον αποτελεσματικό συντονισμό των δοκιμών αυτών από τους αρμόδιους φορείς στην Κοινότητα.

(11) Κατά κανόνα θα πρέπει να προβλέπεται σιωπηρή έγκριση, δηλαδή να είναι δυνατή η έναρξη των κλινικών δοκιμών εφόσον υπάρχει θετική ψήφος της επιτροπής δεοντολογίας και η αρμόδια αρχή δεν προβάλει αντιρρήσεις μετά την παρέλευση ορισμένης προθεσμίας. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις με ιδιαίτερα δυσχερή προβλήματα θα πρέπει ωστόσο να είναι αναγκαία ρητή έγγραφη έγκριση.

(12) Οι αρχές της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής πρέπει να εφαρμόζονται στα δοκιμαζόμενα φάρμακα.

(13) Πρέπει να θεσπιστούν ειδικές διατάξεις για την επισήμανση των φαρμάκων αυτών.

(14) Μη εμπορικές κλινικές δοκιμές οι οποίες διενεργούνται από ερευνητές χωρίς τη συμμετοχή της φαρμακοβιομηχανίας, μπορούν να είναι πολύ ωφέλιμες για τους ενδιαφερόμενους ασθενείς. Για το λόγο αυτό θα πρέπει η οδηγία να λάβει ιδιαίτερα υπόψη της την ειδική περίπτωση δοκιμών ο σχεδιασμός των οποίων δεν απαιτεί ιδιαίτερη μεταποίηση ή συσκευασία, εφόσον οι δοκιμές αυτές πραγματοποιούνται με φαρμακευτικά προϊόντα που καλύπτονται με άδεια εμπορίας κατά την έννοια της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ που έχουν παρασκευαστεί ή εισαχθεί βάσει της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ και της οδηγίας 91/356/ΕΟΚ, και διεξάγονται σε ασθενείς με τα ίδια χαρακτηριστικά όπως αυτοί που καλύπτονται από τις ενδείξεις που προσδιορίζονται στην άδεια εμπορίας. Η σήμανση των πειραματικών φαρμακευτικών προϊόντων για δοκιμές του τύπου αυτού πρέπει να υπόκειται στις απλουστευμένες διατάξεις που εκτίθενται στις κατευθυντήριες γραμμές ορθής παραγωγικής πρακτικής σχετικά με τα πειραματικά προϊόντα και στις διατάξεις της οδηγίας 91/356/ΕΟΚ.

▼B

(15) Η επαλήθευση της τήρησης των ορθών κλινικών πρακτικών και ο έλεγχος των δεδομένων, των πληροφοριών και των εγγράφων για την επιβεβαίωση της ορθής παραγωγής, καταγραφής και κοινοποίησής τους είναι απαραίτητα προκειμένου να δικαιολογηθεί η συμμετοχή ανθρώπων στις κλινικές δοκιμές.

(16) Οι συμμετέχοντες στην δοκιμή πρέπει να συναινούν στην εξέταση, κατά τις επιθεωρήσεις, των οικείων πληροφοριών προσωπικού χαρακτήρα από τις αρμόδιες αρχές και τα δεόντως εξουσιοδοτημένα πρόσωπα, εφόσον οι εν λόγω πληροφορίες αντιμετωπίζονται ως αυστηρά εμπιστευτικές και δεν δημοσιοποιούνται.

(17) Η παρούσα οδηγία εφαρμόζεται με την επιφύλαξη της οδηγίας 95/46/ΕΟΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 24ης Οκτωβρίου 1995, για την προστασία των φυσικών προσώπων έναντι της επεξεργασίας δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα και για την ελεύθερη κυκλοφορία των δεδομένων αυτών ([1]).

(18) Πρέπει επίσης να προβλεφθεί η παρακολούθηση των παρενεργειών που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών, μέσω των κοινοτικών διαδικασιών παρακολούθησης (φαρμακοεπαγρύπνησης) ώστε να εξασφαλίζεται η άμεση διακοπή οιασδήποτε απαράδεκτα επικίνδυνης κλινικής δοκιμής.

(19) Τα απαιτούμενα μέτρα για την εφαρμογή της παρούσας οδηγίας θεσπίζονται σύμφωνα με την απόφαση 1999/468/ΕΚ του Συμβουλίου, της 28ης Ιουνίου 1999, για τον καθορισμό των όρων άσκησης των εκτελεστικών αρμοδιοτήτων που ανατίθενται στην Επιτροπή ([2]),

ΕΞΕΔΩΣΑΝ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΟΔΗΓΙΑ:

Άρθρο 1

Πεδίο εφαρμογής

1. Η παρούσα οδηγία καθορίζει ειδικές διατάξεις σχετικά με τη διεξαγωγή των κλινικών δοκιμών, συμπεριλαμβανομένων των πολυκεντρικών δοκιμών, οι οποίες πραγματοποιούνται επί ανθρώπων και αφορούν τα φάρμακα που ορίζονται στο άρθρο 1 της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ, ιδίως όσον αφορά την εφαρμογή της ορθής κλινικής πρακτικής. Η παρούσα οδηγία δεν εφαρμόζεται στις μη επεμβατικές δοκιμές.

2. Ως ορθή κλινική πρακτική νοείται ένα σύνολο διεθνώς αναγνωρισμένων ποιοτικών απαιτήσεων δεοντολογικού και επιστημονικού χαρακτήρα, που πρέπει να τηρούνται κατά το σχεδιασμό, τη διεξαγωγή, την καταγραφή και την κοινοποίηση των κλινικών δοκιμών στις οποίες συμμετέχουν άνθρωποι. Η τήρηση της ορθής κλινικής πρακτικής εξασφαλίζει την προστασία των δικαιωμάτων, της ασφαλείας και της ακεραιότητας των συμμετεχόντων, καθώς και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων των δοκιμών.

3. Οι αρχές της ορθής κλινικής πρακτικής και οι προς αυτές εναρμονιζόμενες λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές θεσπίζονται και, ενδεχομένως, αναθεωρούνται με τη διαδικασία του άρθρου 21 παράγραφος 2 προκειμένου να ληφθεί υπόψη η επιστημονική και τεχνική πρόοδος.

Η Επιτροπή δημοσιεύει τις ανωτέρω κατευθυντήριες γραμμές.

4. Όλες οι κλινικές δοκιμές, συμπεριλαμβανομένων των μελετών βιοδιαθεσιμότητας και βιοϊσοδυναμίας, σχεδιάζονται, διεξάγονται και κοινοποιούνται σύμφωνα με τις αρχές της ορθής κλινικής πρακτικής.

([1]) ΕΕ L 281 της 23.11.1995, σ. 31.
([2]) ΕΕ L 184 της 17.7.1999, σ. 23.

▼B

Άρθρο 2

Ορισμοί

Για τους σκοπούς της παρούσας οδηγίας, νοούνται ως:

α) «κλινική δοκιμή»: κάθε διερεύνηση επί ανθρώπου η οποία αποβλέπει στον προσδιορισμό ή την επαλήθευση των κλινικών, φαρμακολογικών ή/και άλλων φαρμακοδυναμικών δράσεων ενός ή περισσότερων δοκιμαζόμενων φαρμάκων ή/και στον εντοπισμό τυχόν παρενεργειών ενός ή περισσότερων δοκιμαζόμενων φαρμάκων ή/και στη μελέτη της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απέκκρισης ενός ή περισσότερων δοκιμαζόμενων φαρμάκων, με στόχο τον έλεγχο της ασφάλειας ή/και της αποτελεσματικότητάς τους.

Συμπεριλαμβάνονται οι κλινικές δοκιμές που διεξάγονται είτε σε ένα μόνο κέντρο είτε σε πολλά κέντρα ταυτοχρόνως, σε ένα ή περισσότερα κράτη μέλη·

β) «πολυκεντρική κλινική δοκιμή»: κλινική δοκιμή που διεξάγεται βάσει του ιδίου πρωτοκόλλου αλλά σε διαφορετικά κέντρα και, ως εκ τούτου, από πλείονες ερευνητές. Τα κέντρα μπορούν να ευρίσκονται σε ένα μόνο κράτος μέλος, σε διάφορα κράτη μέλη ή/και σε κράτη μέλη και τρίτες χώρες·

γ) «μη παρεμβατική δοκιμή»: δοκιμή κατά την οποία το ή τα φάρμακα συνταγογραφούνται ως συνήθως, σύμφωνα με τους όρους που προβλέπονται στην άδεια κυκλοφορίας. Η ένταξη του ασθενούς σε μια συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική δεν αποφασίζεται εκ των προτέρων από πρωτόκολλο δοκιμής, αλλά εντάσσεται στην τρέχουσα ιατρική πρακτική, η δε απόφαση χορήγησης του φαρμάκου διαχωρίζεται σαφώς από την απόφαση συμμετοχής του ασθενούς στη δοκιμή. Στους ασθενείς δεν πρέπει να εφαρμόζεται πρόσθετη διαδικασία διάγνωσης ή παρακολούθησης και για την ανάλυση των συλλεγόμενων δεδομένων χρησιμοποιούνται επιδημιολογικές μέθοδοι·

δ) «δοκιμαζόμενο φάρμακο»: φαρμακευτική μορφή δραστικής ουσίας ή εικονικό σκεύασμα (placebo) που δοκιμάζεται ή χρησιμοποιείται ως αναφορά κατά τη διεξαγωγή κλινικής δοκιμής, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων που έχουν ήδη άδεια κυκλοφορίας αλλά χρησιμοποιούνται ή ετοιμάζονται (παρουσίαση ή συσκευασία) κατά τρόπο διαφορετικό από την εγκεκριμένη μορφή, ή χρησιμοποιούνται για μη εγκεκριμένη ένδειξη ή για τη συλλογή περαιτέρω στοιχείων σχετικά με την εγκεκριμένη μορφή·

ε) «ανάδοχος»: πρόσωπο, επιχείρηση, ινστιτούτο ή οργανισμός υπεύθυνος για την έναρξη, την διαχείριση ή/και τη χρηματοδότηση κλινικής δοκιμής·

στ) «ερευνητής»: ιατρός ή πρόσωπο που του έχει αναγνωρισθεί το δικαίωμα να διεξάγει έρευνες στο κράτος μέλος λόγω επιστημονικών γνώσεων και επειδή διαθέτει την εμπειρία που απαιτείται για την περίθαλψη ασθενών. Ο ερευνητής είναι υπεύθυνος για τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής σε συγκεκριμένο κέντρο. Εάν η δοκιμή στο συγκεκριμένο κέντρο διεξάγεται από ομάδα, ο ερευνητής είναι ο υπεύθυνος για την ομάδα και μπορεί να αποκαλείται «κύριος ερευνητής»·

ζ) «ενημερωτικό φυλλάδιο για τον ερευνητή»: η συλλογή των κλινικών και μη κλινικών δεδομένων που αφορούν το ή τα δοκιμαζόμενα φάρμακα, και τα οποία είναι χρήσιμα για τη μελέτη του εν λόγω προϊόντος ή προϊόντων στον άνθρωπο·

η) «πρωτόκολλο»: έγγραφο που περιγράφει τον ή τους στόχους, το σχεδιασμό, τη μεθοδολογία, τις στατιστικές πτυχές και την οργάνωση μιας δοκιμής. Ο όρος «πρωτόκολλο» καλύπτει το πρωτόκολλο, τις διαδοχικές μορφές του και τις τροποποιήσεις του·

▼B

θ) «συμμετέχων»: πρόσωπο που συμμετέχει σε κλινική δοκιμή, είτε ως λήπτης του δοκιμαζόμενου φαρμάκου είτε ως απλός ελεγκτής·

ι) «εν επιγνώσει συναίνεση»: απόφαση γραπτή, με ημερομηνία και υπογραφή, συμμετοχής σε κλινική δοκιμή, την οποία λαμβάνει οικειοθελώς, αφού ενημερωθεί λεπτομερώς για τη φύση, τη σημασία, τις επιπτώσεις και τους κινδύνους και αφού λάβει τα κατάλληλα έγγραφα, ένα άτομο ικανό να δώσει την συναίνεσή του ή, εάν πρόκειται για άτομο μη δυνάμενο να το πράξει, ο νόμιμος εκπρόσωπός του. Εάν ο συμμετέχων δεν είναι εις θέση να γράψει, μπορεί σε εξαιρετικές περιπτώσεις προβλεπόμενες από την εθνική νομοθεσία να παρέχεται προφορική συναίνεση παρουσία ενός τουλάχιστον μάρτυρα·

ια) «επιτροπή Δεοντολογίας»: ανεξάρτητο όργανο, σε κράτος μέλος, το οποίο απαρτίζεται από επαγγελματίες του τομέα της υγείας και από μη ιατρούς, και έχει καθήκον να διαφυλάσσει τα δικαιώματα, την ασφάλεια και την ακεραιότητα των συμμετεχόντων στη δοκιμή και να καθησυχάζει το κοινό ως προς το θέμα αυτό, ειδικότερα εκφέροντας γνώμη για το πρωτόκολλο της δοκιμής, την ικανότητα των ερευνητών και την καταλληλότητα των εγκαταστάσεων, καθώς και για τις μεθόδους και τα έγγραφα που χρησιμοποιούνται προς ενημέρωση των συμμετεχόντων ώστε να επιτευχθεί η εν επιγνώσει συναίνεσή τους·

ιβ) «επιθεώρηση»: ο επίσημος έλεγχος, από αρμόδια αρχή, των εγγράφων, εγκαταστάσεων, μητρώων, συστημάτων διασφάλισης της ποιότητας και οιουδήποτε άλλου στοιχείου σχετιζομένου, κατά τη γνώμη της αρμόδιας αρχής, με την κλινική δοκιμή και δυναμένου να ευρίσκεται στο κέντρο διεξαγωγής της δοκιμής, στις εγκαταστάσεις του αναδόχου ή/και του συμβεβλημένου ερευνητικού οργανισμού ή σε οιαδήποτε άλλη εγκατάσταση, που η αρμόδια αρχή κρίνει ότι πρέπει να επιθεωρήσει·

ιγ) «ανεπιθύμητο συμβάν»: κάθε επιβλαβής εκδήλωση σε ασθενή ή σε συμμετέχοντα στον οποίο χορηγείται φάρμακο, η οποία δεν συνδέεται αναγκαστικά με την αγωγή αυτή·

ιδ) «παρενέργεια»: κάθε επιβλαβής και ανεπιθύμητη αντίδραση σε δοκιμαζόμενο φάρμακο, ανεξάρτητα από τη χορηγηθείσα δόση·

ιε) «σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν ή σοβαρή παρενέργεια»: κάθε ανεπιθύμητο συμβάν ή παρενέργεια που, ανεξάρτητα από τη δόση, επιφέρει το θάνατο, θέτει σε κίνδυνο τη ζωή του συμμετέχοντος, απαιτεί νοσηλεία ή παράταση της νοσηλείας, επιφέρει σημαντική ή διαρκή αναπηρία ή ανικανότητα ή προκαλεί συγγενή ανωμαλία ή διαμαρτία·

ιστ) «απροσδόκητη παρενέργεια»: παρενέργεια της οποίας η φύση ή η σοβαρότητα δεν συμπίπτει με τις πληροφορίες για το προϊόν (παραδείγματος χάρη, το ενημερωτικό φυλλάδιο για τον ερευνητή σχετικά με ένα μη επιτρεπόμενο προϊόν υπό δοκιμή ή, στην περίπτωση επιτρεπόμενου προϊόντος, τις οδηγίες που επισυνάπτονται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος).

Άρθρο 3

Προστασία των συμμετεχόντων

1. Η παρούσα οδηγία εφαρμόζεται με την επιφύλαξη των εθνικών διατάξεων για την προστασία των συμμετεχόντων, εφόσον είναι ευρύτερες από τις διατάξεις της παρούσας οδηγίας και σύμφωνες με τις διαδικασίες και προθεσμίες που προβλέπονται από αυτήν. Τα κράτη μέλη θεσπίζουν, εφόσον δεν το έχουν ακόμα πράξει, λεπτομερείς κανόνες για την προστασία από οιαδήποτε κατάχρηση των ατόμων που δεν είναι σε θέση να δώσουν την εν επιγνώσει συναίνεσή τους.

2. Μια κλινική δοκιμή διεξάγεται μόνο εφόσον πληρούνται οι κατωτέρω ιδίως προϋποθέσεις:

▼B

α) οι προβλεπτοί κίνδυνοι και δυσάρεστες επιπτώσεις έχουν σταθμισθεί έναντι του ατομικού ωφελήματος του συμμετέχοντος, αλλά και των άλλων ασθενών του παρόντος και του μέλλοντος. Μια κλινική δοκιμή αρχίζει μόνο όταν μια επιτροπή δεοντολογίας ή/και η αρμόδια αρχή καταλήξει στο συμπέρασμα ότι τα προσδοκώμενα ωφελήματα από πλευράς θεραπευτικής και δημοσίας υγείας υπερτερούν των κινδύνων και συνεχίζεται μόνον εφόσον ελέγχεται διαρκώς η συμμόρφωσή της προς αυτήν την απαίτηση,

β) ο συμμετέχων στη δοκιμή ή, σε περίπτωση που ο συμμετέχων δεν είναι σε θέση να δώσει εν επιγνώσει συναίνεση, ο νόμιμος εκπρόσωπός του είχε την ευκαιρία μέσω προηγούμενης συνεντεύξεως με τον ερευνητή ή μέλος της ομάδας έρευνας, να κατανοήσει τους στόχους της δοκιμής, τους κινδύνους και τα μειονεκτήματα, και τις συνθήκες υπό τις οποίες θα πραγματοποιηθεί ο συμμετέχων έχει ενημερωθεί επίσης για το δικαίωμά του να αποχωρήσει ανά πάσα στιγμή από τις δοκιμές,

γ) εξασφαλίζεται το δικαίωμα του συμμετέχοντος για σεβασμό της σωματικής και ψυχικής του ακεραιότητας, όπως επίσης το δικαίωμά του για ιδιωτική ζωή, καθώς και για την προστασία των προσωπικών του δεδομένων σύμφωνα με τα προβλεπόμενα στην οδηγία 95/46/ΕΚ,

δ) ο συμμετέχων ή, σε περίπτωση που ο συμμετέχων δεν είναι σε θέση να δώσει εν επιγνώσει συναίνεση, ο νόμιμος εκπρόσωπός του έχει δώσει τη γραπτή εν επιγνώσει συναίνεση αφού ενημερώθηκε για τη φύση, τη σημασία, την έκταση και τους κινδύνους της κλινικής δοκιμής. Εάν ο συμμετέχων δεν είναι σε θέση να γράψει, μπορεί να δώσει σε εξαιρετικές περιπτώσεις προβλεπόμενες από την εθνική νομοθεσία, την προφορική του συναίνεση παρουσία ενός τουλάχιστον μάρτυρα,

ε) ο συμμετέχων δύναται, ανά πάσα στιγμή και χωρίς να υποστεί εξ αυτού καμία αρνητική συνέπεια, να αποσυρθεί από την κλινική δοκιμή, αφού ανακαλέσει την εν επιγνώσει συναίνεσή του,

στ) υπάρχει ρύθμιση σχετικά με ασφάλιση ή αποζημίωση για την κάλυψη της ευθύνης του ερευνητή και του αναδόχου.

3. Η ιατρική περίθαλψη που παρέχεται στους συμμετέχοντες και οι ιατρικές αποφάσεις που λαμβάνονται έναντι αυτών, αποτελούν ευθύνη δεόντως ειδικευμένου ιατρού ή, κατά περίπτωση, δεόντως ειδικευμένου οδοντιάτρου.

4. Ο συμμετέχων διαθέτει σύνδεσμο στον οποίο μπορεί να απευθύνεται για περαιτέρω πληροφορίες.

Άρθρο 4

Κλινικές δοκιμές επί ανηλίκων

Πέραν των οιωνδήποτε άλλων σχετικών περιορισμών, κλινική δοκιμή επί ανηλίκων διεξάγεται εφόσον:

α) έχει παρασχεθεί εν επιγνώσει συναίνεση από τους γονείς ή το νόμιμο εκπρόσωπο του ανηλίκου. Η συναίνεση πρέπει να αντικατοπτρίζει την εικαζόμενη βούληση του ανηλίκου και μπορεί να ανακληθεί ανά πάσα στιγμή χωρίς αρνητικές συνέπειες για τον ανήλικο,

β) ο ανήλικος έχει ενημερωθεί σχετικά με τη δοκιμή κατά τρόπο που δύναται να κατανοήσει, από προσωπικό με εμπειρία σε ανήλικους, σχετικά με τη μελέτη, τους κινδύνους και τα ωφελήματα,

γ) η ρητώς εκδηλούμενη επιθυμία του ανηλίκου, ο οποίος που είναι σε θέση να σχηματίσει γνώμη και να αξιολογήσει τις πληροφορίες, να αρνηθεί να συμμετάσχει ή να αποχωρήσει από την κλινική δοκιμή

▼B

ανά πάσα στιγμή, λαμβάνεται υπόψη από τον ερευνητή ή, όπου αρμόζει, από τον κύριο ερευνητή,

δ) δεν παρέχονται κίνητρα ή οικονομικές διευκολύνσεις άλλες εκτός από τις αποζημιώσεις,

ε) από την κλινική δοκιμή απορρέουν άμεσα ωφελήματα για την ομάδα των ασθενών και μόνον εφόσον η συγκεκριμένη έρευνα είναι απαραίτητη για την επικύρωση δεδομένων που έχουν προκύψει από κλινική δοκιμή σε άτομα ικανά να παράσχουν την εν επιγνώσει συναίνεσή τους ή από άλλες ερευνητικές μεθόδους. Επιπλέον, η εν λόγω έρευνα είτε πρέπει να συνδέεται άμεσα με μια κλινική κατάσταση από την οποία πάσχει ο ανήλικος είτε πρέπει να είναι τέτοιας φύσης ώστε να μπορεί να εφαρμόζεται μόνο σε ανήλικους,

στ) έχουν τηρηθεί οι σχετικές επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές του Οργανισμού,

ζ) οι κλινικές δοκιμές έχουν προβλεφθεί κατά τέτοιο τρόπο ώστε να ελαχιστοποιούνται οι πόνοι, οι ενοχλήσεις, οι φόβοι και άλλοι προβλέψιμοι κίνδυνοι συναφείς με την ασθένεια και το στάδιο της εξέλιξής της τόσο το όριο κινδύνου όσο και ο βαθμός ενοχλήσεων πρέπει να ορίζονται χωριστά και να παρακολουθούνται συνεχώς,

η) το πρωτόκολλο της δοκιμής έχει εγκριθεί από επιτροπή δεοντολογίας με παιδιατρική εμπειρογνωμοσύνη ή αφού έχει ληφθεί συμβουλή ειδικών για κλινικά, δεοντολογικά και ψυχοκοινωνικά προβλήματα του τομέα της παιδιατρικής,

θ) το συμφέρον του ασθενούς υπερτερεί πάντοτε των συμφερόντων της επιστήμης και της κοινωνίας.

Άρθρο 5

Κλινικές δοκιμές επί ανίκανων ενηλίκων αδυνατούντων να δώσουν εν επιγνώσει νομότυπη συναίνεση

Στην περίπτωση άλλων ατόμων που δεν είναι σε θέση να παράσχουν εν επιγνώσει νομότυπη συναίνεση, ισχύουν όλες οι συναφείς απαιτήσεις που ισχύουν για άτομα δυνάμενα να παράσχουν συναίνεση. Πέραν των απαιτήσεων αυτών, η συμμετοχή σε κλινικές δοκιμές ανικάνων ενηλίκων οι οποίοι δεν έδωσαν ή δεν αρνήθηκαν να δώσουν την εν επιγνώσει συναίνεσή τους πριν απωλέσουν την ικανότητα συναίνεσης είναι δυνατή εφόσον:

α) έχει παρασχεθεί εν επιγνώσει συναίνεση από το νόμιμο εκπρόσωπο η συναίνεση πρέπει να εκφράζει την εικαζόμενη βούληση του συμμετέχοντος και μπορεί να ανακληθεί ανά πάσα στιγμή, χωρίς αρνητικές συνέπειες για το συμμετέχοντα,

β) το άτομο που δεν είναι σε θέση να δώσει την εν επιγνώσει νομότυπη συναίνεσή του έχει ενημερωθεί, αναλόγως της νοητικής του κατάστασης, για την έρευνα, τους κινδύνους και τα ωφελήματα,

γ) η ρητώς εκφραζόμενη επιθυμία του συμμετέχοντος, που είναι σε θέση να διαμορφώσει γνώμη και να αξιολογήσει αυτές τις πληροφορίες, να αρνηθεί τη συμμετοχή στην κλινική δοκιμή ή να αποχωρήσει από αυτήν πρέπει ανά πάσα στιγμή να ληφθεί υπόψιν από τον ερευνητή ή, όταν κρίνεται αναγκαίο, από τον κύριο ερευνητή,

δ) δεν παρέχονται κίνητρα ή οικονομικές διευκολύνσεις άλλες, εκτός από τις αποζημιώσεις,

ε) η έρευνα αυτή είναι ουσιώδους σημασίας για την επαλήθευση στοιχείων που προέρχονται από κλινικές δοκιμές σε άτομα δυνάμενα να παράσχουν την εν επιγνώσει συναίνεσή τους ή από άλλες ερευνητικές μεθόδους και αφορά άμεσα μια κλινική κατάσταση που απειλεί τη ζωή ή προκαλεί εκφυλισμό, από την οποία πάσχει ο συγκεκριμένος ανίκανος ενήλικος,

▼B

στ) οι κλινικές δοκιμές έχουν προβλεφθεί κατά τρόπον ώστε να ελαχιστοποιούνται οι πόνοι, οι ενοχλήσεις, οι φόβοι και άλλοι προβλέψιμοι κίνδυνοι συναφείς με την ασθένεια και το στάδιο της εξέλιξής της τόσο το κατώφλι κινδύνου, όσο και ο βαθμός ενόχλησης ορίζονται ρητώς και παρακολουθούνται συνεχώς,

ζ) το πρωτόκολλο της δοκιμής έχει εγκριθεί από επιτροπή δεοντολογίας με εμπειρογνωμοσύνη στη σχετική ασθένεια και τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών ή αφού της παρασχεθεί συμβουλευτική υποστήριξη για κλινικά, δεοντολογικά και ψυχοκοινωνικά προβλήματα του τομέα της σχετικής ασθένειας και της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών,

η) το συμφέρον του ασθενούς υπερτερεί πάντοτε των συμφερόντων της επιστήμης και της κοινωνίας,

θ) υφίστανται βάσιμες προσδοκίες ότι η λήψη του δοκιμαζόμενου φαρμάκου προσφέρει στον ασθενή ωφελήματα τα οποία υπερτερούν των κινδύνων ή ότι δεν ενέχει κανέναν απολύτως κίνδυνο.

Άρθρο 6

Επιτροπή δεοντολογίας

1. Για την πραγματοποίηση των κλινικών δοκιμών, τα κράτη μέλη μεριμνούν για τη σύσταση και λειτουργία επιτροπών δεοντολογίας.

2. Η επιτροπή δεοντολογίας γνωμοδοτεί πριν από την έναρξη κάθε κλινικής δοκιμής για την οποία καλείται να γνωμοδοτήσει.

3. Για να γνωμοδοτήσει, η επιτροπή δεοντολογίας λαμβάνει υπόψη ιδίως τα ακόλουθα στοιχεία:

α) την καταλληλότητα της κλινικής δοκιμής και του σχεδιασμού της,

β) κατά πόσον η αξιολόγηση των προσδοκώμενων ωφελημάτων και κινδύνων όπως απαιτείται από το άρθρο 3 παράγραφος 2 στοιχείο α), είναι ικανοποιητική και κατά πόσο τα συμπεράσματα είναι αιτιολογημένα,

γ) το πρωτόκολλο,

δ) την επάρκεια του ερευνητή και των συνεργατών του,

ε) το ενημερωτικό φυλλάδιο του ερευνητή,

στ) την ποιότητα των εγκαταστάσεων,

ζ) την ορθότητα και πληρότητα των γραπτών πληροφοριών που πρέπει να παρέχονται, καθώς και τη διαδικασία, προκειμένου να δοθεί εν επιγνώσει συναίνεση και την αιτιολόγηση της έρευνας σε άτομα ανίκανα να δώσουν την εν επιγνώσει συναίνεσή τους όσον αφορά τους συγκεκριμένους περιορισμούς του άρθρου 3,

η) τα προβλεπόμενα μέτρα για την αποκατάσταση ή την αποζημίωση σε περίπτωση βλάβης ή θανάτου που αποδίδεται σε κλινική δοκιμή,

θ) κάθε ασφάλιση ή αποζημίωση που καλύπτει την ευθύνη του ερευνητή και του αναδόχου,

ι) το ποσό και τον τρόπο χορήγησης της τυχόν αμοιβής ή αποζημίωσης των ερευνητών και των συμμετεχόντων και τα σχετικά στοιχεία οποιασδήποτε σύμβασης μεταξύ του αναδόχου και του κέντρου,

ια) τον τρόπο επιλογής των συμμετεχόντων.

4. Παρά τις διατάξεις του παρόντος άρθρου, ένα κράτος μέλος μπορεί να αποφασίσει να αναθέσει στην αρμόδια αρχή που έχει ορίσει για τους σκοπούς του άρθρου 9 να εξετάσει τα στοιχεία που αναφέρονται στην παράγραφο 3 σημεία η), θ) και ι) του παρόντος άρθρου και να εκφέρει σχετική γνώμη.

▼B

Όταν ένα κράτος μέλος κάνει χρήση της παρούσας διάταξης, ενημερώνει σχετικά την Επιτροπή, τα άλλα κράτη μέλη και τον Οργανισμό.

5. Η επιτροπή δεοντολογίας διαθέτει προθεσμία 60 το πολύ ημερών από την ημερομηνία παραλαβής της νομότυπης αίτησης για να ανακοινώσει την αιτιολογημένη γνώμη της στον αιτούντα καθώς και στην αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους.

6. Κατά το διάστημα εξέτασης της αίτησης γνώμης, η επιτροπή δεοντολογίας δύναται να υποβάλει μία μόνο αίτηση για πληροφορίες, πέραν αυτών που έχουν ήδη δοθεί από τον αιτούντα. Η προβλεπόμενη στην παράγραφο 5 προθεσμία αναστέλλεται μέχρι παραλαβής των συμπληρωματικών πληροφοριών.

7. Η προθεσμία των 60 ημερών που αναφέρεται στην παράγραφο 5 δεν παρατείνεται, εκτός εάν πρόκειται για δοκιμές φαρμάκων γονιδιακής θεραπείας ή σωματοκυτταρικής θεραπείας, και όλων των φαρμάκων που περιέχουν γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να δοθεί παράταση της προθεσμίας για 30 το πολύ ημέρες ακόμη. Για τα προϊόντα αυτά η προθεσμία των 90 ημερών μπορεί να παραταθεί για 90 ακόμη ημέρες σε περίπτωση διαβουλεύσεως μιας ομάδας ή μιας επιτροπής σύμφωνα με τους κανονισμούς και τις διατάξεις του οικείου κράτους μέλους. Στην περίπτωση ξενογονιδιακής κυτταρικής θεραπείας δεν υπάρχει χρονικό όριο για την προθεσμία έγκρισης.

Άρθρο 7

Μοναδική γνωμοδότηση

Προκειμένου περί πολυκεντρικών κλινικών δοκιμών που διεξάγονται σε ένα μόνο κράτος μέλος, τα κράτη μέλη ορίζουν μια διαδικασία που προβλέπει τη διατύπωση μίας και μόνης γνώμης για το συγκεκριμένο κράτος μέλος, ανεξαρτήτως του αριθμού των επιτροπών δεοντολογίας.

Στην περίπτωση πολυκεντρικών κλινικών δοκιμών που πραγματοποιούνται ταυτοχρόνως σε πλείονα κράτη μέλη, η μία και μόνη γνώμη διατυπώνεται τόσες φορές όσα και τα κράτη μέλη τα οποία αφορά η συγκεκριμένη κλινική δοκιμή.

Άρθρο 8

Λεπτομερείς οδηγίες

Η Επιτροπή, σε συνεννόηση με τα κράτη μέλη και τους ενδιαφερομένους, συντάσσει και δημοσιεύει λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με την παρουσίαση και τα συνοδευτικά έγγραφα μιας αίτησης γνωμοδότησης της επιτροπής δεοντολογίας, ιδίως όσον αφορά τις πληροφορίες που παρέχονται στους συμμετέχοντες και τις δέουσες εγγυήσεις προστασίας των προσωπικών δεδομένων.

Άρθρο 9

Έναρξη κλινικής δοκιμής

1. Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε η κλινική δοκιμή να αρχίζει σύμφωνα με την διαδικασία του παρόντος άρθρου.

Ο ανάδοχος μπορεί να αρχίσει μια κλινική δοκιμή μόνον αφού λάβει θετική γνώμη της επιτροπής δεοντολογίας και εφόσον η αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους δεν του κοινοποιήσει αιτιολογημένες αντιρρήσεις. Οι σχετικές με τη λήψη αυτών των αποφάσεων διαδικασίες μπορούν να διεξάγονται εκ παραλλήλου, αν το επιθυμεί ο ανάδοχος.

2. Πριν από την έναρξη οιασδήποτε κλινικής δοκιμής, ο ανάδοχος είναι υποχρεωμένος να υποβάλλει νομότυπη αίτηση έγκρισης στην

▼B

αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στο οποίο προτίθεται να διεξαγάγει την κλινική δοκιμή.

3. Εάν η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους γνωστοποιήσει στον ανάδοχο ότι έχει αιτιολογημένες αντιρρήσεις, ο ανάδοχος μπορεί, για μία και μόνη φορά, να τροποποιήσει το περιεχόμενο της αίτησης που αναφέρεται στην παράγραφο 2, προκειμένου να ληφθούν υπόψη οι αντιρρήσεις. Εάν ο ανάδοχος δεν τροποποιήσει αναλόγως την εν λόγω αίτηση, η τελευταία θεωρείται απορριφθείσα, η δε κλινική δοκιμή δεν μπορεί να αρχίσει.

4. Η εξέταση μιας νομότυπης αίτησης έγκρισης από την αναφερόμενη στην παράγραφο 2 αρμόδια αρχή διεξάγεται το ταχύτερο δυνατόν και δεν υπερβαίνει τις 60 ημέρες. Τα κράτη μέλη μπορούν εντός του πεδίου των αρμοδιοτήτων τους να ορίσουν προθεσμία βραχύτερη των 60 ημερών, εφόσον κάτι τέτοιο προκύπτει από την συνήθη πρακτική. Η αρμόδια αρχή μπορεί ωστόσο να κοινοποιήσει στον ανάδοχο, ακόμη και πριν από τη λήξη της περιόδου αυτής, ότι δεν έχει αντιρρήσεις.

Ουδεμία περαιτέρω παράταση της προθεσμίας του πρώτου εδαφίου χορηγείται, εκτός αν πρόκειται για δοκιμές των φαρμάκων που απαριθμούνται στην παράγραφο 6, για τα οποία χορηγείται παράταση της προθεσμίας για 30 το πολύ ημέρες ακόμη. Για τα προϊόντα αυτά η προθεσμία των 90 ημερών μπορεί να παραταθεί για 90 ακόμη ημέρες σε περίπτωση διαβουλεύσεως μιας ομάδας ή μιας επιτροπής σύμφωνα με τους κανονισμούς και τις διαδικασίες του οικείου κράτους μέλους. Στην περίπτωση ξενογονιδιακής κυτταρικής θεραπείας δεν υπάρχει χρονικό όριο για την προθεσμία έγκρισης.

5. Ωστόσο, με την επιφύλαξη της παραγράφου 6, μπορεί να απαιτείται γραπτή προέγκριση για την έναρξη κλινικών δοκιμών φαρμάκων που δεν έχουν άδεια κυκλοφορίας κατά την έννοια της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ, και τα οποία αναφέρονται στο μέρος Α του παραρτήματος του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93, καθώς και για τα άλλα φάρμακα με ειδικά χαρακτηριστικά όπως φάρμακα των οποίων το ενεργό συστατικό(-ά) είναι βιολογικό(-ά) προϊόν(-τα) ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης ή περιέχει βιολογικά στοιχεία ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης ή η παραγωγή των οποίων απαιτεί την παρουσία τέτοιων στοιχείων.

6. Γραπτή προέγκριση απαιτείται για την έναρξη κλινικών δοκιμών που αφορούν φάρμακα γονιδιακής θεραπείας, σωματοκυτταρικής θεραπείας συμπεριλαμβανομένης της ξενογονιδιακής κυτταρικής θεραπείας καθώς και όλα τα φάρμακα που περιέχουν γενετικώς τροποποιημένους οργανισμούς. Δεν επιτρέπεται η διενέργεια δοκιμών γονιδιακής θεραπείας που οδηγούν σε τροποποίηση της γενετικής ταυτότητας του συμμετέχοντος.

7. Η προέγκριση χορηγείται με την επιφύλαξη της εφαρμογής, ενδεχομένως, της οδηγίας 90/219/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 23ης Απριλίου 1990, για την περιορισμένη χρήση γενετικώς τροποποιημένων μικροοργανισμών [1] και της οδηγίας 90/220/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 23ης Απριλίου 1990, για τη σκόπιμη ελευθέρωση γενετικώς τροποποιημένων οργανισμών στο περιβάλλον [2].

8. Σε συνεννόηση με τα κράτη μέλη, η Επιτροπή συντάσσει και δημοσιεύει λεπτομερείς οδηγίες:

α) για την παρουσίαση και το περιεχόμενο της αίτησης που αναφέρεται στην παράγραφο 2, καθώς και για τα έγγραφα που υποβάλλονται προς υποστήριξή της και αφορούν την ποιότητα και την παρασκευή του δοκιμαζόμενου φαρμάκου, τις τοξικολογικές και φαρμακολογικές δοκιμές, το πρωτόκολλο και τα κλινικά δεδομένα για το δοκιμαζόμενο φάρμακο, ιδίως δε το ενημερωτικό φυλλάδιο για τον ερευνητή,

---

([1]) ΕΕ L 117 της 8.5.1990, σ. 1· οδηγία όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 98/81/ΕΚ (ΕΕ L 330 της 5.12.1998, σ. 13).

([2]) ΕΕ L 117 της 8.5.1990, σ. 15· οδηγία όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 97/35/ΕΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 169 της 27.6.1997, σ. 72).

▼B

β) για την παρουσίαση και το περιεχόμενο της πρότασης τροποποίησης που αναφέρεται στο άρθρο 10 σημείο α) σχετικά με τις ουσιαστικές τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου,

γ) για τη δήλωση περάτωσης της κλινικής δοκιμής.

Άρθρο 10

Διεξαγωγή κλινικής δοκιμής

Η διεξαγωγή κλινικής δοκιμής μπορεί να μεταβληθεί ως εξής:

α) μετά την έναρξη της κλινικής δοκιμής, ο ανάδοχος μπορεί να επιφέρει τροποποιήσεις στο πρωτόκολλο. Όταν οι τροποποιήσεις αυτές είναι ουσιώδεις και ενδέχεται να έχουν επιπτώσεις στην ασφάλεια των συμμετεχόντων ή να μεταβάλουν την ερμηνεία των επιστημονικών στοιχείων στα οποία στηρίζεται η διεξαγωγή της δοκιμής, ή εάν είναι άλλως σημαντικές, ο ανάδοχος κοινοποιεί τους λόγους και το περιεχόμενο των τροποποιήσεων αυτών στις αρμόδιες αρχές του ή των οικείων κρατών μελών και ενημερώνει την ή τις αντίστοιχες επιτροπές δεοντολογίας σύμφωνα με τα άρθρα 6 και 9.

Βάσει των στοιχείων που αναφέρονται στην παράγραφο 3 του άρθρου 6, και τηρουμένων των διατάξεων του άρθρου 7, η επιτροπή δεοντολογίας γνωμοδοτεί σχετικά με την πρόταση τροποποίησης εντός 35 το πολύ ημερών από την παραλαβή της νομότυπης πρότασης τροποποίησης. Εάν η εν λόγω γνώμη είναι αρνητική, ο ανάδοχος δεν μπορεί να τροποποιήσει το πρωτόκολλο.

Εάν η γνώμη της επιτροπής δεοντολογίας είναι θετική και εάν οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών δεν διατυπώσουν αιτιολογημένες αντιρρήσεις κατά των εν λόγω ουσιαστικών τροποποιήσεων, ο ανάδοχος συνεχίζει τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής με βάση το τροποποιημένο πρωτόκολλο. Διαφορετικά, είτε ο ανάδοχος λαμβάνει υπόψη τις αντιρρήσεις και προσαρμόζει ανάλογα τη σχεδιαζόμενη τροποποίηση του πρωτοκόλλου, είτε αποσύρει την πρόταση τροποποίησης·

β) με την επιφύλαξη του σημείου α) και αναλόγως των περιστάσεων, και ιδίως σε περίπτωση εμφανίσεως οποιουδήποτε νέου συμβάντος που αφορά τη διεξαγωγή της δοκιμής ή την ανάπτυξη του δοκιμαζόμενου φαρμάκου, όταν το νέο αυτό συμβάν ενδέχεται να θίξει την ασφάλεια των συμμετεχόντων, ο ανάδοχος καθώς και ο ερευνητής λαμβάνουν τα ενδεδειγμένα επείγοντα μέτρα ασφαλείας προκειμένου να προστατεύσουν τους συμμετέχοντες από άμεσο κίνδυνο. Ο ανάδοχος ενημερώνει αμέσως τις αρμόδιες αρχές για τα νέα αυτά συμβάντα και για τα ληφθέντα μέτρα και εξασφαλίζει ότι ενημερώνεται συγχρόνως και η επιτροπή δεοντολογίας·

γ) εντός 90 ημερών από την περάτωση κλινικής δοκιμής, ο ανάδοχος γνωστοποιεί στις αρμόδιες αρχές του ή των οικείων κρατών μελών, καθώς και στην επιτροπή δεοντολογίας, ότι η κλινική δοκιμή περατώθηκε. Όταν η διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής πρέπει να διακοπεί πρόωρα, η προθεσμία αυτή μειώνεται σε 15 ημέρες και εκτίθενται σαφώς οι λόγοι της διακοπής.

Άρθρο 11

Ανταλλαγή πληροφοριών

1. Τα κράτη μέλη, στο έδαφος των οποίων πραγματοποιείται η κλινική δοκιμή, εγγράφουν σε ευρωπαϊκή βάση δεδομένων, στην οποία έχουν πρόσβαση μόνον οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών, ο Οργανισμός και η Επιτροπή:

α) στοιχεία από την αίτηση άδειας που αναφέρεται στην παράγραφο 2 του άρθρου 9,

▼B

β) τυχόν τροποποιήσεις της εν λόγω αίτησης, βάσει της παραγράφου 3 του άρθρου 9,

γ) τυχόν τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου βάσει του σημείου α) του άρθρου 10,

δ) τη θετική γνώμη της επιτροπής δεοντολογίας,

ε) τη δήλωση περάτωσης της κλινικής δοκιμής και

στ) τη μνεία των επιθεωρήσεων για την τήρηση της ορθής κλινικής πρακτικής.

2. Κατόπιν αιτιολογημένης αιτήσεως κράτους μέλους, του Οργανισμού ή της Επιτροπής, η αρμόδια αρχή στην οποία υποβλήθηκε η αίτηση άδειας παρέχει όλες τις συμπληρωματικές πληροφορίες πέραν αυτών που έχουν ήδη εισαχθεί στην ευρωπαϊκή βάση δεδομένων για τη συγκεκριμένη κλινική δοκιμή.

3. Η Επιτροπή, σε συνεννόηση με τα κράτη μέλη, συντάσσει και δημοσιεύει λεπτομερείς οδηγίες για τα δεδομένα που πρέπει να εισάγονται στην ευρωπαϊκή βάση δεδομένων, της οποίας εξασφαλίζει τη λειτουργία με τη συνδρομή του Οργανισμού, καθώς και για τις μεθόδους ηλεκτρονικής ανταλλαγής των εν λόγω δεδομένων. Κατά την εκπόνηση των οδηγιών αυτών, λαμβάνεται δεόντως υπόψη η εμπιστευτικότης των δεδομένων.

▼M1

4. Κατά παρέκκλιση της παραγράφου 1, ο Οργανισμός δημοσιοποιεί μέρος των πληροφοριών για παιδιατρικές κλινικές δοκιμές, που έχουν καταγραφεί στην Ευρωπαϊκή βάση δεδομένων βάσει του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1901/2006 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 12ης Δεκεμβρίου 2006, για τα παιδιατρικά φάρμακα [1].

▼B

Άρθρο 12

Αναστολή δοκιμής ή παραβάσεις

1. Εάν ένα κράτος μέλος έχει αντικειμενικούς λόγους να θεωρεί ότι δεν πληρούνται πλέον οι όροι της αίτησης έγκρισης που αναφέρεται στην παράγραφο 2 του άρθρου 9 ή διαθέτει στοιχεία που δημιουργούν αμφιβολίες όσον αφορά την ασφάλεια ή το επιστημονικώς βάσιμο της κλινικής δοκιμής, μπορεί να αναστέλλει ή να απαγορεύει την εν λόγω κλινική δοκιμή, ενημερώνοντας τον ανάδοχο.

Το κράτος μέλος, πριν από τη λήψη απόφασης και εκτός εάν υφίσταται επικείμενος κίνδυνος, ζητεί τη γνώμη του αναδόχου ή/και του ερευνητή, η οποία πρέπει να δοθεί εντός μιας εβδομάδος.

Στην περίπτωση αυτή, η οικεία αρμόδια αρχή ενημερώνει αμέσως τις άλλες αρμόδιες αρχές, την αρμόδια επιτροπή δεοντολογίας, τον Οργανισμό και την Επιτροπή για την απόφασή της περί αναστολής ή απαγόρευσης της κλινικής δοκιμής, καθώς και για την αιτία.

2. Εάν μια αρμόδια αρχή έχει αντικειμενικούς λόγους να θεωρεί ότι ο ανάδοχος ή ο ερευνητής ή οιοσδήποτε άλλος παρεμβαίνει στη δοκιμή δεν ανταποκρίνεται πλέον στις υποχρεώσεις του, τον ειδοποιεί αμέσως σχετικά και του εκθέτει το σχέδιο δράσης που πρέπει να εφαρμόσει για να διορθωθεί η κατάσταση. Η αρμόδια αρχή ενημερώνει αμέσως την επιτροπή δεοντολογίας, τις άλλες αρμόδιες αρχές και την Επιτροπή για το σχέδιο δράσης.

[1] ΕΕ L 378, 27.12.2006, σ. 1.

▼B

Άρθρο 13

Παρασκευή και εισαγωγή δοκιμαζόμενων φαρμάκων

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε για την παρασκευή και την εισαγωγή δοκιμαζόμενων φαρμάκων να απαιτείται η κατοχή άδειας. Για να λάβει την άδεια αυτή, ο αιτών, όπως αργότερα και ο κάτοχος της αδείας, πρέπει να πληρούν απαιτήσεις τουλάχιστον ισοδύναμες προς εκείνες που θα καθοριστούν με τη διαδικασία του άρθρου 21 παράγραφος 2.

2. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα χρήσιμα μέτρα προκειμένου ο κάτοχος της άδειας που αναφέρεται στην παράγραφο 1 να διαθέτει μονίμως και συνεχώς τουλάχιστον ένα ειδικευμένο πρόσωπο το οποίο να ανταποκρίνεται στις προϋποθέσεις του άρθρου 23 της δεύτερης οδηγίας 75/319/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 20ής Μαΐου 1975, περί προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων που αφορούν τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα ([1]) και το οποίο είναι υπεύθυνο για την εκτέλεση των υποχρεώσεων που ορίζονται στην παράγραφο 3 του παρόντος άρθρου.

3. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα χρήσιμα μέτρα προκειμένου το ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στο άρθρο 21 της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ, με την επιφύλαξη των σχέσεών του με τον παρασκευαστή ή τον εισαγωγέα, να είναι υπεύθυνο, στο πλαίσιο των διαδικασιών που αναφέρονται στο άρθρο 25 της ανωτέρω οδηγίας, για να μεριμνά ώστε:

α) στην περίπτωση δοκιμαζόμενων φαρμάκων που παρασκευάζονται στο οικείο κράτος μέλος, κάθε παρτίδα φαρμάκου να έχει παρασκευαστεί και ελεγχθεί σύμφωνα με τις απαιτήσεις της οδηγίας 91/356/ΕΟΚ της Επιτροπής, της 13ης Ιουνίου 1991, σχετικά με τον καθορισμό των αρχών και των κατευθυντηρίων γραμμών που αφορούν τους κανόνες καλής παρασκευής φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση ([2]), με το φάκελο προδιαγραφών του προϊόντος και με τις πληροφορίες που κοινοποιούνται δυνάμει του άρθρου 9 παράγραφος 2 της παρούσας οδηγίας,

β) στην περίπτωση δοκιμαζόμενων φαρμάκων που παρασκευάζονται σε τρίτη χώρα, κάθε παρτίδα παρασκευής να έχει παρασκευαστεί και ελεγχθεί σύμφωνα με κανόνες ορθής πρακτικής παρασκευής τουλάχιστον ισοδύναμους προς εκείνους της οδηγίας 91/356/ΕΟΚ της Επιτροπής, σύμφωνα με το φάκελο προδιαγραφών του προϊόντος, και κάθε παρτίδα παρασκευής να έχει ελεγχθεί σύμφωνα με τις πληροφορίες που κοινοποιούνται δυνάμει του άρθρου 9 παράγραφος 2 της παρούσας οδηγίας,

γ) στην περίπτωση δοκιμαζόμενου φαρμάκου το οποίο είναι φάρμακο σύγκρισης που προέρχεται από τρίτη χώρα και διαθέτει άδεια κυκλοφορίας, όταν είναι αδύνατον να ληφθούν τα έγγραφα που πιστοποιούν ότι κάθε παρτίδα παρασκευής έχει παρασκευαστεί σύμφωνα με κανόνες ορθής πρακτικής παρασκευής τουλάχιστον ισοδύναμους προς τους προαναφερόμενους, κάθε παρτίδα παρασκευής να έχει υποβληθεί σε όλες τις αναλύσεις, δοκιμές ή ελέγχους που είναι κατάλληλες και αναγκαίες για την επιβεβαίωση της ποιότητάς του σύμφωνα με τις πληροφορίες που κοινοποιούνται δυνάμει του άρθρου 9 παράγραφος 2 της παρούσας οδηγίας.

Οι λεπτομερείς ενδείξεις σχετικά με τα στοιχεία που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση των προϊόντων ενόψει της αποδέσμευσης της παρτίδας εντός της Κοινότητας καταρτίζονται βάσει των κατευθυντήριων γραμμών ορθής πρακτικής παρασκευής και ιδίως βάσει του παραρτήματος 13 αυτών. Οι ενδείξεις αυτές θα θεσπιστούν με τη διαδικασία του άρθρου 21 παράγραφος 2 της παρούσας οδηγίας και θα δημοσιευθούν σύμφωνα με το άρθρο 19α της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ.

([1]) ΕΕ L 147 της 9.6.1975, σ. 13· οδηγία όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 93/39/ΕΚ (ΕΕ L 214 της 24.8.1993, σ. 22).
([2]) ΕΕ L 193 της 17.7.1991, σ. 30.

▼B

Εάν τηρούνται οι διατάξεις των σημείων α), β) και γ), τα δοκιμαζόμενα φάρμακα απαλλάσσονται των περαιτέρω ελέγχων όταν εισάγονται σε ένα άλλο κράτος μέλος συνοδευόμενα από πιστοποιητικά αποδέσμευσης υπογεγραμμένα από το ειδικευμένο πρόσωπο.

4. Σε όλες τις περιπτώσεις, το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να πιστοποιεί σε μητρώο ή σε ισοδύναμο έγγραφο ότι κάθε παρτίδα παραγωγής τηρεί το παρόν άρθρο αυτό το μητρώο ή ισοδύναμο έγγραφο ενημερώνεται στην πορεία των εργασιών και τίθεται στη διάθεση των υπαλλήλων της αρμόδιας αρχής επί περίοδο οριζομένη από την νομοθεσία των οικείων κρατών μελών, οπωσδήποτε δε επί τουλάχιστον 5 έτη.

5. Κάθε πρόσωπο το οποίο, κατά τη θέση σε εφαρμογή της παρούσας οδηγίας, ασκεί στο κράτος μέλος όπου βρίσκεται, προκειμένου περί δοκιμαζόμενων φαρμάκων, καθήκοντα ειδικευμένου προσώπου του άρθρου 21 της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ, χωρίς όμως να πληροί τους όρους που προβλέπονται από τα άρθρα 23 και 24 της ανωτέρω οδηγίας, επιτρέπεται να συνεχίζει τις δραστηριότητες αυτές στο συγκεκριμένο κράτος μέλος.

Άρθρο 14

Επισήμανση

Τα στοιχεία που πρέπει να αναγράφονται τουλάχιστον στην επίσημη ή τις επίσημες γλώσσες του κράτους μέλους, επί της εξωτερικής συσκευασίας των δοκιμαζόμενων φαρμάκων ή, ελλείψει αυτής, επί της στοιχειώδους συσκευασίας, δημοσιεύονται από την Επιτροπή στον Οδηγό Ορθής Πρακτικής για την παρασκευή των δοκιμαζόμενων φαρμάκων, ο οποίος εκδίδεται κατ' εφαρμογήν του άρθρου 19α της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ.

Επιπλέον, ο Οδηγός αυτός θεσπίζει κατάλληλες διατάξεις σχετικά με τη σήμανση δοκιμαστικών φαρμάκων για κλινικές δοκιμές που έχουν τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

— η προβλεπόμενη δοκιμή δεν απαιτεί ιδιαίτερη παραγωγή ή συσκευασία·

— η δοκιμή διεξάγεται με φάρμακα που διαθέτουν, στα κράτη μέλη που αφορά η μελέτη, έγκριση κυκλοφορίας κατά την έννοια της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ και τα οποία έχουν παραχθεί ή εισαχθεί σύμφωνα με τις διατάξεις της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ·

— οι ασθενείς που συμμετέχουν στη δοκιμή παρουσιάζουν τα ίδια χαρακτηριστικά με εκείνους που καλύπτονται από την ένδειξη της προαναφερθείσας έγκρισης.

Άρθρο 15

Επαλήθευση της τήρησης των ορθών κλινικών πρακτικών και της παρασκευής των δοκιμαζόμενων φαρμάκων

1. Προκειμένου να ελέγχεται η τήρηση των διατάξεων των σχετικών με την ορθή κλινική πρακτική και την ορθή πρακτική παρασκευής, τα κράτη μέλη ορίζουν επιθεωρητές, επιφορτισμένους με την επιθεώρηση των χώρων κλινικής δοκιμής, ειδικότερα δε: του ή των κέντρων όπου διεξάγεται η κλινική δοκιμή, των χώρων παρασκευής του δοκιμαζόμενου φαρμάκου, κάθε εργαστηρίου αναλύσεων που χρησιμοποιείται για την κλινική δοκιμή ή/και των χώρων του αναδόχου.

Οι επιθεωρήσεις διατάσσονται από την αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους, η οποία ενημερώνει σχετικά τον Οργανισμό, διενεργούνται δε εξ ονόματος της Κοινότητας και τα αποτελέσματά τους αναγνωρίζονται από όλα τα άλλα κράτη μέλη. Ο συντονισμός των επιθεωρήσεων γίνεται από τον Οργανισμό, στα πλαίσια των εκ του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 αρμοδιοτήτων του. Ένα κράτος μέλος δύναται να ζητήσει τη συνδρομή άλλου κράτους μέλους για αυτό το θέμα.

▼B

2. Μετά την επιθεώρηση, συντάσσεται έκθεση επιθεωρήσεως. Η έκθεση αυτή τίθεται στη διάθεση του αναδόχου, τηρουμένης της εμπιστευτικότητας των στοιχείων. Κατόπιν αιτιολογημένης αιτήσεως, η έκθεση μπορεί να τεθεί στη διάθεση των λοιπών κρατών μελών, της επιτροπής δεοντολογίας καθώς και του Οργανισμού.

3. Επιτροπή δύναται, κατόπιν αιτήσεως του Οργανισμού, στα πλαίσια των εκ του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 αρμοδιοτήτων του, ή ενός ενδιαφερόμενου κράτους μέλους, και κατόπιν διαβουλεύσεως με τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη, να ζητήσει νέα επιθεώρηση, εφόσον ο έλεγχος της συμμόρφωσης προς την παρούσα οδηγία καταδεικνύει την ύπαρξη διαφορών από το ένα κράτος μέλος στο άλλο.

4. Με την επιφύλαξη των συμφωνιών που τυχόν συνήψε η Κοινότητα με τρίτες χώρες, η Επιτροπή, κατόπιν αιτιολογημένης αιτήσεως ενός κράτους μέλους ή εξ ιδίας πρωτοβουλίας, ή ένα κράτος μέλος, μπορούν να προτείνουν επιθεώρηση του κέντρου διεξαγωγής της δοκιμής ή/και των εγκαταστάσεων του αναδόχου ή/και του παρασκευαστού που είναι εγκατεστημένοι σε τρίτη χώρα. Η επιθεώρηση διενεργείται από επιθεωρητές της Κοινότητας, καταλλήλων προσόντων.

5. Οι λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με την τεκμηρίωση της κλινικής δοκιμής, η οποία και αποτελεί το μόνιμο φάκελο της δοκιμής, τις μεθόδους αρχειοθέτησης, τα προσόντα των επιθεωρητών και τις διαδικασίες επιθεώρησης προς εξακρίβωση της συμμόρφωσης της εν λόγω κλινικής δοκιμής προς την παρούσα οδηγία, θεσπίζονται και αναθεωρούνται με τη διαδικασία που προβλέπεται στο άρθρο 21 παράγραφος 2.

Άρθρο 16

Κοινοποίηση ανεπιθύμητων συμβάντων

1. Ο ερευνητής κοινοποιεί αμέσως στον ανάδοχο κάθε σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν, εκτός από εκείνα που αναγράφονται στο πρωτόκολλο ή το ενημερωτικό φυλλάδιο του ερευνητού ως μη χρήζοντα αμέσου κοινοποιήσεως. Την άμεση κοινοποίηση ακολουθούν λεπτομερείς, γραπτές εκθέσεις. Τόσο μέσα στην κοινοποίηση αυτή, όσο και στις μεταγενέστερες εκθέσεις, η ταυτότητα των συμμετεχόντων προσδιορίζεται με κωδικό αριθμό.

2. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα ή/και τα μη φυσιολογικά αποτελέσματα αναλύσεων που χαρακτηρίζονται στο πρωτόκολλο ως καθοριστικά για την αξιολόγηση της ασφάλειας, κοινοποιούνται στον ανάδοχο, σύμφωνα με τις απαιτήσεις κοινοποίησης, και εντός των προθεσμιών που καθορίζονται στο πρωτόκολλο.

3. Σε περίπτωση κοινοποιηθέντος θανάτου ενός συμμετέχοντος, ο ερευνητής παρέχει στον ανάδοχο και την επιτροπή δεοντολογίας κάθε ζητηθείσα συμπληρωματική πληροφορία.

4. Ο ανάδοχος τηρεί λεπτομερή αρχεία όλων των ανεπιθύμητων συμβάντων που του γνωστοποιούνται από τον ή τους ερευνητές. Τα εν λόγω αρχεία παραδίδονται στα κράτη μέλη στων οποίων στο έδαφος διεξάγεται η κλινική δοκιμή, κατόπιν αιτήσεώς τους.

Άρθρο 17

Κοινοποίηση απροσδοκήτων σοβαρών παρενεργειών

1. α) Ο ανάδοχος βεβαιούται ότι όλες οι σημαντικές πληροφορίες για τις εικαζόμενες απροσδόκητες σοβαρές παρενέργειες, οι οποίες επέφεραν ή μπορούν να επιφέρουν το θάνατο, καταγράφονται, και κοινοποιούνται στις αρμόδιες αρχές όλων των ενδιαφερόμενων κρατών μελών, καθώς και στην επιτροπή δεοντολογίας, το ταχύτερο δυνατόν, οπωσδήποτε δε εντός 7 το πολύ ημερών από τη στιγμή που ο ανάδοχος ενημερώθηκε

▼B

σχετικώς, και ότι οι πληροφορίες σχετικά με τη συνέχεια ανακοινώνονται ακολούθως εντός νέας προθεσμίας 8 ημερών.

β) Όλες οι εικαζόμενες άλλες απροσδόκητες σοβαρές παρενέργειες κοινοποιούνται στις ενδιαφερόμενες αρμόδιες αρχές, καθώς και στην ενδιαφερόμενη επιτροπή δεοντολογίας το ταχύτερο δυνατόν, το αργότερο δε εντός 15 ημερών από τη στιγμή που ο ανάδοχος έλαβε γνώση αυτών για πρώτη φορά.

γ) Κάθε κράτος μέλος εξασφαλίζει ότι καταγράφονται όλες οι εικαζόμενες απροσδόκητες σοβαρές παρενέργειες ενός δοκιμαζόμενου φαρμάκου που του κοινοποιούνται.

δ) Ο ανάδοχος ενημερώνει επίσης τους άλλους ερευνητές.

2. Μία φορά κατ' έτος καθ' όλη τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής, ο ανάδοχος διαβιβάζει στα κράτη μέλη στην επικράτεια των οποίων διενεργείται η κλινική δοκιμή, και στην επιτροπή δεοντολογίας, κατάλογο όλων των εικαζόμενων σοβαρών παρενεργειών που παρουσιάστηκαν κατά το διάστημα αυτό, καθώς και έκθεση σχετικά με την ασφάλεια των συμμετεχόντων.

3. α) Κάθε κράτος μέλος μεριμνά ώστε κάθε εικαζόμενη απροσδόκητη σοβαρή παρενέργεια ενός δοκιμαζομένου φαρμάκου της οποίας έλαβε γνώση να καταχωρείται αμέσως σε ευρωπαϊκή τράπεζα δεδομένων στην οποία θα έχουν πρόσβαση, δυνάμει του άρθρου 11 παράγραφος 1, μόνον οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών, ο αρμόδιος Οργανισμός και η Επιτροπή.

β) Οι πληροφορίες που κοινοποιούνται από τον ανάδοχο τίθενται στη διάθεση των αρμόδιων αρχών των κρατών μελών από τον Οργανισμό.

Άρθρο 18

Οδηγίες περί εκθέσεων

Η Επιτροπή, διαβουλευόμενη με τον Οργανισμό, τα κράτη μέλη και τους ενδιαφερομένους, συντάσσει και δημοσιεύει λεπτομερείς οδηγίες για τη σύνταξη, την επαλήθευση και την υποβολή των εκθέσεων για τα ανεπιθύμητα συμβάντα ή τις ανεπιθύμητες παρενέργειες, καθώς και τις λεπτομέρειες αποκωδικοποίησης που αφορούν τις απροσδόκητες και ανεπιθύμητες σοβαρές παρενέργειες.

Άρθρο 19

Γενικές διατάξεις

Η παρούσα οδηγία δεν προδικάζει την αστική και ποινική ευθύνη του αναδόχου ή του ερευνητού. Προς τον σκοπό αυτόν, ο ανάδοχος ή ο νόμιμος εκπρόσωπός του πρέπει να έχει την έδρα του εντός της Κοινότητας.

Ο ανάδοχος παρέχει δωρεάν τα δοκιμαζόμενα φάρμακα και, ενδεχομένως, το μηχανισμό χορήγησής τους, εκτός εάν τα κράτη μέλη έχουν θεσπίσει ακριβείς όρους εφαρμοστέους σε εξαιρετικές περιπτώσεις.

Τα κράτη μέλη ενημερώνουν την Επιτροπή σχετικά με τους όρους που τυχόν έχουν θεσπίσει.

Άρθρο 20

Προσαρμογή στην επιστημονική-τεχνική πρόοδο

Οι αναγκαίες τροποποιήσεις για την προσαρμογή της παρούσας οδηγίας στην επιστημονική και τεχνολογική πρόοδο εκδίδονται με τη διαδικασία του άρθρου 21 παράγραφος 2.

▼B

Άρθρο 21

Επιτροπή

1. Η Επιτροπή επικουρείται από την μόνιμη επιτροπή φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση (στο εξής «επιτροπή»), η οποία συνεστήθη βάσει του άρθρου 2β της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ.

2. Σε περίπτωση παραπομπής στην παρούσα παράγραφο, εφαρμόζονται τα άρθρα 5 και 7 της απόφασης 1999/468/ΕΚ, τηρουμένων των διατάξεων του άρθρου 8 της ίδιας απόφασης.

Η περίοδος που προβλέπεται στο άρθρο 5 παράγραφος 6 της απόφασης 1999/468/ΕΚ ορίζεται σε τρεις μήνες.

3. Η επιτροπή θεσπίζει τον εσωτερικό κανονισμό της.

Άρθρο 22

Εφαρμογή

1. Τα κράτη μέλη θεσπίζουν και δημοσιεύουν, πριν από την 1η Μαΐου 2003, τις νομοθετικές, κανονιστικές και διοικητικές διατάξεις που απαιτούνται για να συμμορφωθούν προς την παρούσα οδηγία, ενημερώνουν δε αμέσως την Επιτροπή σχετικά.

Τα κράτη μέλη εφαρμόζουν τις διατάξεις αυτές το αργότερο από την 1η Μαΐου 2004.

Οι διατάξεις αυτές, όταν θεσπίζονται από τα κράτη μέλη, αναφέρονται στην παρούσα οδηγία ή συνοδεύονται από παρόμοια αναφορά κατά την επίσημη δημοσίευσή τους. Οι λεπτομερείς διατάξεις για την αναφορά αυτή καθορίζονται από τα κράτη μέλη.

2. Τα κράτη μέλη κοινοποιούν στην Επιτροπή το κείμενο των διατάξεων εσωτερικού δικαίου που θεσπίζουν στον τομέα που διέπεται από την παρούσα οδηγία.

Άρθρο 23

Έναρξη ισχύος

Η παρούσα οδηγία τίθεται σε ισχύ την ημέρα δημοσίευσής της στην *Επίσημη Εφημερίδα των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων*.

Άρθρο 24

Παραλήπτες

Η παρούσα οδηγία απευθύνεται στα κράτη μέλη.