Acest document reprezintă un instrument de documentare, iar instituțiile nu își asumă responsabilitatea pentru conținutul său.

►B **DIRECTIVA 2001/20/CE A PARLAMENTULUI EUROPEAN ȘI A CONSILIULUI**

din 4 aprilie 2001

de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative ale statelor membre privind aplicarea bunelor practici clinice în cazul efectuării de studii clinice pentru evaluarea produselor medicamentoase de uz uman

(JO L 121, 1.5.2001, p. 34)

Astfel cum a fost modificată prin:

		Jurnalul Oficial		
		NR.	Pagina	Data
►M1	Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 al Parlamentului European și al Consiliului din 12 decembrie 2006	L 378	1	27.12.2006

▼B

DIRECTIVA 2001/20/CE A PARLAMENTULUI EUROPEAN ȘI A CONSILIULUI

din 4 aprilie 2001

de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative ale statelor membre privind aplicarea bunelor practici clinice în cazul efectuării de studii clinice pentru evaluarea produselor medicamentoase de uz uman

PARLAMENTUL EUROPEAN ȘI CONSILIUL UNIUNII EUROPENE,

având în vedere Tratatul de instituire a Comunității Europene, în special articolul 95,

având în vedere propunerea Comisiei ([1]),

având în vedere avizul Comitetului Economic și Social ([2]),

hotărând în conformitate cu procedura prevăzută la articolul 251 din tratat ([3]),

întrucât:

(1) Directiva 65/65/CEE a Consiliului din 26 ianuarie 1965 de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative cu privire la produsele medicamentoase ([4]) prevede că cererile de autorizare de introducere pe piață a unui produs medicamentos sunt însoțite de un dosar care conține informații și documente cu privire la rezultatele testelor și studiilor clinice realizate asupra produsului; Directiva 75/318/CEE a Consiliului din 20 mai 1975 de apropiere a legislațiilor statelor membre privind standardele și protocoalele analitice, toxico-farmacologice și clinice în ceea ce privește testarea produselor medicamentoase ([5]) enunță norme uniforme de constituire și de prezentare a acestor dosare.

(2) Principiile de bază recunoscute privind desfășurarea studiilor clinice pe subiecți umani se bazează pe protecția drepturilor și a demnității umane în ceea ce privește aplicațiile biologiei și medicinei, astfel cum este invocată, de exemplu, în versiunea din 1996 a Declarației de la Helsinki; protecția participanților la un studiu clinic este asigurată printr-o evaluare a riscurilor bazată pe rezultatele testărilor toxicologice prealabile oricărui studiu clinic, prin controlul exercitat de către comitetele de etică și autoritățile competente ale statelor membre, precum și prin normele de protecție a datelor personale.

(3) Trebuie protejate, în special, persoanele care nu sunt în măsură să își dea consimțământul legal pentru participarea la studiile clinice. Sarcina de a stabili norme în această privință le revine statelor membre. Aceste persoane nu pot fi antrenate în studii clinice în cazul în care aceleași rezultate pot fi obținute atunci când se face apel la persoane capabile de a-și da consimțământul. În mod

([1]) JO C 306, 8.10.1997, p. 9 și JO C 161, 8.6.1999, p. 5.
([2]) JO C 95, 30.3.1998, p. 1.
([3]) Avizul Parlamentului European din 17 noiembrie 1998 (JO C 379, 7.12.1998, p. 27), Poziția comună a Consiliului din 20 iulie 2000 (JO C 300, 20.10.2000, p. 32) și Decizia Parlamentului European din 12 decembrie 2000 (nepublicată încă în Jurnalul Oficial). Decizia Consiliului din 26 februarie 2001.
([4]) JO 22, 9.2.1965, p. 1/65. Directivă, astfel cum a fost modificată ultima dată prin Directiva 93/39/CEE a Consiliului (JO L 214, 24.8.1993, p. 22).
([5]) JO L 147, 9.6.1975, p. 1. Directivă, astfel cum a fost modificată ultima dată prin Directiva 1999/83/CE a Comisiei (JO L 243, 15.9.1999, p. 9).

▼B

normal, aceste persoane participă la studii clinice numai în cazul în care există speranța că administrarea produsului medicamentos ar însemna pentru pacient un beneficiu direct mai important decât riscurile. Cu toate acestea, este indispensabilă realizarea de studii clinice implicând copii în scopul îmbunătățirii tratamentului existent pentru aceştia. Copiii constituie o populație vulnerabilă care prezintă diferențe de dezvoltare fiziologică și psihologică în raport cu adulții, ceea ce face ca cercetarea legată de vârstă și dezvoltare în favoarea acestora să fie importantă. Produsele medicamentoase destinate copiilor, inclusiv vaccinurile, trebuie testate științific înainte de a fi puse în circulație, ceea ce se poate face numai în cazul în care există garanția că produsele medicamentoase care pot avea o valoare clinică importantă pentru copii sunt studiate complet. Studiile clinice indispensabile în acest sens ar trebui realizate prin protejarea optimă a subiecților. Este necesar, prin urmare, să se definească criteriile de protecție a copiilor în cazul studiilor clinice.

(4) În cazul celorlalte persoane aflate în incapacitate de a-și da consimțământul, cum ar fi bolnavii mintal, pacienții supuși tratamentelor psihiatrice etc., care participă la studii clinice, trebuie să fie prevăzute și mai multe restricții. Produsele medicamentoase de testat pot fi administrate tuturor acestor persoane numai în cazul în care există temeiuri că pentru pacient rezultă un beneficiu direct mai mare decât riscurile la care se expune acesta. În plus, în aceste cazuri este indispensabil, înaintea participării la orice studiu clinic, consimțământul scris al reprezentantului legal al pacientului, dat cu acordul medicului curant.

(5) Noțiunea de reprezentant legal are relevanță în dreptul intern în vigoare și poate, prin urmare, include persoane fizice sau juridice, o autoritate și un organism prevăzute de dreptul intern.

(6) Pentru a asigura mai bine protecția sănătății, nu vor fi efectuate testări depășite sau repetitive în Comunitate sau în țările terțe; este necesar prin urmare ca armonizarea cerințelor tehnice care se aplică dezvoltării produselor medicamentoase să fie realizată într-un cadru adecvat, și anume, cel creat de Conferința internațională privind armonizarea.

(7) În vederea obținerii din partea Comisiei a autorizației de comercializare, produsele medicamentoase care intră în domeniul de aplicare a părții A a anexei la Regulamentul (CEE) nr. 2309/93 al Consiliului din 22 iulie 1993 de stabilire a procedurilor comunitare pentru autorizarea și supravegherea produselor medicamentoase de uz uman și veterinar și de instituire a unei agenții europene pentru evaluarea produselor medicamentoase ([1]), din care fac parte produsele destinate terapiei genetice și celulare, trebuie să facă obiectul unei evaluări științifice prealabile, asigurate de către Agenția europeană pentru evaluarea produselor medicamentoase, denumită în continuare „Agenție”, sprijinită de Comitetul pentru produse medicamentoase brevetate; în cursul acestei evaluări, comitetul menționat poate cere informații complete privind rezultatele studiilor clinice pe baza cărora este solicitată o autorizație de comercializare și, prin urmare, modul în care au fost efectuate aceste studii, putând chiar cere solicitantului autorizației să realizeze studii clinice suplimentare; în consecință, este necesar să fie prevăzute dispoziții care să permită Agenției să dețină toate informațiile privind desfășurarea unui studiu clinic pentru astfel de produse medicamentoase.

(8) Formularea unui aviz unic pentru fiecare stat membru implicat reduce intervalul până la începerea unui studiu clinic, fără a compromite confortul participanților la studiu și fără a exclude posibilitatea respingerii studiului în anumite locuri.

([1]) JO L 214, 24.8.1993, p. 1. Regulament, astfel cum a fost modificat prin Regulamentul (CE) nr. 649/98 al Comisiei (JO L 88, 24.3.1998, p. 7).

▼B

(9) Este necesar ca statele membre în care se desfăşoară un studiu clinic să dispună de informaţii privind conţinutul, iniţierea şi finalizarea studiului respectiv şi ca toate celelalte state membre să poată dispune de aceleaşi informaţii; este necesar, prin urmare, să fie înfiinţată o bancă de date europeană care să reunească aceste informaţii cu respectarea normelor de confidenţialitate.

(10) Studiile clinice reprezintă o operaţiune complexă care, în general, durează mai mult de unul sau câţiva ani, în care sunt implicaţi cel mai adesea mai mulţi protagonişti şi mai multe locuri de investigare, aflate adesea în mai multe state membre. Practicile actuale din statele membre diferă sensibil atât în ceea ce priveşte modalităţile de iniţiere şi de desfăşurare a studiilor clinice, cât şi nivelul foarte variabil al cerinţelor privind finalizarea acestora, fapt din care rezultă întârzieri şi complicaţii care afectează desfăşurarea efectivă a studiilor clinice pe teritoriul comunitar. Prin urmare, este necesară simplificarea şi armonizarea normelor administrative privind aceste studii, prin stabilirea unei proceduri clare şi transparente şi prin crearea condiţiilor propice pentru o coordonare eficientă a acestor studii clinice de către autorităţile în cauză din Comunitate.

(11) În general, ar trebui prevăzută o autorizaţie implicită, ceea ce înseamnă că, în cazul unui vot pozitiv al comitetului de etică şi în absenţa obiecţiei autorităţii competente la expirarea unui anumit termen, studiile clinice ar putea începe. În cazuri excepţionale, care ridică probleme deosebit de complexe, este, cu toate acestea, indispensabilă o autorizaţie scrisă explicită.

(12) Este necesar ca produselor medicamentoase experimentale să li se aplice principiile de bună practică privind fabricaţia.

(13) Este necesar să fie prevăzute dispoziţii speciale pentru etichetarea acestor produse medicamentoase.

(14) Anumite studii clinice necomerciale efectuate de cercetători fără participarea industriei farmaceutice pot fi benefice pentru pacienţii implicaţi. Directiva ar trebui să ţină seama de situaţia specială a studiilor a căror concepţie nu necesită o fabricaţie sau o ambalare specială, în cazul în care aceste studii sunt efectuate cu produse medicamentoase, fabricate sau importate în conformitate cu dispoziţiile Directivei 75/319/CEE şi ale Directivei 91/356/CEE, care beneficiază de o autorizaţie de comercializare în înţelesul Directivei 65/65/CEE şi pe pacienţi care prezintă aceleaşi caracteristici ca şi cei care sunt cuprinşi în indicaţia menţionată în această autorizaţie de comercializare. Etichetarea produselor medicamentoase experimentale destinate studiilor de această natură ar trebui să facă obiectul dispoziţiilor simplificate prevăzute de orientările privind buna practică de fabricaţie a produselor medicamentoase experimentale şi de Directiva 91/356/CEE.

(15) Verificarea conformităţii faţă de standardele de bună practică clinică şi controlul datelor, informaţiilor şi documentelor în vederea confirmării corectitudinii culegerii, înregistrării şi comunicării acestor date sunt indispensabile pentru justificarea participării unor subiecţi umani la studiile clinice.

(16) Este necesar ca participanţii la un studiu să consimtă ca informaţiile personale despre ei să fie examinate, în timpul inspecţiilor efectuate de către autorităţile competente şi persoanele autorizate, ştiindu-se că aceste informaţii personale vor fi prelucrate strict confidenţial şi nu vor fi făcute publice.

(17) Prezenta directivă se aplică fără a aduce atingere Directivei 95/46/CE a Parlamentului European şi a Consiliului din 24 octombrie 1995 privind protecţia persoanelor fizice în

▼B

ceea ce privește prelucrarea datelor cu caracter personal și libera circulație a acestor date ([1]).

(18) Este necesar, de asemenea, să fie prevăzută supravegherea reacțiilor adverse care pot apărea în cursul studiilor clinice, prin folosirea unor proceduri comunitare de supraveghere (farmacovigilența), în scopul garantării opririi imediate a studiilor clinice care comportă un nivel de risc inacceptabil.

(19) Trebuie adoptate măsurile necesare pentru aplicarea prezentei directive în conformitate cu Decizia 1999/468/CE a Consiliului din 28 iunie 1999 de stabilire a procedurilor de exercitare a competențelor de punere în aplicare conferite Comisiei ([2]),

ADOPTĂ PREZENTA DIRECTIVĂ:

Articolul 1

Domeniul de aplicare

(1) Prezenta directivă stabilește dispozițiile speciale privind desfășurarea studiilor clinice, inclusiv a studiilor clinice multicentrice, pe subiecți umani și cu privire la produsele medicamentoase definite la articolul 1 din Directiva 65/65/CEE, în special în ceea ce privește aplicarea bunelor practici clinice. Prezenta directivă nu se aplică studiilor observaționale.

(2) Bunele practici clinice constituie un ansamblu de cerințe privind calitatea în domeniul etic și științific, recunoscute pe plan internațional, care trebuie respectate în timpul planificării, realizării, înregistrării și notificării studiilor clinice la care participă subiecți umani. Respectarea acestor bune practici garantează protecția drepturilor, siguranței și confortului participanților la studiile clinice, precum și credibilitatea rezultatelor studiilor clinice.

(3) În conformitate cu procedura prevăzută la articolul 21 alineatul (2), principiile de bună practică clinică și orientările detaliate conforme cu aceste principii sunt adoptate și, după caz, revizuite pentru a ține seama de progresul științific și tehnic.

Comisia publică aceste orientări detaliate.

(4) Toate studiile clinice, inclusiv studiile de biodisponibilitate și bioechivalență, sunt concepute, realizate și notificate în conformitate cu principiile de bună practică clinică.

Articolul 2

Definiții

În sensul prezentei directive, următorii termeni se definesc astfel:

(a) „studiu clinic”: orice investigație aspra ființei umane efectuată cu scopul de a determina sau confirma efectele clinice, farmacologice și celelalte efecte farmacodinamice ale unuia sau mai multor produse medicamentoase experimentale, de a pune în evidență orice efect nedorit al unuia sau mai multor produse medicamentoase experimentale și/sau de a studia absorbția, distribuția, metabolismul și eliminarea unuia sau mai multor produse medicamentoase experimentale, pentru a avea confirmarea eficacității și/sau a caracterului lor inofensiv.

Aceasta include studii clinice desfășurate într-un singur loc sau în mai multe locuri, în unul sau mai multe state membre;

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

▼B

(b) „studiu clinic multicentric”: studiu clinic realizat în conformitate cu un singur protocol, dar în locuri diferite și, prin urmare, de către mai mulți investigatori, în care locurile studiului se află într-un singur stat membru, în mai multe state membre și/sau în statele membre și în țări terțe;

(c) „studiu observațional”: studiu în cadrul căruia produsul sau produsele medicamentoase este/sunt prescrise în modul obișnuit în conformitate cu condițiile stabilite în autorizația de comercializare. Încadrarea pacientului într-o anumită strategie terapeutică nu este stabilită anterior printr-un protocol de studiu, ci decurge din practicile curente, iar decizia de prescriere a produselor medicamentoase este clar disociată de cea de includere a pacientului în studiu. Pacienților nu trebuie să li se aplice nici o procedură suplimentară de diagnosticare sau de supraveghere, iar pentru analizarea informațiilor culese sunt utilizate metode epidemiologice;

(d) „produs medicamentos experimental”: principiu activ sub formă de produs farmaceutic sau placebo experimentat sau utilizat ca reper într-un studiu clinic, inclusiv produsele care beneficiază deja de o autorizație de comercializare, dar care sunt utilizate sau formulate (prezentare sau ambalare) diferit de forma autorizată sau sunt folosite pentru o indicație neautorizată sau în scopul obținerii unor informații suplimentare asupra formei autorizate;

(e) „sponsor”: persoană, societate, instituție sau organism care răspunde de inițierea, gestionarea și finanțarea unui studiu clinic;

(f) „investigator”: un medic sau o persoană care exercită o profesie agreată în statele membre pentru realizarea unei munci de investigare, în temeiul cunoștințelor științifice sau al experienței în domeniul îngrijirii pacienților pe care această investigare o impune. Investigatorul răspunde de desfășurarea studiului clinic în locul de desfășurare a acestuia. În cazul în care un studiu clinic este realizat, în acest loc, de o echipă, investigatorul răspunde de echipă și poate fi numit investigator principal;

(g) „broșură pentru investigator”: totalitatea datelor clinice și nonclinice privind produsul sau produsele medicamentoase destinate experimentelor clinice și care sunt relevante pentru studiul acestor produse, în cazul utilizării pe subiecți umani;

(h) „protocol”: document care descrie obiectivul sau obiectivele, concepția, metoda, aspectele statistice și organizarea unui studiu. Termenul „protocol” se referă la protocol, versiunile succesive și modificările acestuia;

(i) „participant”: persoană care participă la un studiu clinic, fie că primește produsul medicamentos experimental, fie că servește drept martor;

(j) „consimțământ în deplină cunoștință de cauză”: decizia, care trebuie să fie în formă scrisă, datată și semnată, de a participa la un studiu clinic, luată de bună voie, după o informare corectă asupra naturii, importanței, consecințelor și riscurilor și după primirea unei documentații corespunzătoare, de către o persoană în măsură să își dea consimțământul sau, în cazul în care este vorba de o persoană care nu este în măsură să o facă, de către reprezentantul legal al acesteia; în cazul în care persoana respectivă nu este în măsură să scrie, aceasta își poate da consimțământul oral în prezența a cel puțin unui martor, în cazuri excepționale prevăzute de legislația internă;

(k) „comitet de etică”: organism independent, într-un stat membru, compus din profesioniști în domeniul sănătății și din membri care nu sunt medici, care are sarcina de a proteja drepturile, siguranța și confortul participanților la un studiu clinic și de a asigura publicul în această privință, în special prin formularea unei recomandări asupra protocolului de studiu, a aptitudinii investigatorilor și a calității adecvate a instalațiilor, precum și asupra metodelor și docu-

▼B

mentelor care trebuie utilizate pentru a informa participanții la studiu în scopul obținerii consimțământului lor în deplină cunoștință de cauză;

(l) „inspecție”: activitate întreprinsă de o autoritate competentă care constă în examinarea oficială a documentelor, instalațiilor, înregistrărilor, sistemelor de asigurare a calității și a oricărui alt element care, în conformitate cu avizul autorității competente, au legătură cu studiul clinic și care se pot afla la locul studiului, în localurile sponsorului și ale organismului de cercetare subcontractant sau în orice altă instituție pe care autoritatea competentă consideră că este necesar să le inspecteze;

(m) „eveniment advers”: orice manifestare nocivă survenită la un pacient sau participant la un studiu clinic, tratat cu un produs medicamentos și care nu este neapărat legată de acel tratament;

(n) „reacție adversă”: orice reacție nocivă și nedorită față de un produs medicamentos experimental, indiferent de doza administrată;

(o) „eveniment advers grav sau reacție adversă gravă”: un eveniment sau o reacție adversă care, indiferent de doză, duce la deces, pune în pericol viața participantului, necesită o spitalizare sau prelungirea spitalizării, provoacă un handicap sau o incapacitate importantă sau de durată ori se traduce printr-o anomalie sau malformație congenitală;

(p) „reacție adversă neașteptată”: o reacție adversă a cărei natură sau gravitate nu concordă cu informațiile privind produsul (de exemplu, broșura pentru investigator a unui produs experimental neautorizat sau, în cazul unui produs autorizat, nota care însoțește rezumatul privind caracteristicile produsului).

Articolul 3

Protecția participanților la studiile clinice

(1) Prezenta directivă se aplică fără a aduce atingere dispozițiilor de drept intern privind protecția participanților la studii clinice în cazul în care aceste dispoziții au un domeniu de aplicare mai mare decât cel din prezenta directivă și în care sunt conforme cu procedurile și termenele prevăzute de aceasta din urmă. Statele membre adoptă, în cazul în care nu au făcut încă acest lucru, norme detaliate pentru protejarea contra abuzurilor a persoanelor aflate în incapacitate de a-și da consimțământul în deplină cunoștință de cauză.

(2) Un studiu clinic poate fi efectuat numai în cazul în care:

(a) riscurile și inconvenientele previzibile au fost evaluate cu privire la beneficiul așteptat pentru subiectul participant la studiu și pentru alți pacienți actuali sau viitori. Un studiu clinic poate fi inițiat numai în cazul în care comitetul de etică și autoritatea competentă hotărăsc că beneficiile așteptate în plan terapeutic sau în folosul sănătății publice justifică riscurile și poate continua numai în cazul în care este urmărită în permanență respectarea acestei cerințe;

(b) subiectul participant la studiul clinic sau, în cazul în care această persoană nu este în măsură să își dea consimțământul în deplină cunoștință de cauză, reprezentantul său legal a avut posibilitatea, prin intermediul unei discuții prealabile cu investigatorul sau cu un membru al echipei de cercetare, să înțeleagă obiectivele, riscurile și inconvenientele studiului precum și condițiile în care acesta se va realiza și a fost, de asemenea, informat asupra dreptului său de a se retrage din studiul clinic în orice moment;

(c) dreptul participantului la respectarea integrității sale fizice și mintale, dreptul participantului la viața privată, precum și la protecția datelor care îl privesc în conformitate cu Directiva 95/46/CE sunt garantate;

▼B

(d) subiectul participant la studiul clinic sau, în cazul în care această persoană este în incapacitate de a-şi da consimţământul în deplină cunoştinţă de cauză, reprezentantul său legal şi-a dat consimţământul în formă scrisă după ce a fost informat asupra naturii, duratei, consecinţelor şi riscurilor studiului clinic; în cazul în care persoana implicată nu poate scrie, aceasta îşi poate da consimţământul oral în prezenţa a cel puţin unui martor, în cazuri excepţionale prevăzute de legislaţia internă;

(e) participantul poate, în orice moment şi fără angajarea vreunui prejudiciu în sarcina acestuia, să se retragă din studiu ca urmare a revocării consimţământului în deplină cunoştinţă de cauză;

(f) există dispoziţii privind asigurarea sau indemnizaţia de acoperire a responsabilităţii investigatorului sau a sponsorului.

(3) Asistenţa medicală a participanţilor la studiile clinice şi deciziile medicale luate în privinţa acestora se află în responsabilitatea unui medic calificat corespunzător sau, după caz, a unui medic stomatolog calificat.

(4) Participantul dispune de un punct de contact de la care poate obţine informaţii suplimentare.

Articolul 4

Studiile clinice pe minori

În afara oricărei alte restricţii relevante, un studiu clinic pe subiecţi minori nu se poate efectua decât în cazul în care:

(a) a fost obţinut consimţământul în cunoştinţă de cauză al părinţilor sau al reprezentantului legal; acest consimţământ trebuie să exprime voinţa prezumată a minorului şi poate fi anulat în orice moment fără angajarea vreunui prejudiciu în sarcina acestuia;

(b) minorul a primit informaţii, în funcţie de capacitatea sa de înţelegere, din partea unui personal cu experienţă în privinţa minorilor, cu privire la studiul clinic, la riscuri şi beneficii;

(c) dorinţa explicită a unui minor, în măsură să îşi formeze o opinie şi de a evalua aceste informaţii, de a refuza participarea la studiul clinic sau de a se retrage în orice moment este examinată de către investigator sau, după caz, de către investigatorul principal;

(d) nici o încurajare şi nici un avantaj financiar nu pot fi acordate, în afara compensaţiilor;

(e) anumite avantaje directe pentru grupul de pacienţi sunt obţinute din studiul clinic şi numai în cazul în care o asemenea cercetare este esenţială pentru validarea datelor obţinute în studiile clinice pe persoane în măsură să îşi dea consimţământul în deplină cunoştinţă de cauză sau prin alte metode de cercetare; pe lângă aceasta, această cercetare trebuie să se raporteze direct la o condiţie clinică de care suferă minorul în cauză sau să fie de aşa natură încât să poată fi efectuată numai pe minori;

(f) au fost respectate orientările ştiinţifice corespunzătoare ale Agenţiei;

(g) studiile clinice au fost concepute astfel încât să reducă la minimum durerea, disconfortul, teama şi orice alt risc previzibil legat de boală şi de nivelul evoluţiei acesteia; pragul de risc şi gradul de atingere a acestuia trebuie definite în mod special şi reexaminate constant;

(h) protocolul a fost adoptat de un comitet de etică beneficiind de competenţe în pediatrie sau după consultarea privind problemele clinice, etice şi psihosociale legate de pediatrie;

(i) interesele pacientului primează întotdeauna în faţa celor ale ştiinţei şi societăţii.

▼B

Articolul 5

Studiile clinice pe persoanele majore aflate în incapacitate de a-și da consimțământul legal în deplină cunoștință de cauză

Toate cerințele relevante enumerate pentru persoane în măsură să își dea consimțământul în deplină cunoștință de cauză se aplică altor persoane aflate în incapacitate de a-și da un astfel de consimțământ. În afara acestor cerințe, participarea la un studiu clinic a persoanelor majore aflate în incapacitate care nu și-au dat sau nu au refuzat să își de consimțământul în deplină cunoștință de cauză înainte de declanșarea incapacității lor nu este posibilă decât în cazul în care:

(a) a fost obținut consimțământul în deplină cunoștință de cauză al reprezentantului legal; acesta trebuie să exprime voința prezumată a pacientului și poate fi anulat în orice moment fără angajarea vreunei prejudiciu în sarcina acestuia;

(b) persoana aflată în incapacitate de a-și da consimțământul legal în deplină cunoștință de cauză a primit informații, în funcție de capacitatea sa de înțelegere, cu privire la studiul clinic, la riscuri și beneficii;

(c) dorința explicită a unui subiect, în măsură să își formeze o opinie și să evalueze aceste informații, de a refuza participarea la studiul clinic sau de a se retrage în orice moment este examinată de către investigator sau, după caz, de către investigatorul principal;

(d) nici o încurajare și nici un avantaj financiar nu sunt acordate în afara compensațiilor;

(e) această cercetare este esențială pentru validarea datelor obținute în studiile clinice pe persoane în măsură să își dea consimțământul în deplină cunoștință de cauză sau prin alte metode de cercetare și se referă direct la o condiție clinică ce pune viața în pericol sau atrage după sine o debilitate de care suferă persoana majoră în cauză aflată în incapacitate;

(f) studiile clinice au fost concepute pentru a reduce la minimum durerea, disconfortul, teama și orice alt risc previzibil legate de boală și de nivelul de evoluție al acesteia; pragul de risc și gradul de atingere sunt definite în mod special și reexaminate constant;

(g) protocolul a fost adoptat de către un comitet de etică beneficiind de competențe în ceea ce privește boala și populația implicată sau după consultarea asupra problemelor clinice, etice și psihosociale legate de boală și de populația implicată;

(h) interesele pacientului primează totdeauna în fața celor ale științei și societății;

(i) există o speranță justificată că administrarea produsului medicamentos de testat oferă pacientului beneficii mai mari decât riscul sau nu prezintă nici un risc.

Articolul 6

Comitetul de etică

(1) Pentru realizarea studiilor clinice, statele membre adoptă măsurile necesare pentru instituirea și funcționarea comitetului de etică.

(2) Comitetul de etică trebuie să își dea avizul înainte de inițierea oricărui studiu clinic în privința căruia a fost solicitat.

(3) Comitetul de etică își formulează avizul ținând seama, în special, de următoarele elemente:

(a) relevanța studiului clinic și a concepției acestuia;

▼B

(b) caracterul satisfăcător al evaluării beneficiilor şi riscurilor anticipate, astfel cum se prevede la articolul 3 alineatul (2) litera (a), şi caracterul întemeiat al concluziilor;

(c) protocolul;

(d) aptitudinea investigatorului şi a colaboratorilor;

(e) broşura investigatorului;

(f) calitatea instalaţiilor;

(g) calitatea adecvată şi completă a informaţiilor scrise de furnizat, precum şi procedura de urmat în vederea obţinerii consimţământului în deplină cunoştinţă de cauză şi justificarea cercetării privind persoane aflate în incapacitate de a-şi da consimţământul în deplină cunoştinţă de cauză în ceea ce priveşte restricţiile specifice prevăzute la articolul 3;

(h) dispoziţiile în vederea despăgubirii sau a compensaţiei, în caz de vătămare sau deces imputabile studiului clinic;

(i) toate asigurările sau indemnizaţiile de acoperire a responsabilităţii investigatorului şi a sponsorului;

(j) valoarea şi, după caz, normele de retribuire sau compensare eventuală a investigatorilor şi participanţilor la studiu, precum şi elementele relevante ale oricărui contract prevăzut între sponsor şi unitatea în care se desfăşoară studiul clinic;

(k) modalităţile de recrutare a participanţilor.

(4) Fără a aduce atingere dispoziţiilor prezentului articol, un stat membru poate decide că autoritatea competentă pe care a desemnat-o în conformitate cu articolul 9 are sarcina de a examina elementele prevăzute de prezentul articol alineatul (3) literele (h), (i), (j) şi de a emite un aviz în această privinţă.

În cazul în care un stat membru se prevalează de prezenta dispoziţie, acesta informează Comisia, celelalte state membre şi Agenţia cu privire la aceasta.

(5) Comitetul de etică dispune de un termen de cel mult 60 de zile, începând cu data primirii cererii în formă legală, pentru a comunica solicitantului precum şi autorităţii competente a statului membru implicat avizul său motivat.

(6) În timpul perioadei de examinare a cererii de avizare, comitetul de etică nu poate formula decât o singură cerere de informare în completarea datelor deja furnizate de către solicitant. Termenul prevăzut la alineatul (5) este suspendat până la primirea noilor informaţii.

(7) Nu se poate acorda nici o prelungire a termenului de 60 de zile menţionat la alineatul (5), cu excepţia cazului în care este vorba de studii care implică produse medicamentoase pentru terapii genetice şi terapii celulare, precum şi produse medicamentoase care conţin organisme modificate genetic. În acest caz, poate fi acordată o prelungire de cel mult 30 de zile. Pentru aceste produse, perioada de 90 zile poate fi prelungită cu 90 zile suplimentare, în cazul consultării unui grup sau comitet în conformitate cu reglementările şi procedurile statului membru implicat. În cazul terapiei celulare xenogenetice nu există limitare a termenului de autorizare.

Articolul 7

Avizul unic

Pentru studiile clinice multicentrice limitate la teritoriul unui singur stat membru, statele membre definesc o procedură care prevede, fără a

▼B

aduce atingere numărului comitetelor de etică, formularea unui aviz unic pentru respectivele state membre.

În cazul studiilor clinice multicentrice efectuate simultan în mai multe state membre va exista un aviz unic pentru fiecare stat membru implicat în studiul clinic.

Articolul 8

Indicații detaliate

Comisia, consultându-se cu statele membre și cu părțile implicate, formulează și publică indicații detaliate privind prezentarea cererii și documentele de furnizat pentru solicitarea avizului comitetului de etică, în special în ceea ce privește informațiile comunicate participanților, precum și garanțiile corespunzătoare pentru asigurarea protecției datelor personale.

Articolul 9

Inițierea unui studiu clinic

(1) Statele membre adoptă măsurile de precauție necesare pentru ca inițierea unui studiu clinic să fie efectuată în conformitate cu procedura prevăzută de prezentul articol.

Sponsorul nu poate începe un studiu clinic decât după ce a primit de la comitetul de etică un aviz favorabil și cu condiția ca autoritatea competentă a statului membru în cauză să nu fi adus sponsorului obiecții motivate. Procedurile de urmat în vederea luării acestei decizii se pot derula sau nu în paralel, potrivit dorinței sponsorului.

(2) Înainte de inițierea oricărui studiu clinic, sponsorul este obligat să depună autorității competente a statului membru în care urmează să desfășoare studiul clinic o cerere validă de autorizare.

(3) În cazul în care autoritatea competentă a statului membru semnalează sponsorului că are obiecții motivate, sponsorul poate modifica, o singură dată, conținutul cererii prevăzute la alineatul (2) pentru a ține seama de obiecțiile semnalate. În cazul în care sponsorul nu modifică cererea respectivă în conformitate cu obiecțiile, aceasta este considerată refuzată, iar studiul clinic nu poate fi inițiat.

(4) Examinarea unei cereri valide de autorizare de către autoritatea competentă menționată la alineatul (2) este realizată cât mai repede posibil și nu poate depăși 60 de zile. Statele membre pot stabili, în domeniul lor de competență, un termen mai scurt de 60 de zile, în cazul în care prin aceasta se conformează practicii curente. Cu toate acestea, autoritatea competentă poate notifica sponsorului, înainte de expirarea acestui termen, că nu are nici un motiv de a nu accepta cererea.

Nici o altă prelungire a termenului menționat la primul alineat nu poate fi acordată, cu excepția studiilor clinice care privesc produsele medicamentoase enumerate la alineatul (6), pentru care se acordă o prelungire maximă de 30 de zile. Pentru aceste produse, această perioadă de 90 de zile se mai poate prelungi cu încă 90 de zile în cazul consultării unui grup sau comitet, în conformitate cu reglementările și procedurile statului membru în cauză. În cazul terapiei celulare xenogenetice nu există limitare a duratei de autorizare.

(5) Fără a aduce atingere alineatului (6), pot fi supuse, cu toate acestea, unei autorizări scrise prealabile inițierii lor, studiile clinice privind produsele medicamentoase care nu au autorizare de comercializare în înțelesul Directivei 65/65/CEE și care sunt menționate în partea A a anexei la Regulamentul (CEE) nr. 2309/93, precum și pentru alte produse medicamentoase care au caracteristici speciale, cum ar fi produsele medicamentoase ale căror ingrediente active sunt produse

▼B

biologice de origine umană sau animală sau pentru a căror fabricare sunt necesare astfel de componente.

(6) Autorizarea scrisă este necesară înainte de inițierea studiilor clinice care implică produse medicamentoase pentru terapie genetică, pentru terapie celulară somatică, inclusiv pentru terapie celulară xenogenetică, precum și produsele medicamentoase care conțin organisme modificate genetic. Nici un studiu terapeutic genetic care duce la modificări ale identității genetice a participantului nu poate fi efectuat.

(7) Această autorizație este eliberată fără a aduce atingere aplicării eventuale a Directivei 90/219/CEE a Consiliului din 23 aprilie 1990 privind utilizarea limitată a microorganismelor modificate genetic ([1]) și a Directivei 90/220/CEE a Consiliului din 23 aprilie 1990 privind diseminarea voluntară a organismelor modificate genetic în mediul ambiant ([2]).

(8) În consultare cu statele membre, Comisia formulează și publică indicații detaliate privind:

(a) prezentarea și conținutul cererii menționate la alineatul (2), precum și documentele care trebuie furnizate o dată cu aceasta, privind calitatea și fabricarea produsului medicamentos experimental, testările toxicologice și farmacologice, protocolul și informațiile clinice privind produsul medicamentos experimental, în special broșura pentru investigator;

(b) prezentarea și conținutul propunerii de modificare menționate la articolul 10 litera (a) privind modificările substanțiale aduse protocolului;

(c) declarația privind încheierea studiului clinic.

Articolul 10

Desfășurarea unui studiu clinic

Desfășurarea unui studiu clinic se poate modifica, în conformitate cu procedura descrisă mai jos:

(a) după inițierea studiului clinic, sponsorul poate aduce modificări protocolului. În cazul în care aceste modificări sunt substanțiale și sunt de natură să aibă impact asupra siguranței participanților sau pot schimba interpretarea documentelor științifice care susțin derularea studiului, sau în cazul în care sunt semnificative din orice alt punct de vedere, sponsorul comunică motivele și conținutul acestor modificări autorităților competente din sau ale statelor membre implicate și informează cu privire la aceasta comitetul sau comitetele de etică implicate în conformitate cu articolele 6 și 9.

Pe baza elementelor menționate la articolul 6 alineatul (3) și în conformitate cu articolul 7, comitetul de etică prezintă un aviz într-un termen de maximum 35 de zile începând cu data de primire a propunerii de modificare. În cazul în care acest aviz nu este favorabil, sponsorul nu poate pune în aplicare modificarea protocolului.

În cazul în care avizul comitetului de etică este favorabil și autoritățile competente din statele membre nu au emis obiecții motivate față de aceste modificări substanțiale, sponsorul continuă desfășurarea studiului clinic în conformitate cu protocolul modificat. În caz contrar, fie sponsorul ține seama de aceste obiecții și adaptează, în consecință, modificarea prevăzută de protocol, fie își retrage propunerea de modificare;

([1]) JO L 117, 8.5.1990, p. 1. Directivă, astfel cum a fost modificată ultima dată prin Directiva 98/81/CE (JO L 330, 5.12.1998, p. 13).

([2]) JO L 117, 8.5.1990, p. 15. Directivă, astfel cum a fost modificată ultima dată prin Directiva 97/35/CE (JO L 169, 27.6.1997, p. 72).

▼B

(b) fără a aduce atingere literei (a) și în funcție de împrejurări, în special, de apariția oricărui fapt nou privind derularea studiului sau evoluția produsului medicamentos experimental, în cazul în care acest fapt nou poate aduce atingere siguranței participanților la studiul clinic, sponsorul și investigatorul iau de urgență măsurile de siguranță corespunzătoare pentru a proteja participanții față de un pericol imediat. Sponsorul informează fără întârziere autoritățile competente asupra acestor fapte noi survenite și asupra măsurilor luate și se asigură că și comitetul etic este informat simultan cu privire la aceasta;

(c) în termen de 90 zile de la încheierea studiului clinic, sponsorul informează autoritățile competente din sau ale statelor membre implicate, precum și comitetul de etică despre încheierea studiului clinic. În cazul în care studiul trebuie oprit anticipat, acest termen se reduce la 15 zile și motivele încheierii sunt expuse clar.

Articolul 11

Schimbul de informații

(1) Statele membre pe teritoriul cărora se desfășoară studiul clinic introduc într-o bază de date europeană, accesibilă doar autorităților competente ale statelor membre, Agenției și Comisiei:

(a) date extrase din cererea de autorizare menționată la articolul 9 alineatul (2);

(b) orice modificare adusă acestei cereri, în conformitate cu articolul 9 alineatul (3);

(c) orice modificare adusă protocolului, în conformitate cu articolul 10 litera (a);

(d) avizul favorabil al comitetului de etică;

(e) declarația de încheiere a studiului clinic;

(f) mențiunea inspecțiilor realizate privind conformitatea cu bunele practici clinice.

(2) La cererea justificată a unui stat membru, a Agenției sau a Comisiei, autoritatea competentă căreia i-a fost adresată cererea de autorizare furnizează orice altă informație privind studiul clinic în cauză, pe lângă cele deja introduse în baza de date europeană.

(3) În consultare cu statele membre, Comisia formulează și publică indicații detaliate privind datele de introdus în această bază de date europeană a cărei funcționare o asigură cu sprijinul Agenției, precum și metodele utilizate pentru schimbul electronic de date. Aceste indicații detaliate sunt elaborate cu respectarea strictă a confidențialității datelor.

▼M1

(4) Prin derogare de la alineatul (1), Agenția face publică o parte din informațiile referitoare la studiile clinice pediatrice introduse în baza de date europeană, în conformitate cu dispozițiile Regulamentului (CE) nr. 1901/2006 al Parlamentului European și al Consiliului din 12 decembrie 2006 privind medicamentele de uz pediatric ([1]).

▼B

Articolul 12

Suspendarea studiului sau încălcări ale dispozițiilor

(1) În cazul în care un stat membru are rațiuni obiective de a considera că nu mai sunt îndeplinite condițiile cererii de autorizare menționată la articolul 9 alineatul (2) sau deține informații care

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

▼B

stârnesc îndoieli cu privire la siguranța sau fundamentarea științifică a studiului clinic, acesta poate suspenda sau interzice studiul clinic respectiv și notifică sponsorul cu privire la aceasta.

Înainte de a lua o decizie, statul membru cere avizul sponsorului și investigatorului, cu excepția cazului în care există un risc iminent; acest aviz trebuie să îi fie comunicat în decurs de o săptămână.

În acest caz, autoritatea competentă implicată informează de îndată celelalte autorități competente, comitetul de etică implicat, Agenția, precum și Comisia despre decizia sa de suspendare sau de interzicere și despre motivele deciziei.

(2) În cazul în care o autoritate competentă are rațiuni obiective de a considera că sponsorul sau investigatorul sau orice altă parte implicată în studiul clinic nu mai răspunde obligațiilor ce îi revin, aceasta îi informează de îndată și le expune planul de acțiune care trebuie pus în practică pentru a remedia această stare de fapt. Autoritatea competentă implicată informează de îndată comitetul de etică, celelalte autorități competente și Comisia despre acest plan.

Articolul 13

Fabricarea și importul de produse medicamentoase experimentale

(1) Statele membre adoptă toate măsurile necesare pentru ca fabricarea și importul de produse medicamentoase experimentale să facă obiectul unei autorizații. Pentru a primi o autorizație, solicitantul și, ulterior, viitorul titular, trebuie să îndeplinească cerințe cel puțin echivalente cu cele definite în conformitate cu procedura menționată la articolul 21 alineatul (2).

(2) Statele membre adoptă toate măsurile necesare pentru ca titularul autorizației menționate la alineatul (1) să dispună permanent și continuu de cel puțin o persoană calificată, responsabilă în special de executarea obligațiilor specificate la alineatul (3) din prezentul articol și care întrunește condițiile prevăzute la articolul 23 din a doua Directivă 75/319/CEE a Consiliului din 20 mai 1975 privind apropierea actelor cu putere de lege și a actelor administrative referitoare la produsele medicamentoase brevetate ([1]).

(3) Statele membre adoptă toate măsurile necesare pentru ca persoana calificată menționată la articolul 21 din Directiva 75/319/CEE, fără a aduce atingere relațiilor sale cu producătorul sau importatorul, să aibă responsabilitatea, în cadrul procedurii menționate la articolul 25 din directiva menționată, să se asigure:

(a) în cazul produselor medicamentoase experimentale fabricate în statul membru implicat, că fiecare lot de produse medicamentoase a fost fabricat și controlat în conformitate cu cerințele Directivei 91/356/CEE a Comisiei din 13 iunie 1991 de stabilire a principiilor și orientărilor privind buna practică de fabricație pentru produsele medicamentoase de uz uman ([2]), ale dosarului cu specificațiile produsului și cu informația notificată în conformitate cu articolul 9 alineatul (2) din prezenta directivă;

(b) în cazul produselor medicamentoase experimentale fabricate într-o țară terță, că fiecare lot de fabricație a fost fabricat și controlat în conformitate cu standarde de bună practică de fabricație cel puțin echivalente cu cele menționate de Directiva 91/356/CEE a Comisiei și cu dosarul cu specificațiile produsului, precum și că fiecare lot de fabricație a fost controlat în conformitate cu informația notificată în temeiul articolului 9 alineatul (2) din prezenta directivă;

([1]) JO L 147, 9.6.1975, p. 13. Directivă, astfel cum a fost modificată ultima dată prin Directiva 93/39/CE a Consiliului (JO L 214, 24.8.1993, p. 22).
([2]) JO L 193, 17.7.1991, p. 30.

▼B

(c) în cazul unui produs medicamentos experimental, care este un produs medicamentos de comparație provenind dintr-o țară terță și care are o autorizație de comercializare, în cazul în care nu poate fi obținută documentația care atestă că fiecare lot de fabricație a fost fabricat în condiții cel puțin echivalente cu standardele de bună practică de fabricație menționate, că fiecare lot de fabricație a fost supus tuturor analizelor, testelor sau verificărilor relevante, necesare pentru a-i confirma calitatea în conformitate cu articolul 9 alineatul (2) din prezenta directivă.

Indicațiile detaliate privind elementele de care se ține seama la evaluarea produselor pentru acceptarea lotului în Comunitate sunt elaborate în conformitate cu orientările privind buna practică de fabricație, în special cu anexa 13 la orientările menționate. Aceste indicații vor fi adoptate în conformitate cu procedura menționată la articolul 21 alineatul (2) din prezenta directivă și publicate în conformitate cu articolul 19a din Directiva 75/319/CEE.

În măsura în care litera (a), (b) sau (c) este respectată, produsele medicamentoase experimentale sunt exceptate de la controale ulterioare în cazul în care sunt importate într-un alt stat membru însoțite de certificatele de acceptare a loturilor semnate de o persoană calificată.

(4) În toate cazurile, persoana calificată trebuie să ateste într-un registru sau document echivalent că fiecare lot de fabricație corespunde dispozițiilor prezentului articol. Registrul sau documentul echivalent menționat anterior trebuie să fie ținut la zi, pe măsură ce sunt efectuate operațiunile, și să fie pus la dispoziția agenților autorității competente în decursul unei perioade specificate de dispozițiile de drept intern ale statelor membre implicate. Această perioadă nu va fi, în nici un caz, mai mică de 5 ani.

(5) Orice persoană care, la data punerii în aplicare a prezentei directive, exercită în statul membru în care se află activitățile persoanei calificate menționate la articolul 21 din Directiva 75/319/CEE în ceea ce privește produsele medicamentoase experimentale, dar fără a îndeplini, cu toate acestea, condițiile menționate la articolele 23 și 24 din directiva menționată anterior, este autorizată să continue aceste activități în statul membru în cauză.

Articolul 14

Etichetarea

Informațiile care trebuie să figureze, cel puțin în limba sau limbile oficiale ale statului membru, pe ambalajul exterior al produselor medicamentoase experimentale sau, în lipsa unui ambalaj exterior, pe ambalajul de bază, sunt publicate de către Comisie în orientările privind buna practică de fabricație a medicamentelor experimentale, adoptate în conformitate cu articolul 19a din Directiva 75/319/CEE.

Aceste orientări stabilesc, de asemenea, dispozițiile corespunzătoare privind etichetarea produselor medicamentoase experimentale destinate studiilor clinice care au următoarele caracteristici:

— modul în care este conceput studiul clinic nu necesită procese de producție sau de ambalare deosebite;

— studiul este efectuat cu produse medicamentoase care beneficiază, în statele membre implicate în studiu, de o autorizație de introducere pe piață în conformitate cu Directiva 65/65/CEE și sunt fabricate sau importate în conformitate cu dispozițiile Directivei 75/319/CEE;

— pacienții care participă la studiu prezintă aceleași caracteristici ca cei la care se referă indicația menționată în autorizația citată anterior.

▼B

Articolul 15

Verificarea conformității produselor medicamentoase experimentale cu regulile de bună practică clinică și de fabricație

(1) Pentru a verifica respectarea dispozițiilor privind buna practică clinică și buna practică de fabricație, statele membre desemnează inspectori care au sarcina de a inspecta locurile implicate în desfășurarea unui studiu clinic, în special: locul sau locurile în care se derulează studiul clinic, locul în care se fabrică un produs medicamentos experimental, orice laborator de analiză folosit pentru studiul clinic și/sau localurile sponsorului.

Inspecțiile sunt urgentate de autoritatea competentă din statul membru implicat care informează Agenția despre acestea; ele sunt efectuate în numele Comunității, iar rezultatele lor sunt recunoscute de toate celelalte state membre. Coordonarea acestor inspecții este asigurată de către Agenție, în cadrul competențelor sale prevăzute la Regulamentul (CEE) nr. 2309/93. Un stat membru poate să ceară asistență în acest sens unui alt stat membru.

(2) În urma inspecției se întocmește un raport. Acesta trebuie să fie pus la dispoziția sponsorului protejându-se în același timp aspectele confidențiale. Raportul poate fi pus la dispoziția celorlalte state membre, a comitetului de etică, precum și a Agenției în urma unei cereri motivate.

(3) Comisia poate, la cererea Agenției, în cadrul competențelor sale prevăzute la Regulamentul (CEE) nr. 2309/93, sau a unui stat membru implicat și după consultarea statelor membre implicate, să ceară o nouă inspecție în cazul în care verificarea conformității cu prezenta directivă duce la apariția unor diferențe de la un stat membru la altul.

(4) Sub rezerva unor acorduri care au fost poate încheiate între Comunitate și unele țări terțe, Comisia poate propune, la cererea motivată a unui stat membru sau din proprie inițiativă, o inspecție la locul în care se desfășoară studiul clinic și/sau în localurile sponsorului și/sau ale producătorului, stabiliți într-o țară terță. Același lucru poate fi cerut și de către un stat membru. Această inspecție este efectuată de către inspectori calificați ai Comunității.

(5) Orientările detaliate privind documentația referitoare la studiul clinic, care constituie dosarul permanent al studiului, metodele de arhivare, calificarea inspectorilor și procedurile în cazul inspecțiilor destinate verificării conformității studiului clinic respectiv cu prezenta directivă sunt adoptate și revizuite în conformitate cu procedura menționată la articolul 21, alineatul (2).

Articolul 16

Notificarea evenimentelor adverse

(1) Investigatorul semnalează de îndată sponsorului toate evenimentele adverse grave, cu excepția celor care sunt consemnate în protocol sau în broșura investigatorului cu mențiunea că nu necesită o notificare imediată. Notificarea imediată este urmată de rapoarte scrise detaliate. În această notificare, precum și în rapoartele ulterioare, participanții sunt identificați printr-un număr de cod.

(2) Evenimentele adverse și rezultatele anormale ale unor analize, definite în protocol ca hotărâtoare pentru evaluarea siguranței, sunt semnalate sponsorului în conformitate cu cerințele de notificare și în termenele specificate în protocol.

(3) În caz de deces semnalat al unui participant, investigatorul comunică sponsorului și comitetului de etică toate informațiile suplimentare cerute.

▼B

(4) Sponsorul ține registre detaliate ale tuturor evenimentelor adverse care i-au fost semnalate de către investigator(i). Aceste registre sunt remise statelor membre pe teritoriul cărora se desfășoară studiul clinic, la cererea acestora.

Articolul 17

Notificarea reacțiilor adverse grave

(1) (a) Sponsorul se asigură că toate informațiile importante privind suspectarea unor reacții adverse grave neașteptate care au dus sau ar putea duce la moarte sunt înregistrate și notificate cât mai curând posibil autorităților competente ale tuturor statelor membre implicate, precum și comitetului de etică, în orice caz, în termen de cel mult șapte zile începând din momentul în care sponsorul a fost înștiințat de acest caz și că vor fi comunicate informații relevante privind urmările într-un nou termen de opt zile.

(b) Toate situațiile de suspectare a altor reacții adverse grave sunt notificate autorităților competente implicate, precum și comitetului de etică implicat, cât mai repede posibil, dar cel târziu în termen de 15 zile începând din ziua în care sponsorul a fost înștiințat prima dată despre aceasta.

(c) Fiecare stat membru se asigură că sunt înregistrate toate situațiile de suspectare a unor reacții adverse grave neașteptate în cazul unui produs medicamentos experimental despre care a fost înștiințat.

(d) Sponsorul îi informează și pe ceilalți investigatori.

(2) O dată pe an, pe toată durata desfășurării studiului clinic, sponsorul furnizează statelor membre pe teritoriul cărora se desfășoară studiul clinic și comitetului de etică o listă cu toate situațiile de suspectare a unor reacții adverse grave survenite în decursul acestei perioade, precum și un raport privind siguranța participanților.

(3) (a) Fiecare stat membru veghează ca toate situațiile de suspectare a unor reacții adverse grave neașteptate în cazul unui produs medicamentos experimental care i-au fost aduse la cunoștință să fie de îndată introduse într-o bancă de date europeană accesibilă, în conformitate cu articolul 11 alineatul (1), numai autorităților competente ale statelor membre, Agenției și Comisiei.

(b) Informația notificată de către sponsor este pusă la dispoziția autorităților competente ale statelor membre de către Agenție.

Articolul 18

Indicații privind rapoartele

Comisia, consultându-se cu Agenția, cu statele membre și cu părțile implicate, formulează și publică indicații detaliate privind stabilirea, verificarea și prezentarea rapoartelor asupra evenimentelor/reacțiilor adverse, precum și modalitățile de decodare privind reacțiile adverse grave neașteptate.

Articolul 19

Dispoziții generale

Prezenta directivă nu consideră rezolvată răspunderea civilă și penală a sponsorului sau a investigatorului. În acest scop, sponsorul sau un reprezentant legal al sponsorului trebuie să fie stabilit în Comunitate.

▼B

Produsele medicamentoase experimentale și, după caz, dispozitivele utilizate pentru administrarea acestora, sunt furnizate gratuit de sponsor, în cazul în care statele membre nu au stabilit condiții precise care se pot aplica în cazuri excepționale.

Statele membre informează Comisia despre condițiile stabilite.

Articolul 20

Adaptarea la progresul științific și tehnic

Prezenta directivă este adaptată la progresul științific și tehnic în conformitate cu procedura menționată la articolul 21 alineatul (2).

Articolul 21

Comitetul

(1) Comisia este sprijinită de comitetul permanent pentru produse medicamentoase de uz uman, denumit în continuare „comitet”, instituit prin articolul 2c din Directiva 75/318/CEE.

(2) În cazurile în care se face trimitere la prezentul alineat, se aplică articolele 5 și 7 din Decizia 1999/468/CE, cu respectarea dispozițiilor articolului 8.

Perioada prevăzută la articolul 5 alineatul (6) din Decizia 1999/468/CE este stabilită la trei luni.

(3) Comitetul își adoptă regulamentul de procedură.

Articolul 22

Punerea în aplicare

(1) Statele membre adoptă și publică înainte de 1 mai 2003 actele cu putere de lege și actele administrative necesare pentru a se conforma prezentei directive. Acestea informează de îndată Comisia cu privire la aceasta.

Statele membre aplică aceste acte începând cu 1 mai 2004 cel târziu.

Atunci când statele membre adoptă aceste acte, ele conțin o trimitere la prezenta directivă sau sunt însoțite de o asemenea trimitere la data publicării lor oficiale. Statele membre stabilesc modalitățile de efectuare a acestei trimiteri.

(2) Statele membre comunică Comisiei textul dispozițiilor de drept intern pe care le adoptă în domeniul reglementat de prezenta directivă.

Articolul 23

Intrarea în vigoare

Prezenta directivă intră în vigoare la data publicării în *Jurnalul Oficial al Comunităților Europene.*

Articolul 24

Destinatari

Prezenta directivă se adresează statelor membre.