Dan id-dokument ġie magħmul bil-ħsieb li jintuża bħala għodda ta' dokumentazzjoni u l-istituzzjonijiet ma jassumu l-ebda responsabbiltà għall-kontenut tiegħu

►**B** **ID-DIRETTIVA 2001/20/KE TAL-PARLAMENT EWROPEW U TAL-KUNSILL**

ta' l-4 ta' April 2001

dwar l-approssimazzjoni tal-liġijiet, regolamenti u disposizzjonijiet amministrattivi ta' l-Istati Membri li jirrelataw għall-implimentazzjoni ta' prattika korretta ta' klinika fit-twettiq ta' provi kliniċi fuq prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem

(OJ L 121, 1.5.2001, p. 34)

Emendata minn:

		Ġurnal Uffiċjali		
		Nru	Paġna	Data
►**M1**	Regolament (KE) Nru 1901/2006 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tat-12 ta' Diċembru 2006	L 378	1	27.12.2006

▼B

ID-DIRETTIVA 2001/20/KE TAL-PARLAMENT EWROPEW U TAL-KUNSILL

ta' l-4 ta' April 2001

dwar l-approssimazzjoni tal-liġijiet, regolamenti u disposizzjonijiet amministrattivi ta' l-Istati Membri li jirrelataw għall-implimentazzjoni ta' prattika korretta ta' klinika fit-twettiq ta' provi kliniċi fuq prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem

Il-PARLAMENT EWROPEW U L-KUNSILL TA' L-UNJONI EWROPEA,

Wara li kkunsidraw it-Trattat li jistabbilixxi l-Komunità Ewropea, u partikolarment l-Artikolu 95 tiegħu,

Wara li kkunsidraw il-proposta mill-Kummissjoni ([1]),

Wara li kkunsidraw l-opinjoni tal-Kunsill Ekonomiku u Soċjali ([2]),

Waqt li jaġixxu skond il-proċedura stabbilita fl-Artikolu 251 tat-Trattat ([3]),

Billi:

(1) Id-Direttiva tal-Kunsill 65/65/KEE tas-26 ta' Jannar 1965 dwar l-approssimazzjoni tad-disposizzjonijiet stipulati bil-liġi, regolament jew azzjoni amministrattiva dwar prodotti mediċinali ([4]) teħtieġ li applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni biex jitqiegħed fis-suq prodott mediċinali għandu jkun hemm magħhom inkartament li jkun fih id-dettalji u d-dokumenti li jirrelataw għar-riżultati tat-testijiet u l-provi kliniċi mwettqa fuq il-prodott. Id-Direttiva tal-Kunsill 75/318/KEE ta' l-20 ta' Mejju 1975 dwar l-approssimazzjoni tal-liġijiet ta' l-Istati Membri dwar l-*istandards* u protokolli analitiċi, farmako-tossikoloġiċi u kliniċi fir-rigward ta' l-ittestjar ta' prodotti mediċinali ([5]) tistipula regoli uniformi dwar il-kumpilazzjoni ta' inkartamenti, inkluża l-presentazzjoni tagħhom.

(2) Il-bażi aċċettata għat-twettiq ta' testijiet kliniċi fuq il-bnedmin hija msejsa fuq il-protezzjoni tad-drittijiet umani u d-dinjità tal-bniedem fir-rigward ta' l-applikazzjoni tal-bijoloġija u l-mediċina, kif per eżempju rifless fil-verżjoni tal-1996 tad-Dikjarazzjoni ta' Helsinki. Il-protezzjoni tas-suġġett tal-provi kliniċi hija mħarsa permezz ta' stima tar-riskju bbażata fuq ir-riżultati ta' esperimenti tossikoloġiċi qabel xi prova klinika, kontroll minn kumitati ta' l-etika u mill-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istati Membri, u regoli dwar il-protezzjoni ta' tagħrif personali.

(3) Persuni li m'humiex kapaċi li jagħtu l-kunsens legali għal provi kliniċi għandhom jingħataw protezzjoni speċjali. Hija r-responsabbiltà ta' l-Istati Membri li jistabbilixxu regoli dwar dan. Persuni bħal dawn ma jistgħux jiġu inklużi fi provi kliniċi jekk l-istess riżultati jkunu jistgħu jinkisbu bl-użu ta' persuni li jkunu kapaċi jagħtu l-kunsens tagħhom. Normalment dawn il-persuni

([1]) ĠU C 306, tat-8.10.1997, p. 9 u
ĠU C 161, tat-8.6.1999, p. 5.
([2]) ĠU C 95, tat-30.3.1998, p. 1.
([3]) Opinjoni tal-Parlament Ewropew tas-17 ta' Novembru 1998 (ĠU C 379, tas-7.12.1998, p. 27). Pożizzjoni Komuni tal-Kunsill ta' l-20 ta' Lulju 2000 (ĠU C 300, 20.10.2000, p. 32) u Deċiżjoni tal-Parlament Ewropew tat-12 ta' Diċembru 2000. Deċiżjoni tal-Kunsill tas-26 ta' Frar 2001.
([4]) ĠU C 22, tad-9.2.1965, p. 1/65. Direttiva kif l-aħħar emendata bid-Direttiva tal-Kunsill 93/39/KEE (ĠU L 214, ta' l-24.8.1993, p. 22).
([5]) ĠU L 147, tad-9.6.1975, p. 1. Direttiva kif l-aħħar emendata bid-Direttiva tal-Kummissjoni 1999/83/KE (ĠU L 243, tal-15.9.1999, p. 9).

▼B

għandhom jiġu inklużi fi provi kliniċi biss meta jkun hemm raġunijiet biex wieħed jistenna li l-amministrazzjoni tal-prodott mediċinali jkun ta' benefiċċju dirett għall-pazjent, u b'hekk ikun ta' importanza akbar mir-riskji. Madankollu, hemm il-ħtieġa ta' provi kliniċi li jinvolvu t-tfal biex tittejjeb il-kura disponibbli għalihom. It-tfal jirrappreżentaw popolazzjoni vulnerabbli b'differenzi ta' żvilupp, fiżjoloġiċi u psikoloġiċi minn dawk ta' l-adulti, li jagħmlu r-riċerka relatata ma' l-età u l-iżvilupp importanti għall-benefiċċju tagħhom. Prodotti mediċinali, inklużi vaċċini, għat-tfal jinħtieġ li jiġu ttestjati b'mod xjentifiku qabel ma l-użu tagħhom jinfirex. Dan jista' jinkiseb biss billi jiġi żgurat li prodotti mediċinali li x'aktarx jistgħu ikunu ta' valur kliniku sinifikanti għat-tfal jiġu studjati sew. Il-provi kliniċi meħtieġa għal dan il-għan għandhom jitwettqu taħt kondizzjonijiet li joffru l-aqwa protezzjoni possibbli għas-suġġetti. Huwa għalhekk meħtieġ li l-kriterji għall-protezzjoni tat-tfal fi provi kliniċi jiġu stabbiliti.

(4) Fil-każ ta' persuni oħra li m'humiex kapaċi li jagħtu l-kunsens tagħhom, bħal persuni b'dimenzja, pazjenti psikjatriċi, eċċ., l-inklużjoni tagħhom fi provi kliniċi f'każi bħal dawn għandha tkun fuq bażi wisq aktar ristretta. Prodotti mediċinali bi prova jistgħu jiġu amministrati lill-individwi kollha bħal dawn biss meta ikun hemm raġunijiet biex wieħed jassumi li l-benefiċċju dirett lill-pazjent ikun akbar mir-riskji. Barra minn hekk, f'dawn il-każi, il-kunsens bil-miktub tar-rappreżentant legali tal-pazjent, mogħti b'kooperazzjoni mat-tabib kuranti, huwa meħtieġ qabel il-parteċipazzjoni f'xi prova klinika bħal dik.

(5) L-idea tar-rappresentant legali tirreferi għall-liġi nazzjonali eżistenti u b'konsegwenza tista' tinkludi persuni naturali jew legali, awtorità u/jew korp previst fil-liġi nazzjonali.

(6) Biex tintlaħaq l-aqwa protezzjoni tas-saħħa, testijiet skaduti jew ripettittivi m'għandhomx jitwettqu, sew fil-Komunità jew f'pajjiżi terzi. L-armonizzazzjoni tal-ħtiġiet tekniċi għall-iżvilupp ta' prodotti mediċinali għandha għalhekk tinkiseb permezz ta' *fora* addatti, b'mod partikolari l-Konferenza Internazzjonali dwar l-Armonizzazzjoni.

(7) Għal prodotti mediċinali li jaqgħu fl-ambitu tal-Parti A ta' l-Anness mar-Regolament tal-Kunsill (KEE) Nru 2309/93 tat-22 ta' Lulju 1993 li jistabbilixxi l-proċeduri Komunitarji għall-awtorizzazzjoni u s-sorveljanza ta' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem u dak veterinarju u li jistabbilixxi Aġenzija Ewropea għall-Valutazzjoni tal-Prodotti Mediċinali ([1]), li jinkludu prodotti maħsuba għal terapija ta' ġene jew terapija ċellulari, valutazzjoni xjentifika minn qabel mill-Aġenzija Ewropea għall-Valutazzjoni ta' Prodotti Mediċinali (minn hawn 'l hinn imsejħa "l-Aġenzija"), megħjuna mill-Kumitat għal Prodotti ta' Proprjetà Mediċinali, hija mandatarja qabel ma' l-Kummissjoni tagħti l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. Matul din il-valutazzjoni, l-imsemmi Kumitat jista' jitlob dettalji sħaħ tar-riżultati tal-provi kliniċi li fuqhom tkun ibbażata l-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u, b'konsegwenza, dwar il-mod li bih kienu tmexxew dawn il-provi u l-istess Kumitat jista' jasal sal-punt li jeħtieġ li l-applikant għal dik l-awtorizzazzjoni iwettaq aktar provi kliniċi. Għalhekk għandha issir disposizzjoni li tkun tippermetti li l-Aġenzija jkollha t-tagħrif sħiħ dwar it-twettiq ta' xi prova klinika għal prodotti mediċinali bħal dawn.

(8) Opinjoni waħdanija għal kull Stat membru kkonċernat tnaqqas id-dewmien għall-bidu tal-prova mingħajr ma tipperikola l-benesseri tal-persuni li jieħdu sehem fil-prova jew teskludi l-possibiltà li tkun rifjutata f'siti speċifiċi.

([1]) ĠU L 214, ta' l-24.8.1993, p. 1. Regolament emendat bir-Regolament tal-Kummissjoni (KE) No 649/98 (ĠU L 88, ta' l-24.3.1998, p. 7).

▼B

(9) It-tagħrif dwar il-kontenut, bidu u tmiem ta' prova klinika għandu jkun disponibbli għall-Istati Membri fejn isseħħ il-prova u l-Istati Membri l-oħra kollha għandu jkollhom aċċess għall-istess tagħrif. *Database* Ewropea li tiġbor flimkien dan it-tagħrif għandha għal-hekk tiġi stabbilita, b'kunsiderazzjoni għar-regoli ta' kunfidenzjalità.

(10) Il-provi kliniċi huma operazzjoni kumplessa, li ġeneralment iddum sena waħda jew aktar, li normalment tinvolvi parteċipanti numeruż u diversi siti ta' prova, ta' spiss fi Stati Membri differenti. Il-prattiċi preżenti ta' l-Istati Membri ivarjaw b'mod konsiderevoli fir-regoli dwar il-bidu u t-twettiq tal-provi kliniċi u l-ħtiġiet għat-twettiq tagħhom ivarjaw ħafna. Dan għalhekk jirriżulta f'dewmien u komplikazzjonijiet li huma ta' ħsara għat-twettiq effettiv ta' dawn il-provi fil-Komunità. Huwa għalhekk meħtieġ li jiġu simplifikati u armonizzati d-disposizzjonijiet amministrattivi li jirregolaw dawn il-provi billi tiġi stabbilita proċedura ċara u trasparenti u jinħolqu kondizzjonijiet li jwasslu għal kordinazzjoni effettiva ta' dawn il-provi kliniċi fil-Komunità mill-awtoritajiet konċernati.

(11) Bħala regola, l-awtorizzazzjoni għandha tkun impliċita, *i.e* jekk kien hemm vot favur mill-Kumitat ta' l-Etika u l-awtorità kompetenti ma tkunx oġġezzjonat f'perjodu speċifiku, għandu jkun possibbli li jinbdew il-provi kliniċi. F'każijiet eċċezzjonali li joħolqu problemi partikolarment komplessi, l-awtorità espliċita bil-miktub għandha, madankollu, tkun meħtieġa.

(12) Il-prinċipji ta' prattika tajba ta' manifattura għandhom jiġu applikati għal prodotti mediċinali ta' investigazzjoni.

(13) Disposizzjonijiet speċjali għandhom jiġu stabbiliti għall-ittikkettjar ta' dawn il-prodotti.

(14) Provi kliniċi mhux kummerċjali li tmexxew minn riċerkaturi mingħajr il-parteċipazzjoni ta' l-industrija farmaċewtika jistgħu jkunu ta' benefiċċju kbir għall-pazjenti konċernati. Id-Direttiva għandha għalhekk tikkunsidra l-pożizzjoni speċjali ta' provi li l-ippjanar tagħhom ma jkunx jeħtieġ proċessi partikolari ta' manifattura jew ta' imballaġġ, jekk dawn il-provi jitwettqu bi prodotti mediċinali b'awtorizzazzjoni ta' tqegħid fis-suq fis-sens tad-Direttiva 65/65/KEE, manifatturati jew importati skond id-disposizzjonijiet tad-Direttivi 75/319/KEE u 91/356/KEE, u fuq pazjenti bl-istess karatteristiċi bħal dawk koperti bl-indikazzjoni speċifikata f'din l-awtorizzazzjoni ta' tqegħid fis-suq. L-ittikkettjar tal-prodotti mediċinali investigattivi maħsuba għall-provi ta' din ix-xorta għandu jkun suġġett għad-disposizzjonijiet simplifikati stabbiliti fil-linji ta' gwida tal-prattika tajba ta' manifattura dwar prodotti investigattivi u fid-Direttiva 91/356/KEE.

(15) Il-verifika tal-konformità ma' l-*istandards* ta' prattika tajba ta' klinika u l-ħtieġa li *data*, tagħrif u dokumenti jiġu suġġetti għal spezzjoni biex jiġi konfermat li jkunu ġew iġġenerati, reġistrati u rapportati kif imiss hija essenzjali sabiex tiġġustifika l-involviment ta' suġġetti umani fil-provi kliniċi.

(16) Il-persuna li tieħu sehem fi prova għandha tagħti l-kunsens tagħha għall-iskrutinju tat-tagħrif personali matul l-ispezzjoni minn awtoritajiet kompetenti u persuni debitament awtorizzati, basta dak it-tagħrif personali jitqies bħala strettament kunfidenzjali u ma jkunx disponibbli b'mod pubbliku.

(17) Din id-Direttiva għandha tapplika bla preġudizzju għad-Direttiva 95/46/KEE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill ta' l-24 ta' Ottubru 1995 dwar il-ħarsien ta' individwi fir-rigward ta' l-ipproċessar ta' tagħrif personali u l-moviment liberu ta' dak it-tagħrif ([1]).

([1]) ĠU L 281, tat-23.11.1995, p. 31.

▼B

(18) Huwa wkoll meħtieġ li ssir disposizzjoni għall-monitoraġġ ta' reazzjonijiet kuntrarji li jseħħu fi provi kliniċi bl-użu ta' proċeduri ta' sorveljanza tal-Komunità (farmakoviġilanza) biex jiġi żgurat il-waqfien immedjat ta' xi prova klinika li fiha jkun hemm livell mhux aċċettabbli ta' riskju.

(19) Il-miżuri meħtieġa għall-implimentazzjoni ta' din id-Direttiva għandhom jiġu adottati skond id-Deċiżjoni tal-Kunsill 1999/468/KE tat-28 ta' Ġunju 1999 li tistabbilixxi l-proċeduri għall-eżerċizzju tas-setgħat ta' implimentazzjoni mogħtija lill-Kummissjoni ([1]),

ADOTTAW DIN ID-DIRETTIVA:

Artikolu 1

Qasam ta' Applikazzjoni

1. Din id-Direttiva tistabbilixxi dispożizzjonijiet speċifiċi dwar it-tmexxija ta' provi kliniċi, inklużi provi f'ħafna ċentri, fuq suġġetti umani li jinvolvu prodotti mediċinali kif imfissra fl-Artikolu 1 tad-Direttiva 65/65/KEE, b'mod partikolari dwar l-implimentazzjoni ta' prattika tajba ta' klinika. Din id-Direttiva ma tapplikax għal provi mhux ta' intervent.

2. Prattika tajba ta' klinika hija sett ta' ħtiġiet ta' kwalità etika u xjentifika b' għarfien internazzjonali li għandhom jiġu osservati għad-disinjar, twettiq, reġistrar u rappurtaġġ ta' provi kliniċi li jinvolvu l-parteċipazzjoni ta' suġġetti umani. Konformità ma' din il-prattika tajba tagħti assigurazzjoni li d-drittijiet, is-sigurtà u l-benesseri tas-suġġetti taħt prova huma mħarsa, u li r-riżultati tal-provi kliniċi huma kredibbli.

3. Il-prinċipji ta' prattika tajba ta' klinika u linji ta' gwida dettaljati konformi ma' dawk il-prinċipji għandhom jiġu adottati u, fejn meħtieġ, riveduti, biex iqisu l-progress xjentifiku u tekniku skond il-proċedura msemmija fl-Artikolu 21(2).

Dawn il-linji ta' gwida dettaljati għandhom jiġu ppubblikati mill-Kummissjoni.

4. Il-provi kliniċi kollha, inklużi l-istudji ta' biodisponibilità u bioekwivalenza, għandhom jiġu ddisinjati, mwettqa u rrapportati skond il-prinċipji ta' prattika klinika tajba.

Artikolu 2

Definizzjonijiet

Għall-għanijiet ta' din id-Direttiva, it-tifsiriet li ġejjin għandhom japplikaw:

(a) "prova klinika": kull investigazzjoni f'suġġetti umani maħsuba biex tiskopri jew tivverifika l-effetti kliniċi, farmakoloġiċi u/jew farmakodinamiċi oħra ta' prodott(i) mediċinali wieħed jew aktar ta' investigazzjoni u/jew tidentifika kull reazzjoni kuntrarja għal xi prodott(i) mediċinali wieħed jew aktar ta' investigazzjoni u/jew tistudja l-assorbiment, tqassim, metaboliżmu u eliminazzjoni ta' prodott(i) mediċinali wieħed jew aktar ta' investigazzjoni bil-għan li tiġi żgurata s-sigurtà u/jew l-effikaċja tiegħu(tagħhom);

Dan jinkludi provi kliniċi mwettqa jew f'sit wieħed jew f'diversi siti, sew fi Stat Membru wieħed jew f'aktar;

(b) "prova klinika f'ħafna ċentri": prova klinika li tmexxiet skond protokoll wieħed iżda f'aktar minn sit wieħed, u għalhekk minn aktar minn investigatur wieħed, li fih is-siti ta' prova jistgħu jinsabu fi

([1]) ĠU L 184, tas-17.7.1999, p. 23.

▼B

Stat membru wieħed, f'numru ta' Stati Membri u/jew fi Stati Membri u pajjiżi terzi;

(ċ) "prova mhux ta' intervent": studju fejn il-prodott/i mediċinali huwa/huma preskritti bil-mod normali skond it-termini ta' l-awtorizzazzjoni tat-tqegħid fis-suq. In-nomina ta' pazjent għal strateġija partikolari ta' terapija ma tiġix deċiża bil-quddiem minn protokoll ta' prova iżda taqa' fi ħdan il-prattika kurrenti u l-preskrizzjoni tal-mediċina hija separata b'mod ċar mid-deċiżjoni biex il-pazjent jiġi nkluż fl-istudju. Ebda dijanjosi addizzjonali jew proċeduri ta' monitoraġġ m'għandhom jiġu applikati lill-pazjenti u metodi epidemjoloġiċi għandhom jintużaw għall-analiżi tat-tagħrif miġbur;

(d) "prodott mediċinali ta' investigazzjoni": forma farmaċewtika ta' sustanza attiva jew *placebo* li jkun qed jiġi ttestjat jew użat bħala referenza fil-prova klinika, inklużi prodotti li ġa jkollhom l-awtorizzazzjoni tat-tqegħid fis-suq iżda wżati jew miġbura (formulati jew imballati) b'mod differenti mill-forma awtorizzata, jew meta wżati għal indikazzjoni mhux awtorizzata, jew meta wżati biex jinkiseb aktar tagħrif dwar il-forma awtorizzata;

(e) "*sponsor*": individwu, kumpannija, istituzzjoni jew organizzazzjoni li tieħu responsabbiltà għal bidu, l-immaniġġjar u/jew l-iffinanzjar ta' prova klinika;

(f) "investigatur": tabib jew persuna li tħaddem professjoni approvata fl-Istat Membru għal investigazzjonijiet minħabba l-isfond xjentifiku u l-esperjenza fil-kura ta' pazjenti li teħtieġ. L-investigatur huwa responsabbli għat-tmexxija tal-prova klinika f'sit ta' prova. Jekk prova titmexxa minn team ta' individwi f'sit ta' prova, l-investigatur huwa l-mexxej responsabbli għat-tim u jista' jissejjaħ l-investigatur prinċipali;

(g) "*brochure* ta' l-investigatur": kumpilazzjoni tat-tagħrif kliniku u non-kliniku dwar prodott jew prodotti mediċinali ta' investigazzjoni li huma relevanti għall-istudju tal-prodott jew prodotti f'suġġetti umani;

(h) "protokoll": dokument li jfisser l-għan/ijiet, disinn, metodoloġija, konsiderazzjonijiet statistiċi u organizzazzjoni ta' prova. L-espressjoni protokoll tirreferi għall-protokoll, verżjonijiet suċċessivi tal-protokoll u emendi protokollari;

(i) "suġġett": individwu li jieħu sehem fi prova klinika jew bħala dak li jirċievi l-prodott mediċinali ta' investigazzjoni jew ta' xi kontroll;

(j) "kunsens infurmat": deċiżjoni, li għandha tkun bil-miktub, datata u iffirmata, biex jittieħed sehem fi prova klinika, meħuda liberament wara li jingħata debitament it-tagħrif dwar in-natura, sinifikat, implikazzjonijiet u riskji tagħha, u dokumentata kif imiss, minn kull persuna li kapaċi tagħti l-kunsens jew, fejn il-persuna ma tkunx kapaċi li tagħti l-kunsens, mir-rappreżentant legali tiegħu jew tagħha; jekk il-persuna konċernata ma tkunx taf tikteb, kunsens bil-fomm fil-presenza ta' għallinqas xhud wieħed jista' jingħata f'każijiet eċċezzjonali, kif previst fil-leġislazzjoni nazzjonali.

(k) "kumitat ta' l-etika": korp indipendenti fi Stat Membru, magħmul minn professjonisti fil-kura tas-saħħa u membri mhux mediċi, li r-responsabbiltà tagħhom hija li jħarsu d-drittijiet, is-sigurtà u l-benesseri ta' suġġetti umani involuti fi prova u li jipprovdu assigurazzjoni pubblika għal dak il-ħarsien, billi, fost ħwejjeġ oħra, jesprimu opinjoni dwar il-protokoll ta' prova, l-idoneità ta' l-investigaturi u l-adegwatezza tal-faċilitajiet, u dwar il-metodi u dokumenti li għandhom jintużaw biex suġġetti taħt prova ikunu informati u biex jinkiseb il-kunsens informat tagħhom;

(l) "spezzjoni": l-att minn awtorità kompetenti tat-tmexxija ta' reviżjoni uffiċjali tad-dokumenti, faċilitajiet, reġistrazjonijiet, arranġamenti dwar assigurazzjoni ta' kwalità, u kull riżors ieħor meqjus mill-awtorità kompetenti li jkun relatat mal-prova klinika u li jista' jiġi

▼B

lokat fis-sit tal-prova, fil-faċilitajiet ta' l-*isponsor* u/jew ta' l-organizzazzjoni ta' riċerka b'kuntratt, jew fi stabbilimenti oħra li l-awtorità kompetenti tqis xieraq li tispezzjona;

(m) "grajja kuntrarja": kull ġrajja medika mhux mistennija f'pazjent jew suġġett ta' prova klinika li jiġi amministrat lilu prodott mediċinali u li mhux neċessarjament ikollha relazzjoni kawżali ma' din il-kura;

(n) "reazzjoni kuntrarja": kull reazzjoni mhux mistennija jew mhux intenzjonata għall-prodott mediċinali ta' investigazzjoni relatat ma' xi doża amministrata;

(o) "ġrajja kuntrarja serja jew reazzjoni kuntrarja serja": kull ġrajja medika jew effett mhux mistenni li fi kwalunkwe doża twassal għall-mewt, tkun ta' theddida għall-ħajja, teħtieġ dħul fi sptar jew ittawwal iż-żmien ta' dewmien fi sptar, tirriżulta f'diżabilità jew inkapaċità persistenti jew sinifikanti, jew tkun anomalija konġenitali jew difett mit-twelid;

(p) "reazzjoni kuntrarja mhux mistennija": reazzjoni kuntrarja, li n-natura jew severità tagħha ma tkunx konsistenti mat-tagħrif applikabbli għall-prodott (p.e. il-*brochure* ta' investigatur għal prodott ta' investigazzjoni mhux awtorizzat jew sommarju ta' karatteristiċi ta' prodott għal prodott awtorizzat).

Artikolu 3

Protezzjoni ta' suġġetti ta' prova klinika

1. Din id-Direttiva għandha tapplika mingħajr preġudizzju għad-dispożizzjonijiet nazzjonali dwar il-protezzjoni ta' suġġetti ta' prova klinika jekk ikunu aktar komprensivi mid-dispożizzjonijiet ta' din id-Direttiva u konsistenti mal-proċeduri u limiti ta' żmien speċifikati fiha. L-Istati Membri għandhom, sakemm ma jkunux ġa għamlu dan, jadottaw regoli dettaljati biex jipproteġu mill-abbuż individwi li m'humiex kapaċi jagħtu l-kunsens infurmat tagħhom.

2. Prova klinika tista' titwettaq biss jekk, b'mod partikolari:

(a) ir-riskji prevedibbli jew inkonvenjenti jkunu twieżnu kontra l-benefiċċju mistenni għas-suġġett individwali ta' prova u pazjenti oħra attwali u futuri. Prova klinika tista' tinbeda biss jekk il-Kumitat ta' l-Etika u/jew l-awtorità kompetenti jaslu għall-konklużjoni li l-benefiċċji terapewtiċi u tas-saħħa pubblika mistennija jiġġustifikaw ir-riskji u jistgħu jitkomplew biss jekk il-konformità ma' din il-ħtieġa tkun monitorjata permanentement;

(b) is-suġġett ta' prova jew, fejn il-persuna ma tkunx tista' tagħti l-kunsens infurmat, ir-rappreżentant legali tagħha kellu l-opportunità f'intervista minn qabel ma' l-investigatur jew membru tat-team ta' investigazzjoni, li jifhem l-għanijiet, ir-riskji u l-inkonvenjenti tal-prova, u l-kondizzjonijiet li taħthom għandha titmexxa u jkun ġie avżat ukoll bid-dritt tiegħu li jirtira mill-prova f'kull żmien;

(ċ) id-drittijiet tas-suġġett għall-integrità fiżika u mentali, għall-privatezza u għall-protezzjoni tat-tagħrif dwaru skond id-Direttiva 95/46/KE huma mħarsa;

(d) is-suġġett taħt prova jew, fejn il-persuna ma tkunx tista' tagħti l-kunsens infurmat, ir-rappreżentant legali tagħha ikun ta l-kunsens tiegħu bil-miktub wara li jkun ġie infurmat bin-natura, sinifikat, implikazzjonijiet u riskji tal-prova klinika; jekk l-individwu ma jkunx jaf jikteb, il-kunsens bil-fomm fil-presenza għallinqas ta' xhud wieħed jista' jingħata f'każijiet eċċezzjonali, kif previst fil-leġislazzjoni nazzjonali;

(e) is-suġġett jista' mingħajr ma jiġrilu ebda dannu jirtira mill-prova klinika f'kull żmien billi jirrevoka l-kunsens infurmat tiegħu;

▼B

(f) ikun sar provvediment għal assigurazzjoni u indemnità biex tkopri r-responsabbiltà ta' l-investigatur u l-*isponsor*.

3. Il-kura medika mogħtija lil, u d-deċiżjonijiet mediċi magħmula għan-nom ta', suġġetti għandha tkun ir-reponsabbiltà ta' tabib kwalifikat kif imiss jew, fejn xieraq, ta' dentist kwalifikat.

4. Is-suġġett għandu jingħata punt ta' kuntatt minn fejn ikun jista' jikseb aktar tagħrif.

Artikolu 4

Provi kliniċi fuq minuri

B'żieda ma' kull restrizzjoni oħra relevanti, prova klinika fuq minuri għandha titwettaq biss jekk:

(a) il-kunsens infurmat tal-ġenituri jew rappreżentant legali jkun ġie miksub; il-kunsens għandu jkun jirrappreżenta x-xewqa preżunta tal-minuri u jista' jkun revokat f'kull żmien mingħajr detriment għall-minuri;

(b) il-minuri jkun irċieva tagħrif skond il-kapaċità tiegħu li jifhem, minn persunal b'esperjenza ta' minuri, dwar il-prova, ir-riskji u l-benefiċċji;

(ċ) ix-xewqa espliċita ta' minuri li jkun kapaċi jifforma opinjoni u jistma dan it-tagħrif li jirrifjuta li jieħu sehem jew li jiġi rtirat mill-prova klinika f'kull żmien tkun ikkunsidrata mill-investigatur jew fejn japplika mill-investigatur prinċipali;

(d) ebda inċentiv jew motiv finanzjarju ma jingħata ħlief kumpens;

(e) xi benefiċċju dirett għall-grupp ta' pazjenti huwa miksub minn prova klinika u biss fejn dik ir-riċerka tkun essenzjali biex tivvalida tagħrif miksub minn provi kliniċi fuq persuni li għandhom il-kapaċità li jagħtu l-kunsens infurmat jew minn metodi oħra ta' riċerka; barra minn hekk, dik ir-riċerka għandha jew tkun tirrelata direttament ma' kondizzjoni klinika li minnha jkun isofri l-minuri konċernat jew tkun ta' dik in-natura li tkun tista' titwettaq biss fuq minuri;

(f) il-linji ta' gwida xjentifiċi korrispondenti ta' l-Aġenzija jkunu tħarsu;

(g) provi kliniċi jkunu ġew disinjati biex jitnaqqas l-uġigħ, l-iskumdità, il-biża' jew kull riskju ieħor prevedibbli li għandu x'jaqsam mal-marda u l-istadju ta' żvilupp; kemm l-għatba tar-riskju u l-grad ta' tbatija għandhom jiġu speċjalment definiti u monitorjati kontinwament;

(h) il-Kumitat ta' l-Etika, b'kompetenza fil-pedjatrija jew wara li jkun ħa l-parir dwar problemi kliniċi, etiċi u psikosoċjali fil-qasam tal-pedjatrija, ikun ikkonferma l-protokoll; u

(i) l-interessi tal-pazjenti dejjem jirbħu fuq dawk tax-xjenza u tas-soċjetà.

Artikolu 5

Provi kliniċi fuq adulti inkapaċitati li mhumiex kapaċi jagħtu kunsens legali infurmat

Fil-każ ta' persuni oħra li mhumiex kapaċi jagħtu kunsens legali infurmat, il-ħtiġiet kollha relevanti elenkati għall-persuni kapaċi li jagħtu dak il-kunsens għandhom japplikaw. B'żieda ma' dawn il-ħtiġijiet, il-parteċipazzjoni fi provi kliniċi ta' adulti nkapaċitati li ma jkunux taw jew ma jkunux irrifjutaw kunsens infurmat qabel ma ġiet fuqhom l-inkapaċità tagħhom, għandha tkun permessa biss jekk:

▼B

(a) il-kunsens infurmat tar-rappreżentant legali jkun inkiseb; il-kunsens għandu jkun jirrifletti r-rieda preżunta tas-suġġett u jista' jiġi revokat f'kull żmien mingħajr dannu għas-suġġett;

(b) il-persuna li ma tkunx kapaċi li tagħti kunsens legali nfurmat tkun irċeviet tagħrif skond il-kapaċità tagħha li tifhem fir-rigward tal-prova, ir-riskji u l-benefiċċji;

(ċ) ix-xewqa espliċita tas-suġġett li jkun kapaċi li jifforma opinjoni u jistma dan it-tagħrif li jirrifjuta li jieħu sehem fi jew li jiġi rtirat mill-prova klinika f'kull waqt jitqies mill-investigatur jew fejn japplika mill-investigatur prinċipali;

(d) ebda inċentiv jew motiv finanzjarju m'għandu jingħata ħlief kumpens;

(e) riċerka bħal din hija essenzjali biex jiġi konvalidat it-tagħrif miksub fi provi kliniċi fuq persuni li kapaċi jagħtu kunsens infurmat jew b'metodi oħra ta' riċerka u tirrelata direttament ma' kondizzjoni klinika li thedded il-ħajja jew li tindebbolixxi u li minnha l-pazjent inkapaċitat konċernat ikun isofri;

(f) provi kliniċi jkunu ġew disinjati biex ikun minimizzat l-uġigħ, l-iskumditá, il-biża' u kull riskju ieħor prevedibbli b'relazzjoni mal-marda u l-istadju ta' żvilupp; kemm l-għatba tar-riskju u kemm il-grad ta' tbatija għandhom ikunu speċjalment definiti u mmonitorjati kontinwament;

(g) il-Kumitat ta' l-Etika, b'kompetenza fil-marda relevanti u l-popolazzjoni ta' pazjenti kkonċernati jew wara li jieħu parir fi kwistjonijiet kliniċi, etiċi u psikosoċjali fil-qasam tal-marda relevanti u l-popolazzjoni ta' pazjenti kkonċernati, ikun ikkonferma l-protokoll;

(h) l-interessi tal-pazjent dejjem jirbħu fuq dawk tax-xjenza u tas-soċjetà; u

(i) ikun hemm raġunijiet biex wieħed jistenna li l-amministrazzjoni tal-prodott mediċinali li għandu jiġi ttestjat joħloq benefiċċju għall-pazjent li jkun jeċċedi r-riskji jew li ma joħloq assolutament ebda riskji.

Artikolu 6

Kumitat ta' l-Etika

1. Għall-għanijiet ta' l-implimentazzjoni tal-provi kliniċi, l-Istati Membri għandhom jieħdu l-miżuri kollha meħtieġa għall-istabbiliment u l-funzjonament tal-Kumitati ta' l-Etika.

2. Il-Kumitat ta' l-Etika għandu jagħti l-opinjoni tiegħu, qabel ma tinbeda prova klinika, fuq kull kwistjoni mitluba lilu.

3. Fit-tħejjija ta' l-opinjoni tiegħu, il-Kumitat ta' l-Etika għandu jikkunsidra, b'mod partikolari:

(a) ir-relevanza tal-prova klinika u l-pjan tal-prova;

(b) jekk il-valutazzjoni tal-benefiċċji mistennija u r-riskji kif meħtieġa skond l-Artikolu 3(2)(a) tkunx sodisfaċenti u jekk il-konklużjonijiet ikunux ġustifikati;

(ċ) il-Protokoll;

(d) l-idoneità ta' l-investigatur u tal-persunal li jgħinuh;

(e) il-*brochure* ta' l-investigatur;

(f) il-kwalità tal-faċilitajiet;

(g) l-adegwatezza u l-kompletezza tat-tagħrif bil-miktub li għandu jingħata u l-proċedura li għandha tiġi segwita għall-għan tal-kisba ta' kunsens infurmat u l-ġustifikazzjoni għal riċerka fuq persuni li

▼B

mhux kapaċi jagħtu kunsens infurmat fir-rigward tar-restrizzjonijiet speċifiċi stipulati fl-Artikolu 3;

(h) disposizzjoni għall-indemnità jew kumpens fil-każ ta' korriment jew mewt attribwibbli għall-prova klinika;

(i) kull assigurazzjoni jew indemnità biex tkopri r-responsabbiltà ta' l-investigatur u l-*isponsor*.

(j) l-ammonti u, fejn approprjat, l-arranġamenti dwar il-premjazzjoni jew kumpens lill-investigaturi u s-suġġetti ta' prova u l-aspetti relevanti ta' kull ftehim bejn l-*isponsor* u s-sit;

(k) l-arranġamenti għar-reklutaġġ tas-suġġetti.

4. Minkejja d-disposizzjonijiet ta' dan l-Artikolu, Stat Membru jista' jiddeċiedi li l-awtorità kompetenti li jkun innomina għall-għan ta' l-Artikolu 9 għandha tkun responsabbli għall-konsiderazzjoni ta', u l-għoti ta' opinjoni dwar, il-kwistjonijiet imsemmijin fil-paragrafu 3(h), (i) u (j) ta' dan l-Artikolu.

Meta Stat Membru jagħmel użu minn din id-disposizzjoni, għandu jinnotifika lill-Kummissjoni, lill-Istati Membri l-oħra u lill-Aġenzija.

5. Il-Kumitat ta' l-Etika għandu jkollu massimu ta' 60 jum mid-data li fiha jirċievi applikazzjoni valida biex jagħti l-opinjoni raġunata tiegħu lill-applikant u lill-awtorità kompetenti fl-Istat Membru konċernat.

6. Fil-perjodu ta' l-eżami ta' l-applikazzjoni għal xi opinjoni, il-Kumitat ta' l-Etika jista' jibgħat talba waħda għal tagħrif supplimentari għal dak ġa provdut mill-applikant. Il-perjodu stabbilit fil-paragrafu 5 għandu jiġi sospiż sakemm jiġi riċevut it-tagħrif supplimentari.

7. Ebda estensjoni tal-perjodu ta' 60 jum imsemmi fil-paragrafu 5 m'għandha tkun permessa ħlief fil-każ ta' provi li jinvolvu prodotti mediċinali għat-terapija tal-ġene jew terapija ta' ċelluli somatiċi jew prodotti mediċinali li jkun fihom organiżmi ġenetikament modifikati. F'dan il-każ, estensjoni sa massimu ta' tletin jum għandha tkun permessa. Għal dawn il-prodotti, dan il-perjodu ta' 90 jum jista' jittawwal b'90 jum ieħor fil-każ ta' konsultazzjoni ta' xi grupp jew kumitat skond ir-regolamenti u l-proċeduri ta' l-Istati Membri konċernati. Fil-każ ta' terapija ta' ċelluli xenoġeniċi, m'għandu jkun hemm ebda limitu ta' żmien għall-perjodu ta' awtorizzazzjoni.

Artikolu 7

Opinjoni waħdanija

Għall-provi kliniċi f'ħafna ċentri limitati għat-territorju ta' Stat Membru wieħed, l-Istati Membri għandhom jistabbilixxu proċedura li tipprovdi, minkejja n-numru ta' Kumitati ta' Etika, għall-addozzjoni ta' opinjoni waħdanija għal dak l-Istat Membru.

Fil-każ ta' provi kliniċi f'ħafna ċentri mwettqa f'daqqa f'aktar minn Stat Membru wieħed, opinjoni waħdanija għandha tingħata għal kull Stat Membru konċernat mill-prova klinika.

Artikolu 8

Gwida dettaljata

Il-Kummissjoni, b'konsultazzjoni ma' l-Istati Membri u partijiet interessati, għandha tħejji u tippublika gwida dettaljata dwar il-format ta' l-applikazzjoni u d-dokumentazzjoni li għandha tintbagħat ma' l-applikazzjoni għall-opinjoni ta' kumitat ta' etika, b'mod partikolari fir-rigward tat-tagħrif li għandu jingħata lis-suġġetti, u dwar protezzjoni xierqa għall-ħarsien ta' tagħrif personali.

▼B

Artikolu 9

Bidu ta' prova klinika

1. L-Istati Membri għandhom jieħdu l-miżuri kollha meħtieġa biex jiżguraw li l-proċedura deskritta f'dan l-Artikolu tiġi mħarsa meta tinbeda prova klinika.

L-*isponsor* ma jistax jibda prova klinika qabel ma l-Kumitat ta' l-Etika jkun ħareġ opinjoni favorevoli u basta li l-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru konċernat ma tkunx avżat lil-*isponsor* b'xi raġunijiet dwar in-nuqqas ta' aċċettazzjoni. Il-proċeduri biex jintlaħqu dawn id-deċiżjonijiet jistgħu jitmexxew flimkien jew le, skond l-*isponsor*.

2. Qabel ma tinbeda xi prova klinika, l-*isponsor* għandu jkun meħtieġ li jibgħat talba valida għall-awtorizzazzjoni lill-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru li fih l-*isponsor* jippjana li jmexxi l-prova klinika.

3. Jekk l-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru tinnotifika lill-*isponsor* b'xi raġunijiet għan-nuqqas ta' aċċettazzjoni, l-*isponsor* jista', għal darba waħda biss, jemenda l-kontenut tat-talba msemmija fil-paragrafu 2 biex tingħata l-konsiderazzjoni dovuta lir-raġunijiet mogħtija. Jekk l-*isponsor* jonqos milli hekk jemenda t-talba, it-talba għandha titqies bħala rifjutata u l-prova klinika m'għandhiex tinbeda.

4. Konsiderazzjoni ta' talba valida għall-awtorizzazzjoni mill-awtorità kompetenti kif preskritt fil-paragrafu 2 għandha ssir kemm jista' jkun malajr u m'għandhiex teċċedi s-60 jum. l-Istati Membri jistgħu jippreskrivu perjodu iqsar minn 60 jum fil-qasam tagħhom ta' responsabbiltà jekk dan ikun skond il-prattika kurrenti. L-awtorità kompetenti tista' madankollu tinnotifika lill-*isponsor* qabel it-tmiem ta' dan il-perjodu li m'għandha ebda raġuni għan-nuqqas ta' aċċettazzjoni.

Ebda estensjoni oħra għall-perjodu msemmi fl-ewwel subparagrafu m'għandha tkun permessa ħlief fil-każ ta' provi li jinvolvu l-prodotti mediċinali elenkati fil-paragrafu 6, li għalihom estensjoni b'massimu ta' 30 jum għandha tkun permessa. Għal dawn il-prodotti, dan il-perjodu ta' 90 jum jista' jittawwal b'90 jum ieħor fil-każ ta' konsultazzjoni ta' xi grupp jew kumitat skond ir-regolamenti u l-proċeduri ta' l-Istati Membri kkonċernati. Fil-każ ta' terapija ta' ċelluli xenoġeniċi, m'għandu jkun hemm ebda limitu ta' żmien għall-perjodu ta' awtorizzazzjoni.

5. Mingħajr preġudizzju għall-paragrafu 6, tista' tintalab awtorizzazzjoni bil-miktub qabel ma jinbdew provi kliniċi għal dawk il-provi fuq prodotti mediċinali li ma jkollhomx awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq skond it-tifsira tad-Direttiva 65/65/KEE u li huma msemmijin fil-Parti A ta' l-Anness mar-Regolamenti (KEE) Nru 2309/93, u prodotti oħra mediċinali b'karatteristiċi speċjali, bħal prodotti mediċinali li l-ingredjent attiv jew l-ingredjenti attivi tagħhom hu jew huma prodott bijoloġiku jew prodotti bijoloġiċi ta' oriġini umana jew mill-bhejjem, jew li jkun fihom komponenti bijoloġiċi ta' oriġini umana jew mill-bhejjem, jew li l-manifattura tagħhom tinħtieġ dawk il-komponenti.

6. Għandha tinħtieġ awtorizzazzjoni bil-miktub qabel ma jinbdew provi kliniċi li jinvolvu prodotti mediċinali għat-terapija tal-ġene, terapija ta' ċelluli somatiċi inkluża terapija ta' ċelluli xenoġeniċi u l-prodotti mediċinali kollha li jkun fihom organiżmi ġenetikament modifikati. Ebda provi ta' terapija tal-ġene m'għandhom jitwettqu li jirriżultaw f'tibdil ta' l-identità ġenetika tas-suġġett.

▼B

7. Din l-awtorizzazzjoni għandha tinħareġ mingħajr preġudizzju għall-applikazzjoni tad-Direttivi tal-Kunsill 90/219/KEE tat-23 ta' April 1990 dwar l-użu kkontenut ta' mikro-organiżmi ġenetikament modifikati ([1]) u 90/220/KEE tat-23 ta' April 1990 dwar tluq deliberat fl-ambjent ta' organiżmi ġenetikament modifikati ([2]).

8. B'konsultazzjoni ma' l-Istati Membri, il-Kummissjoni għandha tħejji u tippubblika gwida dettaljata dwar:

(a) il-format u l-kontenut tat-talba msemmija fil-paragrafu 2 kif ukoll id-dokumentazzjoni li għandha tinbagħat biex issostni dik it-talba, dwar il-kwalità u manifattura tal-prodott mediċinali investigattiv, kull testijiet tossikoloġiċi u farmakoloġiċi, il-protokoll u t-tagħrif kliniku dwar il-prodott mediċinali investigattiv inkluż il-*brochure* ta' l-investigatur;

(b) il-presentazzjoni u l-kontenut ta' l-emenda proposta msemmija fil-punt (a) ta' l-Artikolu 10 dwar emendi sostanzjali magħmula fil-protokoll;

(ċ) id-dikjarazzjoni fit-tmiem tal-prova klinika.

Artikolu 10

Tmexxija ta' prova klinika

Emendi jistgħu jsiru għat-tmexxija ta' prova klinika skond il-proċeduri deskritti iżjed 'il quddiem:

(a) wara li tinbeda l-prova klinika, l-*isponsor* jista' jagħmel emendi fil-protokoll. Jekk dawn l-emendi jkunu sostanzjali u x'aktarx li jista' jkollhom impatt fuq is-sigurtà tas-suġġetti taħt prova jew li jbiddlu l-interpretazzjoni tad-dokumenti xjentifiċi li jsostnu t-tmexxija tal-prova, jew jekk ikunu sinifikanti b'xi mod ieħor, l-*isponsor* għandu jinnotifika lill-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istat Membru jew Stati Membri kkonċernati bir-raġunijiet ta', u l-kontenut ta', dawn l-emendi u għandu jinforma lill-kumitat jew kumitati ta' l-etika kkonċernati skond l-Artikoli 6 u 9.

Fuq il-bażi tad-dettalji msemmijin fl-Artikolu 6(3) u skond l-Artikolu 7, il-Kumitat ta' l-Etika għandu jagħti opinjoni fi żmien massimu ta' 35 jum mid-data li fiha jirċievi l-emenda proposta fil-forma tajba u debita. Jekk din l-opinjoni ma tkunx favorevoli, l-*isponsor* m'għandux jimplimenta l-emenda għall-protokoll.

Jekk l-opinjoni tal-Kumitat ta' l-Etika tkun favorevoli u l-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istati Membri ma jkunu qajmu ebda raġuni għan-nuqqas ta' aċċettazzjoni ta' l-emendi sostanzjali msemmija hawn fuq, l-*isponsor* għandu jipproċedi biex imexxi l-prova klinika li ssegwi l-protokoll kif emendat. Jekk dan ma jkunx il-każ, l-*isponsor* għandu jew jagħti konsiderazzjoni għar-raġunijiet għan-nuqqas ta' aċċettazzjoni u hekk jadatta l-emenda proposta għall-protokoll jew jirtira l-emenda proposta;

(b) bla ħsara għall-punt (a), fid-dawl taċ-ċirkostanzi, partikolarment l-okkorrenza ta' xi ġrajja ġdida li għandha x'taqsam mat-tmexxija tal-prova jew ma' l-iżvilupp tal-prodott mediċinali investigattiv meta dik is-sitwazzjoni l-ġdida x'aktarx li jkollha effett fuq is-sigurtà tas-suġġetti, l-*isponsor* u l-investigatur għandhom jieħdu l-miżuri urġenti xierqa ta' sigurtà biex iħarsu lis-suġġetti minn xi perikolu immedjat. L-*isponsor* għandu minnufih jinforma lill-awtoritajiet kompetenti b'dawk il-ġrajjiet ġodda u l-miżuri meħuda u għandu jiżgura li l-Kumitat ta' l-Etika jiġi notifikat fl-istess waqt;

([1]) ĠU L 117, tat-8.5.1990, p. 1. Direttiva kif l-aħħar emendata mid-Direttiva 98/81/KE (ĠU L 330, tal-5.12.1998, p. 13).

([2]) ĠU L 117, tat-8.5.1990, p. 15. Direttiva kif l-aħħar emendata bid-Direttiva tal-Kummissjoni 97/35/KE (ĠU L 169, tas-27.6.1997, p. 72).

▼B

(ċ) fi żmien 90 jum mit-tmiem ta' prova klinika l-*isponsor* għandu jinnotifika lill-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istat Membru jew lill-Istati Membri kkonċernati u lill-Kumitat ta' l-Etika li l-prova klinika tkun intemmet. Jekk il-prova jkollha tiġi mitmuma kmieni, dan il-perjodu għandu jitnaqqas għal 15-il jum u r-raġunijiet imfissra b'mod ċar.

Artikolu 11

Bdil ta' tagħrif

1. L-Istati Membri li fit-territorju tagħhom isseħħ il-prova klinika għandhom idaħħlu f'*database* Ewropea, aċċessibbli biss għall-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istati Membri, l-Aġenzija u l-Kummissjoni:

(a) siltiet mit-talba għall-awtorizzazzjoni msemmija fl-Artikolu 9(2);

(b) kull emenda magħmula għat-talba, kif previst fl-Artikolu 9(3);

(ċ) kull emenda magħmula għall-protokoll, kif previst fil-punt (a) ta' l-Artikolu 10;

(d) l-opinjoni favorevoli tal-Kumitat ta' l-Etika;

(e) id-dikjarazzjoni tat-tmiem tal-prova klinika; u

(f) referenza għall-ispezzjonijiet imwettqa dwar konformità ma' prattika tajba ta' klinika.

2. Fuq talba sostanzjata ta' xi Stat Membru, l-Aġenzija jew il-Kummissjoni, l-awtorità kompetenti li lilha tkun intbagħtet it-talba għall-awtorizzazzjoni għandha tipprovdi dak it-tagħrif addizzjonali kollu li jikkonċerna l-prova klinika in kwistjoni barra mit-tagħrif ġa mdaħħal fid-*database* Ewropea.

3. B'konsultazzjoni ma' l-Istati Membri, il-Kummissjoni għandha tħejji u tippubblika gwida dettaljata dwar it-tagħrif relevanti li għandu jiddaħħal f'din id-*database* Ewropea, li hi tħaddem bl-għajnuna ta' l-Aġenzija, kif ukoll il-metodi għall-komunikazzjoni elettronika tat-tagħrif. Il-gwida dettaljata hekk imħejjija għandha tiżgura li l-konfidenzjalità tat-tagħrif titħares b'mod strett.

▼M1

4. B'deroga mill-paragrafu 1, l-Aġenzija għandha tagħmel pubblika parti mill-informazzjoni dwar provi pedjatriċi kliniċi mdaħħla fid-database Ewropea skond id-disposizzjonijiet tar-Regolament (KE) Nru 1901/2006 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill, tat-12 ta' Diċembru 2006, dwar prodotti mediċinali għal użu pedjatriku ([1]).

▼B

Artikolu 12

Sospensjoni tal-prova jew ksur

1. Meta Stat Membru jkollu raġunijiet oġġettivi biex jikkonsidra li l-kondizzjonijiet fit-talba għall-awtorizzazzjoni msemmija fl-Artikolu 9(2) m'għadhomx aktar soddisfatti jew ikollu xi tagħrif li jqajjem dubji dwar is-sigurtà jew validità xjentifika tal-prova klinika, jista' jissospendi jew jipprojbixxi l-prova klinika u għandu jinnotifika b'dan lill-*isponsor*.

Qabel ma Stat Membru jasal għad-deċiżjoni tiegħu għandu, ħlief meta jkun hemm riskju imminenti, jitlob lill-*isponsor* u/jew lill-investigatur għall-opinjoni tagħhom, li għandha tingħata fi żmien ġimgħa.

F'dan il-każ, l-awtorità kompetenti kkonċernata għandha minnufih tinforma lill-awtoritajiet kompetenti l-oħra, lill-Kumitat ta' l-Etika kkon-

([1]) ĠU L 378, 27.12.2006, p. 1.

▼B

ċernat, lill-Aġenzija u lill-Kummissjoni bid-deċiżjoni tagħha li tissospendi jew li tipprojbixxi l-prova u bir-raġunijiet għal din id-deċiżjoni.

2. Meta awtorità kompetenti jkollha raġunijiet oġġettivi biex tikkonsidra li l-*isponsor* jew l-investigatur jew xi persuna oħra involuta fit-tmexxija tal-prova ma tkunx aktar tissodisfa l-obbligi stipulati, hija għandha tinfurmah minnufih b'dan, u tindika l-kors ta' azzjoni li għandu jieħu biex jirrimedja din is-sitwazzjoni. L-awtorità kompetenti kkonċernata għandha minnufih tinforma lill-Kumitat ta' l-Etika, lill-awtoritajiet kompetenti l-oħra u lill-Kummissjoni b'din l-azzjoni.

Artikolu 13

Manifattura u importazzjoni ta' prodotti mediċinali investigattivi

1. L-Istati Membri għandhom jieħdu l-miżuri kollha xierqa biex jiżguraw li l-manifattura jew l-importazzjoni ta' prodotti mediċinali investigattivi tkun suġġetta għall-pussess ta' awtorizzazzjoni. Biex tinkiseb l-awtorizzazzjoni, l-applikant u, sussegwentement, id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni, għandu ta' l-anqas jissodisfa l-ħtiġiet definiti bi qbil mal-proċedura msemmija fl-Artikolu 21(2).

2. L-Istati Membri għandhom jieħdu l-miżuri kollha xierqa biex jiżguraw li d-detentur ta' l-awtorizzazzjoni msemmija fil-paragrafu 1 ikollu b'mod permanenti u kontinwu għad-disposizzjoni tiegħu is-servizzi ta' mill-inqas persuna waħda kkwalifikata li, skond il-kondizzjonijiet stabbiliti fl-Artikolu 23 tat-Tieni Direttiva tal-Kunsill 75/319/KEE tal-20 ta' Mejju 1975 dwar l-approssimazzjoni tad-disposizzjonijiet stipulati bil-liġi, regolament jew azzjoni amministrattiva dwar prodotti ta' proprjetà mediċinali ([1]), huma responsabbli b'mod partikolari għat-twettiq tad-dmirijiet speċifikati fil-paragrafu 3 ta' dan l-Artikolu.

3. L-Istati Membri għandhom jieħdu l-miżuri kollha xierqa biex jiżguraw li l-persuna kkwalifikata msemmija fl-Artikolu 21 tad-Direttiva 75/319/KEE, mingħajr preġudizzju għar-relazzjoni tagħha mal-manifattur jew l-importatur, tkun responsabbli, fil-kuntest tal-proċeduri msemmijin fl-Artikolu 25 ta' l-imsemmija Direttiva, biex jiġi żgurat:

(a) fil-każ ta' prodotti mediċinali investigattivi manifatturati fl-Istat Membru kkonċernat, li kull lott ta' prodotti mediċinali ikun ġie manifatturat u verifikat skond id-Direttiva tal-Kummissjoni 91/356/KEE tat-13 ta' Ġunju 1991 li tistabbilixxi l-prinċipji u l-linji ta' gwida għall-prattika tajba ta' manifattura ta' prodotti mediċinali għall-użu tal-bniedem ([2]), l-inkartament dwar l-ispeċifikazzjoni tal-prodott u t-tagħrif notifikat skond l-Artikolu 9(2) ta' din id-Direttiva;

(b) fil-każ ta' prodotti mediċinali investigattivi manifatturati f'pajjiż terz, li kull lott ta' produzzjoni jkun ġie manifatturat u verifikat skond l-*istandards* ta' prattika tajba ta' manifattura ta' l-anqas ekwivalenti għal dawk stipulati fid-Direttiva tal-Kummissjoni 91/356/KEE, skond l-inkartament ta' l-ispeċifikazzjoni tal-prodott, u li kull grupp ta' produzzjoni jkun ġie iċċekkjat skond it-tagħrif notifikat skond l-Artikolu 9(2) ta' din id-Direttiva;

(ċ) fil-każ ta' prodott mediċinali investigattiv li huwa prodott li jista' jintuża biex jitqabbel ma' prodott ieħor minn pajjiż terz, u li għandu awtorizzazzjoni ta' tqegħid fis-suq, fejn id-dokumentazzjoni li tiċċertifika li kull lott ta' produzzjoni ikun ġie manifatturat ta' l-anqas f'kondizzjonijiet ekwivalenti għall-*istandards* ta' prattika tajba ta' manifattura msemmija hawn fuq ma tkunx tista' tinkiseb, li kull lott ta' produzzjoni jkun għadda mill-analiżi, testijiet u verifiki relevanti kollha meħtieġa biex jikkonfermaw il-kwalità tiegħu skond it-tagħrif notifikat skond l-Artikolu 9(2) ta' din id-Direttiva.

([1]) ĠU L 147, tad-9.6.1975, p. 13. Direttiva kif l-aħħar emendata bid-Direttiva tal-Kummissjoni 93/39/KE ĠU L 214, ta' l-24.8.1993, p. 22).
([2]) ĠU L 193, tas-17.7.1991, p. 30.

▼B

Gwida dettaljata dwar l-elementi li għandhom jiġu kkunsidrati meta jiġu valutati prodotti bil-għan li jiġu rilaxxati lottijiet fil-Komunità għandha titħejja skond il-linji ta' gwida ta' prattika tajba ta' manifattura, u b'mod partikolari l-Anness 13 ta' l-imsemmija linji ta' gwida. Linji ta' gwida bħal dawn għandhom jiġu adottati skond il-proċedura msemmija fl-Artikolu 21(2) ta' din id-Direttiva u ppubblikati skond l-Artikolu 19a tad-Direttiva 75/319/KEE.

Sa fejn id-disposizzjonijiet stipulati fl-(a), (b) jew (ċ) ikunu mħarsa, prodotti mediċinali investigattivi m'għandux ikollhom jgħaddu minn aktar verifiki jekk jiġu importati fi Stat Membru ieħor flimkien ma' ċertifikazzjoni tar-rilaxx tal-lott iffirmat minn persuna kkwalifikata.

4. Fil-każi kollha, il-persuna kkwalifikata għandha tiċċertifika f'reġistru jew f'dokument ekwivalenti li kull lott ta' produzzjoni jissodisfa d-disposizzjonijiet ta' dan l-Artikolu. L-imsemmi reġistru jew dokument ekwivalenti għandu jinżamm aġġornat hekk kif jitwettqu l-operazzjonijiet u għandu jibqa għad-disposizzjoni ta' l-aġenti ta' l-awtorità kompetenti għall-perjodu speċifikat fid-disposizzjonijiet ta' l-Istati Membri ikkonċernati. Dan il-perjodu m'għandu jkun fl-ebda każ anqas minn ħames snin.

5. Kull persuna li tieħu sehem f'attivitajiet bħal dawk tal-persuna kkwalifikata msemmija fl-Artikolu 21 tad-Direttiva 75/319/KEE fir-rigward ta' prodotti mediċinali investigattivi fiż-żmien meta din id-Direttiva tiġi applikata fl-Istat Membru fejn tkun dik il-persuna, iżda bla ma tkun tikkonforma mal-kondizzjonijiet stipulati fl-Artikoli 23 u 24 ta' dik id-Direttiva, għandha tkun awtorizzata li tkompli dawk l-attivitajiet fl-Istat Membru kkonċernat.

Artikolu 14

Tikkettjar

Id-dettalji li għandhom jidhru ta' l-anqas fil-lingwa (lingwi) uffiċjali ta' l-Istat Membru fuq l-imballaġġ ta' barra ta' prodotti mediċinali investigattivi jew, meta ma jkun hemm ebda imballaġġ ta' barra, fuq l-imballaġġ immedjat, għandhom ikunu ippubblikati mill-Kummissjoni fil-linji ta' gwida ta' prattika tajba ta' manifattura dwar prodotti mediċinali investigattivi adottati skond l-Artikolu 19a tad-Direttiva 75/319/KEE.

Barra dan, dawn il-linji ta' gwida għandhom jipprovdu disposizzjonijiet addattati li jirrelataw ma' l-ittikkettjar ta' prodotti mediċinali investigattivi maħsuba għal provi kliniċi bil-karatteristiċi li ġejjin:

— l-ippjanar tal-prova ma jkunx jeħtieġ manifattura jew proċessi partikolari ta' imballaġġ;

— il-prova titwettaq bi prodotti mediċinali bi, fl-Istati Membri kkonċernati mill-istudju, awtorizzazzjoni tat-tqegħid fis-suq skond it-tifsira tad-Direttiva 65/65/KEE, manifatturati jew importati skond id-disposizzjonijiet tad-Direttiva 75/319/KEE;

— il-pazjenti li jieħdu sehem fil-prova jkollhom l-istess karatteristiċi bħal dawk koperti bl-indikazzjoni speċifikata fl-awtorizzazzjoni msemmija hawn fuq.

Artikolu 15

Il-verifika ta' konformità ta' prodotti mediċinali investigattivi bi prattika tajba ta' klinika u ta' manifattura

1. Biex tiġi verifikata l-konformità mad-disposizzjonijiet dwar prattika tajba ta' klinika u ta' manifattura, l-Istati Membri għandhom jaħtru spetturi biex jispezzjonaw is-siti kkonċernati b' kull prova klinika mwettqa, b'mod partikolari s-sit jew siti ta' prova, is-sit tal-manifattura tal-prodott mediċinali investigattiv, kull laboratorju wżat għall-analiżi fil-prova klinika u/jew fil-post ta' l-*isponsor*.

▼B

L-ispezzjonijiet għandhom jitmexxew mill-awtorità kompetenti ta' l-Istat Membru kkonċernat, li għandha tinforma lill-Aġenzija; għandhom jitmexxew għan-nom tal-Komunità u r-riżultati għandhom jingħataw għarfien mill-Istati Membri l-oħra kollha. Dawn l-ispezzjonijiet għandhom ikunu koordinati mill-Aġenzija, fi ħdan il-qafas tas-setgħat tagħha kif previst fir-Regolament (KEE) Nru 2309/93. Stat Membru jista' jitlob għajnuna minn Stat Membru ieħor f'din il-materja.

2. Wara l-ispezzjoni, għandu jitħejja rapport dwar l-ispezzjoni. Għandu jkun disponibbli għall-*isponsor* waqt li jkunu salvagwardati l-aspetti ta' konfidenzjalità. Jista' jintgħamel disponibbli fl-Istati Membri l-oħra, lill-Kumitat ta' l-Etika u lill-Aġenzija, fuq talba raġunata tagħhom.

3. Fuq talba ta' l-Aġenzija, fi ħdan il-qafas tas-setgħat tagħha kif previst fir-Regolament (KEE) Nru 2309/93, jew ta' xi wieħed mill-Istati Membri kkonċernati, u wara konsultazzjoni ma' l-Istati Membri kkonċernati, il-Kummissjoni tista' titlob spezzjoni mill-ġdid jekk il-verifika dwar il-konformità ma' din id-Direttiva turi differenzi bejn l-Istati Membri.

4. Bla ħsara għal kull arranġament li seta' kien ġie konkluż bejn il-Komunità u pajjiżi terzi, il-Kummissjoni, kif tirċievi talba raġunata minn Stat Membru jew fuq inizjattiva tagħha stess, jew Stat Membru jistgħu jipproponu li s-sit tal-prova u/jew il-post ta' l-*isponsor* u/jew tal-manifattur stabbilit f'pajjiż terz jiġi spezzjonat. L-ispezzjoni għandha titwettaq minn spetturi debitament kwalifikati tal-Komunità.

5. Il-linji ta' gwida dettaljati dwar id-dokumentazzjoni li għandha x'taqsam ma' prova klinika, li għandhom jikkostitwixxu l-inkartament prinċipali dwar il-prova, arkivjar, kwalifiki ta' l-ispetturi u l-proċeduri ta' l-ispezzjoni biex jivverifikaw il-konformità tal-prova klinika in kwistjoni ma' din id-Direttiva għandhom jiġu adottati u riveduti skond il-proċedura msemmija fl-Artikolu 21(2).

Artikolu 16

Notifikazzjoni ta' ġrajjiet kuntrarji

1. L-investigatur għandu jirrapporta kull ġrajja serja kuntrarja minnufih lill-*isponsor* ħlief dawk fejn il-protokoll jew il-*brochure* ta' l-investigatur jidentifikahom bħala li ma jeħtiġux rapportar immedjat. Ir-rapport immedjat għandu jiġi segwit b'rapporti dettaljati, bil-miktub. Ir-rapporti immedjati u dawk li jiġu wara għandhom jidentifikaw issuġġetti b'numri uniċi ta' kodiċi mogħtija lil dawn ta' l-aħħar.

2. Ġrajjiet kuntrarji u/jew anormalitajiet tal-laboratorju identifikati fil-protokoll bħala kritiċi għall-valutazzjoni ta' sigurtà għandhom jiġu irrapportati lill-*isponsor* skond il-ħtiġiet ta' rapportaġġ u fil-limiti ta' żmien speċifikati fil-protokoll.

3. Dwar rapporti dettaljati ta' mewt ta' xi suġġett, l-investigatur għandu jagħti lill-*isponsor* u lill-Kumitat ta' l-Etika kull tagħrif addizzjonali mitlub.

4. L-*isponsor* għandu jżomm *records* dettaljati tal-ġrajjiet kuntrarji kollha li jiġu rapportati lilu mill-investigatur jew investigaturi. Dawn ir-*records* għandhom jintbagħtu lill-Istati Membri li fit-territorju tagħhom tkun qed titmexxa l-prova klinika, jekk hekk jitolbu.

Artikolu 17

Notifikazzjoni ta' reazzjonijiet serji kuntrarji

1. (a) L-*isponsor* għandu jiżgura li t-tagħrif kollu relevanti dwar reazzjonijiet suspettati serji kuntrarji mhux mistennija li jkunu fatali jew ta' theddida għall-ħajja jiġi rreġistrat u rrapportat kemm jista' jkun malajr lill-awtoritajiet kompetenti fl-Istati Membri kollha kkonċernati, u lill-Kumitat ta' l-Etika, u

▼B

f'kull każ mhux aktar tard minn sebat ijiem wara li l-*isponsor* isir jaf b'dak il-każ, u li t-tagħrif relevanti li jiġi wara jiġi sussegwentement komunikat fi żmien tmint ijiem oħra.

(b) Kull reazzjoni suspettata kuntraja serja u mhux mistennija oħra għandha tiġi rrapportata lill-awtoritajiet kompetenti kkonċernati u lill-Kumitat ta' l-Etika kkonċernat kemm jista' jkun malajr, iżda fi żmien massimu ta' ħmistax-il jum minn mindu l-*isponsor* ikun sir jaf bih l-ewwel.

(ċ) Kull Stat Membru għandu jiżgura li reazzjonijiet suspettati serji kuntrarji mhux mistennija kollha għal prodott mediċinali investigattiv li jinġiebu għall-attenzjoni tiegħu għandhom jiġu irreġistrati.

(d) L-*isponsor* għandu jinforma wkoll lill-investigaturi kollha.

2. Darba fis-sena matul il-prova klinika, l-*isponsor* għandu jagħti lill-Istati Membri li fit-territorju tagħhom tkun qed titmexxa l-prova klinika u lill-Kumitat ta' l-Etika elenku ta' reazzjonijiet suspettati serji kuntrarji kollha li jkunu seħħew matul dan il-perjodu u rapport dwar is-sigurtà tas-suġġetti.

3. (a) Kull Stat Membru għandu jara li kull reazzjonjiet suspettati serji mhux mistennija għal prodott mediċinali investigattiv li jinġiebu għall-attenzjoni tiegħu jiġu minnufih imdaħħla f'*database* Ewropea li għaliha, skond l-Artikolu 11(1), l-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istati Membri, ta' l-Aġenzija u tal-Kummissjoni biss għandu jkollhom aċċess.

(b) L-Aġenzija għandha tagħmel disponibbli t-tagħrif notifikat mill-*isponsor* lill-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istati Membri.

Artikolu 18

Gwida dwar ir-rapporti

Il-Kummissjoni, b'konsultazzjoni ma' l-Aġenzija, l-Istati Membri u partijiet interessati, għandha tħejji u tippubblika gwida dettaljata dwar il-ġbir, verifika u presentazzjoni tar-rapporti tal-ġrajja/reazzjoni kuntrarja, flimkien mal-proċeduri ta' dekodifikazzjoni għal reazzjonijiet serji kuntrarji mhux mistennija.

Artikolu 19

Disposizzjonijiet ġenerali

Din id-Direttiva hija mingħajr preġudizzju għal kull responsabbiltà ċivili u kriminali ta' l-*isponsor* jew l-investigatur. Għal dan il-għan l-*isponsor* jew ir-rappreżentant legali tiegħu għandhom ikunu stabbiliti fil-Komunità.

Kemm-il darba l-Istati Membri ma jkunux stabbilew kondizzjonijiet preċiżi għal ċirkostanzi eċċezzjonali, prodotti mediċinali investigattivi u, skond il-każ, il-mekkaniżmi wżati għall-amministrazzjoni tagħhom għandhom ikunu magħmula disponibbli bla ħlas mill-*isponsor*.

L-Istati Membri għandhom jinfurmaw lill-Kummissjoni b'dawk il-kondizzjonijiet.

Artikolu 20

Addattament għal progress xjentifiku u tekniku

Din id-Direttiva għandha tkun addattata biex tieħu f'kunsiderazzjoni l-progress xjentifiku u tekniku skond il-proċedura msemmija fl-Artikolu 21(2).

▼B

Artikolu 21

Il-proċedura tal-Kumitat

1. Il-Kummissjoni għandha tkun megħjuna mill-Kumitat Permanenti dwar Prodotti Mediċinali għall-Użu tal-Bniedem, stabbilit bl-Artikolu 2 (b) tad-Direttiva 75/318/KEE, (minn hawn 'il quddiem imsejjaħ il-Kumitat).

2. Meta ssir referenza għal dan il-paragrafu, l-Artikoli 5 u 7 tad-Deċiżjoni 1999/468/KE għandhom ikun applikabbli, wara li tingħata kunsiderazzjoni għad-disposizzjonijiet ta' l-Artikolu 8 tagħha.

Il-perjodu msemmi fl-Artikolu 5(6) tad-Deċiżjoni 1999/468/KE għandu jkun iffissat għal tliet xhur.

3. Il-Kumitat għandu jadotta r-regoli ta' proċedura tiegħu.

Artikolu 22

Applikazzjoni

1. L-Istati Membri għandhom jadottaw u jippublikaw qabel l-1 ta' Mejju 2003 il-liġijiet, regolamenti u disposizzjonijiet amministrattivi meħtieġa għall-konformità ma' din id-Direttiva. Għandhom jinformaw minnufih lill-Kummissjoni dwar dan.

Għandhom japplikaw dawk id-disposizzjonijiet b'effett mhux aktar tard mill-1 ta' Mejju 2004.

Meta l-Istati Membri jadottaw dawn id-disposizzjonijiet, dawn għandu jkun fihom referenza għal din id-Direttiva jew għandhom ikunu akkumpanjati minn referenza bħal din fl-okkażjoni tal-pubblikazzjoni uffiċjali tagħhom. Il-metodi ta' kif għandha ssir referenza bħal din għandhom ikunu stabbiliti mill-Istati Membri.

2. L-Istati Membri għandhom jikkomunikaw mal-Kummissjoni it-testi tad-disposizzjonijiet tal-liġi nazzjonali li jadottaw fil-qasam regolat minn din id-Direttiva.

Artikolu 23

Dħul fis-seħħ

Din id-Direttiva għandha tidħol fis-seħħ fil-jum tal-publikazzjoni tagħha fil-*Ġurnal Uffiċjali tal-Komunitajiet Ewropej.*

Artikolu 24

L-indirizzati

Din id-Direttiva hija indirizzata lill-Istati Membri.