Este documento constitui um instrumento de documentação e não vincula as instituições

►**B** **DIRECTIVA 2001/20/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO**

de 4 de Abril de 2001

relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano

(JO L 121 de 1.5.2001, p. 34)

Alterada por:

		Jornal Oficial		
		n.°	página	data
►**M1**	Regulamento (CE) n.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de Dezembro de 2006	L 378	1	27.12.2006

▼B

DIRECTIVA 2001/20/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO

de 4 de Abril de 2001

relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano

O PARLAMENTO EUROPEU E O CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA,

Tendo em conta o Tratado que institui a Comunidade Europeia, e, nomeadamente, o seu artigo 95.º,

Tendo em conta a proposta da Comissão ([1]),

Tendo em conta o parecer do Comité Económico e Social ([2]),

Deliberando nos termos do artigo 251.º do Tratado ([3]),

Considerando o seguinte:

(1) A Directiva 65/65/CEE do Conselho, de 26 de Janeiro de 1965, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes aos medicamentos ([4]) dispõe os pedidos de autorização de colocação de um medicamento no mercado sejam acompanhados por um processo contendo informações e documentos relativos aos resultados dos testes e ensaios clínicos efectuados sobre esse produto. A Directiva 75/318/CEE do Conselho, de 20 de Maio de 1975, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes às normas e protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de medicamentos ([5]) institui regras uniformes quanto à constituição desses processos e à respectiva apresentação.

(2) Os princípios de base reconhecidos para a execução de ensaios clínicos no ser humano assentam na protecção dos direitos do Homem e na dignidade do ser humano no que respeita às aplicações da biologia e da medicina, tal como resultam, designadamente, da versão de 1996 da Declaração de Helsínquia. A protecção dos participantes nos ensaios clínicos é assegurada por meio de uma avaliação dos riscos baseada nos resultados dos testes toxicológicos preliminares a todos os ensaios clínicos, pelo controlo exercido pelos comités de ética e pelas autoridades competentes dos Estados-Membros, bem como pelas normas de protecção dos dados pessoais.

(3) As pessoas incapazes de dar o seu consentimento, juridicamente válido, a um ensaio clínico devem beneficiar de uma protecção especial. Cabe aos Estados-Membros estabelecer normas para o efeito. Essas pessoas não poderão participar em ensaios clínicos se os mesmos resultados puderem ser obtidos através de ensaios

([1]) JO C 306 de 8.10.1997, p. 9 e JO C 161 de 8.6.1999, p. 5.
([2]) JO C 95 de 30.3.1998, p. 1.
([3]) Parecer do Parlamento Europeu de 17 de Novembro de 1998 (JO C 379 de 7.12.1998, p. 27), Posição Comum do Conselho de 20 de Julho de 2000 (JO C 300 de 20.10.2000, p. 32) e Decisão do Parlamento Europeu de 12 de Dezembro de 2000 (ainda não publicada no Jornal Oficial). Decisão do Conselho de 26 de Fevereiro de 2001.
([4]) JO 22 de 9.2.1965, p. 1/65. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 93/39/CEE do Conselho (JO L 24 de 24.8.1993, p. 22).
([5]) JO L 147 de 9.6.1975, p. 1. Directiva com a ultima redacção que lhe foi dada pela Directiva 1999/83/CE (JO L 243 de 15.9.1999, p. 9).

▼B

clínicos realizados em pessoas capazes de dar o seu consentimento. Regra geral, essas pessoas apenas deveriam participar em ensaios clínicos quando existam razões fundamentadas que levem a admitir que a administração do medicamento comporta para o paciente benefícios directos que superam os riscos. Todavia, no caso das crianças, é necessário levar a cabo ensaios clínicos, a fim de melhorar a terapêutica existente. As crianças representam uma população particularmente vulnerável, que apresentam diferenças em relação aos adultos, quer de desenvolvimento, quer de natureza fisiológica e psicológica, o que torna importante que beneficiem de uma investigação centrada na sua idade e desenvolvimento. Os medicamentos destinados às crianças, incluindo as vacinas, devem ser sujeitos a ensaios científicos antes de o seu uso ser generalizado. Este objectivo só pode ser alcançado se se garantir que os medicamentos susceptíveis de revestir um considerável valor clínico para as crianças são objecto de um estudo completo. Os ensaios clínicos necessários para este efeito deverão ser realizados em condições de óptima protecção dos respectivos sujeitos. É, por conseguinte, necessário definir os critérios de protecção na realização de ensaios clínicos.

(4) No caso de outras pessoas incapazes de dar o seu consentimento, nomeadamente as pessoas afectadas de demência, os doentes do foro psiquiátrico, etc., a participação em ensaios clínicos deverá processar-se numa base ainda mais restritiva. Os medicamentos em fase de experimentação só poderão ser administrados a todas essas pessoas se houver razões fundamentadas que levem a admitir que os benefícios directos para o paciente superam os riscos eventuais. Além disso, é necessário, em tais casos, o consentimento por escrito do representante legal do paciente, dado em articulação com o médico assistente, antes da participação em qualquer ensaio clínico deste tipo.

(5) A noção de representante legal remete para o direito nacional existente e, consequentemente, poderá incluir pessoas singulares ou colectivas, autoridades e/ou organismos previstos pela legislação nacional.

(6) Para garantir da forma mais completa a protecção da saúde, não serão realizados, na Comunidade nem em países terceiros, ensaios obsoletos ou repetitivos. A harmonização dos requisitos técnicos aplicáveis ao desenvolvimento de medicamentos deve, portanto, ser prosseguida no âmbito adequado, nomeadamente a Conferência Internacional de Harmonização.

(7) Os medicamentos abrangidos pelo âmbito de aplicação da parte A do anexo do Regulamento (CEE) n.º 2309/93 do Conselho, de 22 de Julho de 1993, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e fiscalização de medicamentos de uso humano e veterinário e institui uma Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos ([1]), que inclui os produtos destinados à terapêutica genética e celular, devem obrigatoriamente, para que a Comissão conceda a respectiva autorização de colocação no mercado, ser objecto de uma avaliação científica prévia por parte da Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos, a seguir denominada «Agência», com a colaboração do Comité das Especialidades Farmacêuticas. No decurso dessa avaliação, o referido comité pode requerer informações exaustivas sobre os resultados dos ensaios clínicos com base nos quais é solicitada a autorização de colocação no mercado e, portanto, sobre o modo como esses ensaios foram conduzidos, podendo esse comité exigir mesmo que o requerente da citada autorização efectue ensaios clínicos complementares; assim sendo, convém prever disposições que

([1]) JO L 214 de 24.8.1993, p. 1. Regulamento com a última redacção que lhe foi dada pelo Regulamento (CE) n.º 649/98 da Comissão (JO L 88 de 24.3.1998, p. 7).

▼B

permitam que a Agência disponha de todas as informações relativas à condução dos ensaios clínicos de tais medicamentos.

(8) A formulação de um parecer único por cada Estado-Membro interessado diminui o prazo até ao início de um ensaio, sem pôr em risco o bem-estar dos participantes no ensaio, nem excluir a possibilidade de recusa da sua realização em determinados centros de ensaio.

(9) É conveniente que os Estados-Membros em que o ensaio decorre disponham de informações sobre o conteúdo, o início e o fim do ensaio clínico e que todos os demais Estados-Membros possam dispor dessas mesmas informações. Assim sendo, importa constituir uma base de dados europeia que reúna essas informações, respeitando a regra da confidencialidade.

(10) Os ensaios clínicos constituem uma operação complexa, em geral com duração superior a um ou mais anos, envolvendo na maioria dos casos numerosos agentes e vários centros de ensaio, repartidos amiúde por vários Estados-Membros. As práticas actuais dos Estados-Membros divergem significativamente em relação às modalidades de início e de condução dos ensaios clínicos e ao grau muito variável de requisitos para a sua realização e, sendo assim, daí resultam atrasos e complicações prejudiciais à sua condução efectiva no território comunitário. Afigura-se, portanto, necessário simplificar e harmonizar as disposições administrativas relativas a esses ensaios, através do estabelecimento de um procedimento claro e transparente e da criação de condições propícias à coordenação eficaz desses ensaios clínicos por parte das instâncias comunitárias envolvidas.

(11) Regra geral, a autorização deveria ser implícita, ou seja, na eventualidade de uma posição favorável do Comité de Ética e caso as autoridades competentes não levantassem objecções decorrido um determinado prazo, deveria poder dar-se início aos ensaios clínicos. Em casos excepcionais que suscitem problemas particularmente complexos, dever-se-ia, no entanto, exigir uma autorização explícita por escrito.

(12) Os princípios das boas práticas de fabrico devem ser aplicados aos medicamentos experimentais.

(13) É conveniente prever disposições específicas relativas à rotulagem desses medicamentos.

(14) Os ensaios clínicos de natureza não comercial realizados por investigadores sem a participação da indústria farmacêutica podem revestir-se de grande utilidade para os pacientes em causa. A directiva deverá, por isso, reflectir a situação particular dos ensaios cuja concepção não requer fabrico ou embalagem especiais, se estes ensaios forem levados a cabo com medicamentos com autorização de comercialização na acepção da Directiva 65/65/ /CEE, produzidos ou importados de acordo com as disposições das Directivas 75/319/CEE e 91/356/CEE e efectuados em pacientes com características iguais às dos abrangidos pela indicação especificada na referida autorização de comercialização. A rotulagem dos medicamentos experimentais destinados aos ensaios desta natureza deve ser sujeita a disposições simplificadas estabelecidas nas orientações que regem as boas práticas sobre os produtos experimentais e na Directiva 91/356/CEE.

(15) A verificação da conformidade com as boas práticas clínicas e o controlo dos dados, informações e documentos com vista a confirmar se foram correctamente produzidos, registados e comunicados são indispensáveis para justificar a participação de seres humanos nos ensaios clínicos.

(16) É conveniente que os participantes nos ensaios consintam em que as informações pessoais que lhes dizem respeito sejam examinadas, durante as inspecções, pelas autoridades competentes e pes-

▼B

soas devidamente autorizadas, entendendo-se que essas informações pessoais serão tratadas de modo estritamente confidencial e não serão tornadas públicas.

(17) A presente directiva é aplicável sem prejuízo da Directiva 95/46/ /CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 24 de Outubro de 1995, relativa à protecção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais e à livre circulação desses dados ([1]).

(18) É igualmente necessário prever a vigilância dos efeitos indesejáveis decorrentes dos ensaios clínicos, através de procedimentos comunitários de vigilância (farmacovigilância), a fim de garantir o termo imediato dos ensaios clínicos que envolvam um grau de risco inaceitável.

(19) É conveniente aprovar as medidas necessárias à execução da presente directiva de acordo com a Decisão 1999/468/CE do Conselho, de 28 de Junho de 1999, que fixa as regras de exercício das competências de execução atribuídas à Comissão ([2]),

ADOPTARAM A PRESENTE DIRECTIVA:

Artigo 1.º

Âmbito de aplicação

1. A presente directiva estabelece disposições específicas relativas à realização de ensaios clínicos, incluindo os ensaios multicêntricos, efectuados em seres humanos com utilização dos medicamentos definidos no artigo 1.º da Directiva 65/65/CEE, no que se refere à aplicação de boas práticas clínicas. A presente directiva não é aplicável aos ensaios sem intervenção.

2. As boas práticas clínicas constituem um conjunto de requisitos de qualidade, em termos éticos e científicos, reconhecidos a nível internacional, que devem ser respeitados na planificação, na execução, no registo e na notificação dos ensaios clínicos que envolvam a participação de seres humanos. A observância dessas boas práticas constitui uma garantia de protecção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes nos ensaios clínicos, bem como da credibilidade desses ensaios.

3. Os princípios das boas práticas clínicas e as linhas directrizes pormenorizadas conformes com esses princípios serão adoptados e, se necessário, revistos, para ter em conta o progresso científico e técnico, nos termos do procedimento previsto no n.º 2 do artigo 21.º

A Comissão publicará essas linhas directrizes pormenorizadas.

4. Todos os ensaios clínicos, incluindo os estudos de biodisponibilidade e de bioequivalência, devem ser concebidos, realizados e notificados de acordo com os princípios das boas práticas clínicas.

Artigo 2.º

Definições

Para efeitos da presente directiva, entende-se por:

a) «Ensaio clínico»: qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, e/ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, e/ou a analisar a absor-

([1]) JO L 281 de 23.11.1995, p. 31.
([2]) JO L 184 de 17.7.1999, p. 23.

▼B

ção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respectiva inocuidade e/ou eficácia.

Incluem-se os ensaios clínicos realizados num ou mais centros de ensaio, quer num, quer em vários Estados-Membros;

b) «Ensaio clínico multicêntrico»: um ensaio clínico realizado de acordo com um único protocolo, em centros diferentes e, portanto, por diversos investigadores, podendo os centros de ensaio situar-se num único Estado-Membro, em vários Estados-Membros e/ou em Estados-Membros e em países terceiros;

c) «Ensaio sem intervenção»: estudo no âmbito do qual o ou os medicamentos são receitados da forma habitual, de acordo com as condições previstas na autorização de colocação no mercado. A sujeição do paciente a determinada estratégia terapêutica não é previamente fixada por um protocolo de ensaio, antes depende da prática corrente e a decisão de receitar o medicamento está claramente dissociada da decisão de incluir ou não o paciente no estudo. Não deverá ser aplicado aos pacientes qualquer outro procedimento complementar de diagnóstico ou de vigilância e serão utilizados métodos epidemiológicos para analisar os dados recolhidos;

d) «Medicamento experimental»: princípio activo sob forma farmacêutica ou de placebo, experimentado ou utilizado como referência num ensaio clínico, incluindo os produtos que beneficiem já de autorização de colocação no mercado, mas sejam utilizados ou formulados (apresentação ou embalagem) de modo diferente do autorizado, ou utilizados para uma indicação não autorizada ou destinada a obter informações mais amplas sobre a forma autorizada;

e) «Promotor»: a pessoa, empresa, instituto ou organismo responsável pelo lançamento, gestão e/ou financiamento de um ensaio clínico;

f) «Investigador»: um médico ou uma pessoa que exerça uma profissão aceite no Estado-Membro para realizar investigações devido às suas habilitações científicas e à experiência que o tratamento de pacientes requer. O investigador é a pessoa responsável pela condução do ensaio clínico no centro de ensaio. Se um ensaio for executado por uma equipa, o investigador é o responsável pela equipa e pode ser denominado investigador principal;

g) «Brochura para o investigador»: a compilação dos dados clínicos e não clínicos relativos ao ou aos medicamentos experimentais, pertinentes para o estudo desse(s) medicamento(s) no ser humano;

h) «Protocolo»: o documento que descreve o ou os objectivos, a concepção, o método, os aspectos estatísticos e a organização de um ensaio. O termo «protocolo» abrange o protocolo, as suas versões sucessivas e as suas modificações;

i) «Participante»: a pessoa que participa no ensaio clínico, quer como receptor do medicamento experimental, quer para efeitos de controlo;

j) «Consentimento esclarecido»: a decisão, obrigatoriamente por escrito, datada e assinada, de a pessoa participar num ensaio clínico, expressa livremente, após ter sido devidamente informada sobre a natureza, o alcance, as consequências e os riscos e ter recebido documentação adequada, por uma pessoa com capacidade para dar o seu consentimento ou, se se tratar de uma pessoa que não esteja em condições de o fazer, pelo seu representante legal; se a pessoa em causa não puder escrever, poderá excepcionalmente dar o seu consentimento oral na presença de, no mínimo, uma testemunha, como previsto na legislação nacional;

k) «Comité de Ética»: o organismo independente de um Estado-Membro, constituído por profissionais da saúde e por membros não médicos, incumbido de assegurar a protecção dos direitos, da segu-

▼B

rança e do bem-estar dos participantes nos ensaios e de tranquilizar o público a este respeito, nomeadamente formulando um parecer sobre o protocolo do ensaio, a aptidão dos investigadores e a adequação das instalações, bem como sobre os métodos e documentos a utilizar para informar os participantes nos ensaios, a fim de obter o seu consentimento esclarecido;

l) «Inspecção»: a actividade exercida por uma autoridade competente e que consiste em proceder à análise oficial dos documentos, instalações, registos, sistemas de garantia de qualidade e quaisquer outros elementos que, na opinião da autoridade competente, estejam relacionados com o ensaio clínico e que podem encontrar-se no centro de ensaio, nas instalações do promotor e/ou do organismo de investigação sub-contratante, ou em qualquer outro estabelecimento que a autoridade competente considere necessário inspeccionar;

m) «Acontecimento adverso»: qualquer manifestação nociva registada num doente ou num participante num ensaio clínico tratado por um medicamento, e que não está necessariamente ligada a esse tratamento;

n) «Efeito adverso»: qualquer reacção nociva e não desejada a um medicamento experimental, qualquer que seja a dose administrada;

o) «Acontecimento adverso grave ou efeito adverso grave»: o episódio adverso que, qualquer que seja a dose administrada, provoque a morte, ponha em perigo a vida do participante, requeira a hospitalização ou o prolongamento da hospitalização, provoque uma deficiência ou uma incapacidade importantes ou duradouras, ou ainda se traduza numa anomalia ou numa malformação congénitas;

p) «Efeito adverso imprevisto»: o efeito adverso cuja natureza ou gravidade não esteja de acordo com as informações relativas ao produto (por exemplo, a brochura do investigador para um produto experimental não autorizado ou, no caso de um produto autorizado, na nota informativa anexa ao resumo das características do produto).

Artigo 3.º

Protecção dos participantes nos ensaios clínicos

1. A presente directiva é aplicável sem prejuízo das medidas nacionais relativas à protecção dos participantes em ensaios clínicos, desde que essas disposições tenham um alcance mais vasto que as da presente directiva e desde que sejam conformes com os procedimentos e prazos previstos nesta última. Os Estados-Membros adoptarão, se ainda não o tiverem feito, normas detalhadas destinadas a proteger contra abusos as pessoas incapazes de darem o seu consentimento esclarecido.

2. Os ensaios clínicos só podem ser realizados se, designadamente:

a) Tiverem sido avaliados os riscos e inconvenientes previsíveis por comparação com o benefício individual para a pessoa participante no ensaio e para outros pacientes, actuais ou futuros. Um ensaio clínico só pode ter início se um Comité de Ética e/ou a autoridade competente chegar à conclusão de que os benefícios esperados, tanto terapêuticos como em matéria de saúde pública, justificam os riscos, e só poderá prosseguir se a observância deste requisito for objecto de supervisão permanente;

b) O sujeito participante no ensaio — ou, quando esta pessoa não for capaz de dar o seu consentimento esclarecido, o seu representante legal — tiver tido a possibilidade, no âmbito de uma entrevista prévia com o investigador ou com um membro da equipa de investigação, de compreender os objectivos do ensaio, os seus riscos e inconvenientes, bem como as condições em que será realizado. O participante tiver, além disso, sido informado do direito que lhe assiste de se retirar dos ensaios a qualquer momento;

▼B

c) Estiver assegurado o direito do participante ao respeito da sua integridade física e mental, bem como o seu direito à privacidade, e à protecção dos dados que lhes dizem respeito segundo as modalidades previstas na Directiva 95/46/CE;

d) O sujeito participante no ensaio ou, quando esta pessoa não for capaz de dar o seu consentimento esclarecido, o seu representante legal tiver dado a sua autorização por escrito, após ter sido informado sobre a natureza, o alcance, as consequências e os riscos do ensaio clínico. Se a pessoa em causa não puder escrever, poderá, em casos excepcionais previstos pela legislação nacional, dar o seu consentimento oral, na presença de, no mínimo, uma testemunha;

e) Os participantes puderem, a todo o tempo e sem que daí decorra qualquer prejuízo, retirar-se do ensaio clínico, através da revogação do seu consentimento esclarecido.

f) Existirem disposições relativas a um seguro ou indemnização que cubra a responsabilidade do investigador e do promotor.

3. Os cuidados médicos dispensados aos participantes e as decisões médicas tomadas em relação a eles forem da responsabilidade de um médico devidamente qualificado ou, se for o caso, de um dentista qualificado.

4. O participante dispuser de um ponto de contacto, junto do qual possa obter informações mais detalhadas.

Artigo 4.º

Ensaios clínicos em menores

Em complemento de quaisquer outras restrições relevantes, um ensaio clínico apenas pode ser realizado em menores, se:

a) Tiver sido obtido o consentimento esclarecido dos pais ou do representante legal. O consentimento deverá reflectir a vontade presumível do menor e poderá ser revogado a qualquer momento, sem detrimento para este último;

b) O menor tiver recebido, por parte de pessoal qualificado do ponto de vista pedagógico, informações adequadas à sua capacidade de compreensão sobre o ensaio e os respectivos riscos e benefícios;

c) O desejo explícito de um menor, capaz de formar uma opinião e avaliar as informações, de se recusar a participar no ensaio clínico ou de se retirar dele a qualquer momento for tido em conta pelo investigador ou, se for esse o caso, pelo investigador principal;

d) Não forem concedidos quaisquer incentivos ou benefícios financeiros além de uma compensação;

e) O ensaio clínico comportar benefícios directos para o grupo de pacientes e apenas quando a investigação for essencial para validar dados obtidos em ensaios clínicos realizados em pessoas capazes de dar o seu consentimento esclarecido ou através de outros métodos de investigação. Além disso, a investigação deve ter uma relação directa com uma condição clínica de que sofra o menor em causa ou ser de natureza tal que apenas pode ser realizada em menores;

f) Forem respeitadas as orientações científicas pertinentes da Agência;

g) Os ensaios clínicos tiverem sido concebidos para minimizar a dor, o mal-estar, o medo e qualquer outro previsível risco relacionado com a doença e com o grau de desenvolvimento. Tanto o limiar do risco como o grau de perturbação devem ser objecto de uma definição específica e de uma supervisão permanente;

h) O protocolo tiver sido aprovado por um Comité de Ética dotado de competência em matéria de pediatria ou após consulta sobre as questões clínicas, éticas e psicossociais da pediatria; e

▼B

i) Os interesses dos pacientes prevalecerem sempre sobre os interesses da ciência e da sociedade.

Artigo 5.º

Ensaios clínicos em adultos incapazes de darem o seu consentimento esclarecido

No caso de outras pessoas que não possam dar o seu consentimento legal esclarecido, aplicam-se todos os requisitos relevantes enumerados para as pessoas capazes de dar o tal consentimento. Em complemento destes requisitos, a participação em ensaios clínicos de adultos incapazes que, antes do início da sua incapacidade, não tenham dado nem recusado o seu consentimento esclarecido só será possível se:

a) Tiver sido obtido o consentimento esclarecido do representante legal. O consentimento deverá reflectir a vontade presumível do participante e poderá ser revogado a qualquer momento, sem detrimento para este último;

b) A pessoa sem capacidade para dar o seu consentimento legal esclarecido tiver recebido informações adequadas em função da sua capacidade de compreensão sobre o ensaio e os respectivos riscos e benefícios;

c) O desejo explícito de um participante capaz de formar uma opinião e de avaliar essas informações de se recusar a participar ou de se retirar do ensaio clínico a qualquer momento, for analisado pelo investigador ou, se for esse o caso, pelo investigador principal;

d) Não forem concedidos quaisquer incentivos nem benefícios financeiros além de uma compensação;

e) A investigação for essencial para validar dados obtidos em ensaios clínicos realizados em pessoas capazes de dar o seu consentimento esclarecido ou através de outros métodos de investigação e estiver directamente relacionada com uma situação clínica de perigo de vida ou de debilidade de que sofra o adulto incapaz em causa;

f) Os ensaios clínicos tiverem sido concebidos para minimizar a dor, o mal-estar, o medo e qualquer outro previsível risco relacionado com a doença e com o grau de desenvolvimento; tanto o limiar do risco como o grau de perturbação serão objecto de uma definição específica e de um reexame permanente;

g) O protocolo tiver sido aprovado por um Comité de Ética dotado de competência específica no domínio da doença e da população em causa ou após o respectivo aconselhamento em questões clínicas, éticas e psicossociais ligadas à doença e à população em causa;

h) Os interesses dos pacientes prevalecerem sempre sobre os interesses da ciência e da sociedade; e

i) Existir a legítima expectativa de que a administração do medicamento em fase de experimentação comporte para o paciente benefícios que supere ou quaisquer riscos ou não implique risco algum.

Artigo 6.º

Comité de Ética

1. Com vista à realização dos ensaios clínicos, os Estados-Membros tomarão as medidas necessárias à criação e ao funcionamento de Comités de Ética.

2. O Comité de Ética deve emitir o seu parecer antes do início de todos os ensaios clínicos em relação aos quais esse parecer lhe tenha sido solicitado.

▼B

3. O Comité de Ética formulará o seu parecer tendo em conta, nomeadamente, os seguintes elementos:

a) A pertinência do ensaio clínico e da sua concepção;

b) O carácter satisfatório da avaliação dos benefícios e riscos previsíveis, feita nos termos da alínea a) do n.º 2 do artigo 3.º, e o bem fundado das conclusões;

c) O protocolo;

d) A aptidão do investigador e dos seus colaboradores;

e) A brochura do investigador;

f) A qualidade das instalações;

g) A adequação e o carácter exaustivo das informações escritas a fornecer, bem como o processo a seguir para obter o consentimento esclarecido e a justificação para a investigação em pessoas incapazes de dar um consentimento esclarecido no que diz respeito às restrições específicas estabelecidas no artigo 3.º;

h) As disposições previstas com vista à reparação e indemnização por danos ou por morte, imputáveis ao ensaio clínico;

i) Todos os seguros ou indemnizações que cubram a responsabilidade do investigador e do promotor;

j) Os montantes e as modalidades de retribuição ou indemnização eventuais dos investigadores e dos participantes nos ensaios clínicos e os elementos pertinentes de todo o contrato previsto entre o promotor e o centro;

k) As modalidades de recrutamento dos participantes.

4. Sem prejuízo do disposto no presente artigo, um Estado-Membro pode decidir encarregar a autoridade competente que tenha designado para efeitos do artigo 9.º de analisar os elementos previstos nas alíneas h), i) e j) do n.º 3 do presente artigo e emitir um parecer a esse respeito.

Quando um Estado-Membro invocar a presente disposição informará do facto a Comissão, os outros Estados-Membros e a Agência.

5. O Comité de Ética dispõe de um prazo máximo de 60 dias, a contar da data de recepção do pedido, formulado em boa e devida forma, para comunicar o seu parecer fundamentado ao requerente e à autoridade competente do Estado-Membro interessado.

6. Durante o período de análise do pedido de parecer, o Comité de Ética apenas pode formular um único pedido de informações complementares das informações já fornecidas pelo requerente. O prazo previsto no n.º 5 fica suspenso até à recepção das informações complementares.

7. Não pode ser concedida qualquer prorrogação do prazo de 60 dias previsto no n.º 5, salvo tratando-se de ensaios que impliquem medicamentos de terapia genética e de terapia celular somática e todos os medicamentos contenham organismos geneticamente modificados. Neste caso, poderá ser concedida uma prorrogação de, no máximo, 30 dias. Para estes produtos, este prazo de 90 dias poderá ser prorrogado por mais 90 dias no caso de consulta a um grupo ou comité, de acordo com a regulamentação e os procedimentos do Estados-Membros interessados. Em relação à terapia celular xenogenética, não existe qualquer limitação de prazo.

Artigo 7.º

Parecer único

No que respeita aos ensaios clínicos multicêntricos limitados ao território de um só Estado-Membro, os Estados-Membros devem definir um

▼B

procedimento que preveja, qualquer que seja o número de Comités de Ética, a formulação de um parecer único para esse Estado-Membro.

No caso de ensaios clínicos multicêntricos efectuados em vários Estados-Membros simultaneamente, haverá tantos pareceres únicos de Comités de Ética, quantos os Estados-Membros envolvidos nesse ensaio clínico.

Artigo 8.º

Indicações pormenorizadas

A Comissão, em consulta com os Estados-Membros e as partes interessadas, formulará e publicará indicações pormenorizadas sobre a apresentação do pedido e a documentação a apresentar para solicitar o parecer do Comité de Ética, nomeadamente no que respeita à informação comunicada aos participantes, e às garantias adequadas para assegurar a protecção dos dados pessoais.

Artigo 9.º

Início de um ensaio clínico

1. Os Estados-Membros tomarão as medidas necessárias para que o início de um ensaio clínico se efectue de acordo com o procedimento previsto no presente artigo.

O promotor apenas pode iniciar um ensaio clínico após emissão de um parecer favorável por parte do Comité de Ética e desde que a autoridade competente do Estado-Membro em questão não tenham feito saber ao promotor que tem objecções fundamentadas. Os processos destinados à tomada dessas decisões podem decorrer paralelamente ou não, consoante o desejo do promotor.

2. Antes do início de um ensaio clínico, o promotor deve apresentar à autoridade competente do Estado-Membro em que prevê conduzir esse ensaio, um pedido de autorização em boa e devida forma.

3. Se a autoridade competente do Estado-Membro fizer saber ao promotor que tem objecções fundamentadas, este pode alterar, uma única vez, o conteúdo do pedido a que se refere o n.º 2, por forma a atender às objecções que lhe tenham sido comunicadas. Se o promotor não modificar o referido pedido em conformidade, considera-se que este foi rejeitado e o ensaio clínico não poderá dar-se início ao ensaio clínico.

4. A análise de um pedido de autorização em boa e devida forma pela autoridade competente a que se refere o n.º 2 deve ser concluída o mais rapidamente possível e não ultrapassará 60 dias. Os Estados-Membros podem impor um prazo inferior a 60 dias, no âmbito da sua área de competência, se tal estiver de acordo com a prática habitual. A autoridade competente pode no entanto notificar o promotor de que não tem qualquer objecção ao ensaio antes do fim deste período.

Não pode ser concedida qualquer nova prorrogação do prazo referido no parágrafo anterior, salvo tratando-se de ensaios que impliquem os medicamentos especificados no n.º 6. Neste caso, será concedida uma prorrogação de, no máximo, 30 dias. Para estes produtos, este período de 90 dias poderá ser prorrogado por mais 90 dias no caso de consulta de um grupo ou comité de acordo com a regulamentação e os procedimentos do Estado-Membro interessado. Em relação à terapia celular xenogenética, não existe qualquer limitação de prazo.

5. Sem prejuízo do disposto no n.º 6, podem no entanto ser sujeitos a autorização escrita, prévia ao seu início, os ensaios clínicos de medicamentos que não tenham autorização de colocação no mercado, na acepção da Directiva 65/65/CEE, e venham referidos na parte A do anexo do Regulamento (CEE) n.º 2309/93, bem como quaisquer outros medica-

▼B

mentos que correspondam a características especiais, tais como medicamentos cujos ingredientes activos sejam produtos biológicos de origem humana ou animal ou que contenham componentes biológicos de origem humana ou animal ou cuja produção requeira esses componentes.

6. Ficam sujeitos a autorização por escrito prévia ao seu início, os ensaios clínicos que impliquem medicamentos de terapia genética, de terapia celular somática, incluindo de terapia celular xenogenética, bem como todos os medicamentos que contenham organismos geneticamente modificados. Não podem ser realizados quaisquer ensaios de terapêutica génica que dêem origem a modificações na identidade genética germinal do sujeito.

7. Essa autorização é concedida sem prejuízo da eventual aplicação da Directiva 90/219/CEE, de 23 de Abril de 1990, relativa à utilização confinada de microrganismos geneticamente modificados ([1]) e da Directiva 90/220/CEE, de 23 de Abril de 1990, relativa à libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados ([2]).

8. A Comissão, em consulta com os Estados-Membros, formulará e publicará indicações pormenorizadas relativas:

a) À apresentação e ao conteúdo do pedido referido no n.º 2, bem como à documentação a apresentar em apoio do pedido, relativa à qualidade e ao fabrico do medicamento experimental, aos testes toxicológicos e farmacológicos, ao protocolo e às informações clínicas relativas ao medicamento experimental, nomeadamente a brochura para o investigador;

b) À apresentação e ao conteúdo da proposta de alteração referida na alínea a) do artigo 8.º, relativa às alterações substanciais introduzidas no protocolo;

c) À declaração de conclusão do ensaio clínico.

Artigo 10.º

Condução dos ensaios clínicos

A condução de um ensaio clínico pode ser alterada de acordo com as modalidades seguintes:

a) Após o início do ensaio clínico, o promotor pode introduzir modificações no protocolo. Se estas forem substanciais e de molde a terem incidências na segurança dos participantes ou a alterar a interpretação das provas científicas em que assenta a realização do ensaio, ou se forem significativas de qualquer outro ponto de vista, o promotor deve notificar os motivos e o teor dessas alterações às autoridades competentes do ou dos Estados-Membros interessados e informar do facto o ou os Comités de Ética envolvidos, nos termos dos artigos 6.º e 9.º

   Com base nos elementos referidos no n.º 3 do artigo 6.º e nos termos do artigo 7.º, o Comité de Ética emitirá um parecer no prazo máximo de 35 dias, a contar da data de recepção da proposta de modificação em boa e devida forma. Se esse parecer for desfavorável, o promotor não pode proceder à alteração do protocolo.

   Se o parecer do Comité de Ética for favorável e se as autoridades competentes dos Estados-Membros não tiverem emitido objecções fundamentadas sobre essas alterações substanciais, o promotor prosseguirá a condução do ensaio clínico, seguindo o protocolo alterado. Caso contrário, o promotor tomará essas objecções em conta e adap-

([1]) JO L 117 de 8.5.1990, p. 1. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 98/81/CE (JO L 330 de 5.12.1998, p. 13).

([2]) JO L 117 de 8.5.1990, p. 15. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 97/35/CE da Comissão (JO L 169 de 27.6.1997, p. 72).

▼B

tará o protocolo conformidade, ou então retirará a sua proposta de alteração;

b) Sem prejuízo do disposto na alínea a) e de acordo com as circunstâncias, nomeadamente a superveniência de qualquer facto novo relacionado com o desenrolar do ensaio ou com o desenvolvimento do medicamento experimental, quando esse facto novo seja susceptível de atingir a segurança dos participantes no ensaio, o promotor e o investigador tomarão as medidas urgentes de segurança adequadas, a fim de proteger os participantes contra um risco imediato. O promotor informará, sem demora, as autoridades competentes destes novos efeitos e das medidas tomadas e garantirá que o Comité de Ética é simultaneamente informado;

c) No prazo de 90 dias após a conclusão de um ensaio clínico, o promotor avisará as autoridades competentes do ou dos Estados-Membros interessados, bem como o Comité de Ética, de que o ensaio clínico terminou. Se a conclusão do ensaio clínico dever ser antecipada, este prazo é reduzido para 15 dias, devendo os motivos ser claramente expostos.

Artigo 11.º

Intercâmbio de informações

1. Os Estados-Membros em cujo território o ensaio clínico se tenha efectuado devem introduzir numa base de dados europeia, acessível unicamente às autoridades competentes dos Estados-Membros, à Agência e à Comissão:

a) Dados extraídos do pedido de autorização referido no n.º 2 do artigo 9.º;

b) Eventuais alterações a esse pedido nos termos do n.º 3 do artigo 9.º;

c) Eventuais alterações ao protocolo nos termos da alínea a) do artigo 10.º;

d) O parecer favorável do Comité de Ética;

e) A declaração de conclusão do ensaio clínico;

f) A menção das inspecções realizadas sobre a conformidade com as boas práticas clínicas.

2. Mediante pedido fundamentado de um Estado-Membro, da Agência ou da Comissão, a autoridade competente a que tiver sido enviado o pedido de autorização deve fornecer todas as informações complementares sobre o ensaio clínico em questão, além das que já constem da base de dados europeia.

3. A Comissão, em consulta com os Estados-Membros, deve formular e publicar directrizes pormenorizadas sobre os dados a incluir na base de dados europeia cujo funcionamento assegura, com o apoio da Agência, bem como sobre os métodos de intercâmbio desses dados a utilizar por via electrónica. Essas directrizes pormenorizadas devem ser elaboradas respeitando estritamente a confidencialidade dos dados.

▼M1

4. Em derrogação do n.º 1, a Agência deve tornar pública parte da informação relativa aos ensaios clínicos pediátricos registada na base de dados europeia nos termos do Regulamento (CE) n.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de Dezembro de 2006, relativo a medicamentos para uso pediátrico ([1]).

([1]) JO L 378 de 27.12.2006, p. 1.

▼B

Artigo 12.º

Suspensão do ensaio ou infracções

1. Se um Estado-Membro tiver razões objectivas para considerar que as condições do pedido de autorização referido no n.º 2 do artigo 9.º deixaram de estar preenchidas, ou dispuser de informações que suscitem dúvidas quanto à segurança ou ao fundamento científico do ensaio clínico, esse Estado-Membro pode suspender ou proibir o ensaio clínico em questão, comunicando essa decisão ao promotor.

Antes de tomar a sua decisão, o Estado-Membro solicitará — salvo em caso de risco iminente — o parecer do promotor e/ou do investigador, que deve ser fornecido no prazo de uma semana.

Nesse caso, a autoridade competente em questão deve informar imediatamente as restantes autoridades competentes, o Comité de Ética interessado, a Agência e a Comissão da sua decisão de suspensão ou proibição, bem como as razões que a motivarem.

2. Se uma autoridade competente tiver motivos objectivos para considerar que o promotor ou o investigador, ou qualquer outro interveniente no ensaio, deixaram de observar as obrigações que lhe incumbem, deve informá-los imediatamente desse facto e expor-lhes o plano de acção que deverão aplicar para remediar a essa situação. A autoridade competente em questão deve comunicar imediatamente esse plano ao Comité de Ética, às restantes autoridades competentes e à Comissão.

Artigo 13.º

Fabrico e importação de medicamentos experimentais

1. Os Estados-Membros tomarão todas as medidas adequadas para que o fabrico e a importação de medicamentos experimentais sejam condicionados à posse de uma autorização. Para obter esta autorização, o requerente, assim como, posteriormente, o titular, devem satisfazer exigências pelo menos equivalentes às que serão definidas de acordo com o procedimento previsto no n.º 2 do artigo 21.º

2. Os Estados-Membros tomarão todas as medidas necessárias para que o titular da autorização prevista no n.º 1 disponha permanente e continuamente de, pelo menos, uma pessoa qualificada que obedeça às condições previstas no artigo 23.º da Segunda Directiva 75/319/CEE do Conselho, de 20 de Maio de 1975, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes aos medicamentos ([1]), responsável nomeadamente pela execução das obrigações especificadas no n.º 3 do presente artigo.

3. Os Estados-Membros tomarão todas as medidas necessárias para que a pessoa qualificada referida no artigo 21.º da Directiva 75/319/CEE, sem prejuízo das suas relações com o fabricante ou o importador, tenha a responsabilidade, no âmbito dos procedimentos previstos no artigo 25.º da citada directiva, de zelar por que:

a) No caso de medicamentos experimentais fabricados no Estado-Membro em causa, cada lote de medicamentos tenha sido fabricado e controlado de acordo com os requisitos da Directiva 91/356/CEE da Comissão, de 13 de Junho de 1991, que estabelece os princípios e directrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano ([2]), com o processo de especificação do produto e com a informação notificada nos termos do n.º 2 do artigo 9.º da presente directiva;

([1]) JO L 147 de 9.6.1975, p. 13. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 93/39/CE (JO L 214 de 24.8.1993, p. 22).
([2]) JO L 193 de 17.7.1991, p. 30.

▼B

b) No caso de medicamentos experimentais fabricados num país terceiro, cada lote de fabrico tenha sido fabricado e controlado de acordo com as normas de boas práticas de fabrico, pelo menos equivalentes às previstas na Directiva 91/356/CEE da Comissão, de acordo com o processo de especificação do produto, e que cada lote de fabrico tenha sido controlado de acordo com a informação notificada nos termos do n.º 2 do artigo 9.º da presente directiva;

c) No caso de medicamentos experimentais que sejam medicamentos de comparação provenientes de países terceiros e que tenham uma autorização de colocação no mercado, quando não puder ser obtida a documentação que ateste que cada lote de fabrico foi fabricado segundo normas de boas práticas de fabrico pelo menos equivalentes às atrás referidas, que cada lote de fabrico foi objecto de todas as análises, ensaios ou verificações pertinentes e necessários para confirmar a sua qualidade de acordo com a informação notificada nos termos do n.º 2 do artigo 9.º da presente directiva.

As indicações pormenorizadas relativas aos elementos a tomar em conta na avaliação dos produtos tendo em vista a sua libertação na Comunidade são elaboradas segundo as orientações das boas práticas de fabrico, e nomeadamente o seu anexo 13. Estas indicações serão adoptadas segundo o procedimento previsto no n.º 2 do artigo 21.º da presente directiva e publicadas nos termos do artigo 19.º A da Directiva 75/319/ /CEE.

Se as alíneas a), b) ou c) forem observadas, os medicamentos experimentais serão dispensados dos controlos posteriores quando forem importados noutro Estado-Membro acompanhados dos certificados de libertação dos lotes, assinados pela pessoa qualificada.

4. Em todos os casos, a pessoa qualificada deve atestar, num livro de registo ou num documento equivalente, que cada lote de fabrico obedece ao disposto no presente artigo. O referido livro de registo ou documento equivalente deve ser actualizado à medida que as operações sejam efectuadas e colocado à disposição dos agentes da autoridade competente durante um período especificado nas disposições dos Estados-Membros em causa. Esse período não será, em qualquer caso, inferior a 5 anos.

5. Qualquer pessoa que, à data do início de aplicação da presente directiva iniciar, no Estado-Membro em que exerce a sua actividade, as actividades da pessoa qualificada referida no artigo 21.º da Directiva 75/319/CEE no que diz respeito aos medicamentos experimentais, sem todavia preencher as condições previstas nos seus artigos 23.º e 24.º, está autorizada a prosseguir tais actividades no Estado-Membro em questão.

Artigo 14.º

Rotulagem

As informações que devem figurar, pelo menos na ou nas línguas oficiais do Estado-Membro, na embalagem exterior dos medicamentos experimentais ou, se esta não existir, no acondicionamento primário, serão publicadas pela Comissão no guia das boas práticas de fabrico dos medicamentos experimentais, aprovado nos termos do artigo 19.ºA da Directiva 75/319/CEE.

Além disso, estas orientações devem estabelecer disposições adaptadas relacionadas com a rotulagem de medicamentos experimentais destinados a ensaios clínicos com as seguintes características:

— a concepção do ensaio não requerer um fabrico ou embalagem particular;

— o ensaio deve ser levado a cabo com medicamentos experimentais que tenham, nos Estados-Membros implicados pelo estudo, uma autorização de comercialização na acepção da Directiva 65/65/

▼B

CEE e tenham sido fabricados ou importados de acordo com as disposições da Directiva 75/319/CEE;

— os pacientes que participam no ensaio terem as mesmas características que os abrangidos pela indicação especificada na autorização acima mencionada.

Artigo 15.º

Verificação da conformidade com as boas práticas clínicas e de fabrico dos medicamentos experimentais

1. Tendo em vista verificar a observância das disposições relativas às boas práticas clínicas e às boas práticas de fabrico, os Estados-Membros designarão, para o efeito, inspectores encarregados de proceder ao exame dos locais em que é executado o ensaio clínico, nomeadamente: o ou os sítios em que ele se desenrola, o sítio de fabrico do medicamento experimental, todos os laboratórios de análises utilizados para o ensaio clínico e/ou as instalações do promotor.

As inspecções serão asseguradas pela entidade competente do Estado-Membro envolvido, que delas informa a Agência. Serão efectuadas em nome da Comunidade e os resultados serão reconhecidos por todos os restantes Estados-Membros. A coordenação de tais inspecções é assegurada pela Agência, no âmbito das suas competências previstas no Regulamento (CEE) n.º 2309/93. Nessa matéria, um Estado-Membro pode solicitar assistência a outro Estado-Membro.

2. Na sequência da inspecção, será elaborado um relatório de inspecção. Salvaguardando embora os aspectos confidenciais, esse relatório deve ser mantido à disposição do promotor. Pode ser facultado aos outros Estados-Membros, ao Comité de Ética, bem como à Agência, mediante pedido fundamentado.

3. A Comissão pode, a pedido da Agência, no âmbito das suas competências previstas no Regulamento (CEE) n.º 2309/93, ou de um Estado-Membro envolvido, e após consulta aos Estados-Membros envolvidos, requer uma nova inspecção, caso a verificação da conformidade das disposições da presente directiva evidencie diferenças entre os Estados-Membros.

4. Sob reserva de eventuais acordos celebrados entre a Comunidade e países terceiros, a Comissão, mediante pedido fundamentado de um Estado-Membro, ou por sua própria iniciativa, ou um Estado-Membro, podem propor a inspecção do centro de ensaio e/ou das instalações do promotor e/ou do fabricante estabelecidos num país terceiro. Esta inspecção deve ser efectuada por inspectores da Comunidade, devidamente qualificados.

5. As directrizes pormenorizadas relativas à documentação sobre o ensaio clínico, que constitui o processo permanente do ensaio, os métodos de arquivo, a qualificação dos inspectores e os procedimentos de inspecção destinadas a verificar a conformidade do ensaio clínico em questão com a presente directiva serão aprovadas e revistas nos termos do procedimento previsto no n.º 2 do artigo 21.º

Artigo 16.º

Notificação de acontecimentos indesejáveis

1. O investigador deve notificar imediatamente ao promotor todos os acontecimentos indesejáveis graves, excepto os que se encontrem recenseados no protocolo ou na brochura do investigador como não carecendo de notificação imediata. A notificação imediata será seguida de relatórios escritos pormenorizados. Na notificação e nos relatórios posteriores os participantes serão identificados por meio de um número de código.

▼B

2. Os acontecimentos indesejáveis e/ou resultados de análise anormais definidos no protocolo como determinantes para as avaliações de segurança serão notificados ao promotor, de acordo com os requisitos de notificação e dentro dos prazos especificados no protocolo.

3. Em caso de morte notificada de um participante, o investigador comunicará ao promotor e ao Comité de Ética todas as informações complementares que lhe sejam solicitadas.

4. O promotor deve conservar registos pormenorizados de todos os acontecimentos indesejáveis que lhe sejam notificados pelo ou pelos investigadores. Estes registos serão enviados aos Estados-Membros em cujo território o ensaio clínico decorra, a pedido destes.

Artigo 17.º

Notificação de efeitos indesejáveis graves

1. a) O promotor deve assegurar que todos os dados importantes relativos a suspeitas de efeitos indesejáveis graves imprevistos que tenham causado, ou possam causar, a morte do participante sejam registados e notificados o mais rapidamente possível às autoridades competentes de todos os Estados-Membros envolvidos, bem como ao Comité de Ética, e, de todo o modo, num prazo nunca superior a 7 dias, a contar do momento em que o promotor tenha tomado conhecimento desse caso, e que sejam seguidamente comunicadas, num novo prazo de 8 dias, as informações pertinentes relativas às sequências desses casos.

   b) Todas as suspeitas de outros efeitos indesejáveis graves imprevistos devem ser notificadas às autoridades competentes envolvidas, bem como ao Comité de Ética interessado o mais rapidamente possível e o mais tardar num prazo não superior a 15 dias, a contar do dia em que o promotor delas tenha tomado conhecimento pela primeira vez.

   c) Os Estados-Membros devem assegurar que todas as suspeitas de efeitos indesejáveis graves imprevistos de um medicamento experimental de que lhes tenha sido dado conhecimento sejam registadas.

   d) O promotor informará igualmente os restantes investigadores.

2. Uma vez por ano, durante todo o período do ensaio, o promotor deve apresentar aos Estados-Membros em que o ensaio clínico decorre, e ao Comité de Ética, uma lista de todas as suspeitas de efeitos indesejáveis graves ocorridos durante esse período, bem como um relatório relativo à segurança dos participantes.

3. a) Os Estados-Membros devem zelar por que todas as suspeitas de efeitos indesejáveis graves imprevistos de um medicamento experimental que tenham sido levados ao seu conhecimento sejam imediatamente introduzidas numa base de dados europeia, unicamente acessível, nos termos do n.º 1 do artigo 11.º, às autoridades competentes dos Estados-Membros, à Agência e à Comissão.

   b) A informação notificada pelo promotor será facultada às autoridades competentes dos Estados-Membros pela Agência.

Artigo 18.º

Indicações relativas aos relatórios

A Comissão, em consulta com a Agência, os Estados-Membros e as partes envolvidas, formulará e publicará indicações detalhadas sobre a recolha, a verificação e a apresentação dos relatórios sobre os aconte-

▼B

cimentos/efeitos adversos assim como as modalidades de descodificação relativas aos efeitos indesejáveis imprevistos.

Artigo 19.º

Disposições gerais

A presente directiva não prejudica a responsabilidade civil e penal do promotor e do investigador. Para o efeito, o promotor, ou o seu representante legal, devem estar estabelecidos na Comunidade.

Os medicamentos experimentais e, se for o caso, os dispositivos utilizados para a administração destes, devem ser fornecidos gratuitamente pelo promotor, salvo se os Estados-Membros tiverem fixado condições específicas aplicáveis em casos excepcionais.

Os Estados-Membros informarão a Comissão das condições que tiverem fixado.

Artigo 20.º

Adaptação ao progresso científico e técnico

A presente directiva será adaptada ao progresso científico e técnico de acordo com o procedimento previsto no n.º 2 do artigo 21.º

Artigo 21.º

Comité

1. A Comissão é assistida pelo Comité Permanente dos Medicamentos de Uso Humano, instituído pelo artigo 2.ºB da Directiva 75/318/ /CEE.

2. Sempre que se faça referência ao presente número, são aplicáveis os artigos 5.º e 7.º da Decisão 1999/468/CE, tendo-se em conta o disposto no seu artigo 8.º

O prazo previsto no n.º 6 do artigo 5.º da Decisão 1999/468/CE é de três meses.

3. O Comité aprova o seu regulamento interno.

Artigo 22.º

Aplicação

1. Os Estados-Membros aprovarão e publicarão as disposições legislativas, regulamentares e administrativas necessárias para dar cumprimento à presente directiva até 1 de Maio de 2003. Do facto informarão imediatamente a Comissão.

Os Estados-Membros aplicarão essas disposições o mais tardar a partir de 1 de Maio de 2004.

Quando os Estados-Membros adoptarem essas disposições, estas deverão incluir uma referência à presente directiva ou ser acompanhadas dessa referência aquando da sua publicação oficial. As modalidades dessa referência serão aprovadas pelos Estados-Membros.

2. Os Estados-Membros comunicarão à Comissão o texto das disposições de direito interno que aprovem no domínio regido pela presente directiva.

▼B

Artigo 23.º

Entrada em vigor

A presente directiva entra em vigor no dia da sua publicação no *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*.

Artigo 24.º

Destinatários

Os Estados-Membros são destinatários da presente directiva.