Ta dokument je mišljen zgolj kot dokumentacijsko orodje in institucije za njegovo vsebino ne prevzemajo nobene odgovornosti

►**B** **DIREKTIVA 2001/20/ES EVROPSKEGA PARLAMENTA IN SVETA**

z dne 4. aprila 2001

o približevanju zakonov in drugih predpisov držav članic v zvezi z izvajanjem dobre klinične prakse pri kliničnem preskušanju zdravil za ljudi

(EGT L 121, 1.5.2001, s. 34)

spremenjena z:

		Uradni list		
		št.	stran	datum
►**M1**	Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006	L 378	1	27.12.2006

▼B

DIREKTIVA 2001/20/ES EVROPSKEGA PARLAMENTA IN SVETA

z dne 4. aprila 2001

o približevanju zakonov in drugih predpisov držav članic v zvezi z izvajanjem dobre klinične prakse pri kliničnem preskušanju zdravil za ljudi

EVROPSKI PARLAMENT IN SVET EVROPSKE UNIJE STA –

ob upoštevanju Pogodbe o ustanovitvi Evropske skupnosti in zlasti člena 95 Pogodbe,

ob upoštevanju predloga Komisije ([1]),

ob upoštevanju mnenja Ekonomsko-socialnega odbora ([2]),

v skladu s postopkom, določenim v členu 251 Pogodbe ([3]),

ob upoštevanju naslednjega:

(1) Direktiva Sveta 65/65/EGS z dne 26. januarja 1965 o približevanju določb zakonov ali drugih predpisov, ki se nanašajo na zdravila ([4]) zahteva, da se vlogam za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom priloži dokumentacija s podrobnostmi in dokumenti o rezultatih preskusov in kliničnih preskušanj, ki so bili z zdravilom izvedeni. Direktiva Sveta 75/318/EGS z dne 20. maja 1975 o približevanju zakonodaje držav članic v zvezi z analiznimi, farmakološko-toksikološkimi in kliničnimi standardi in protokoli, ki se nanašajo na preskušanje zdravil ([5]) določa enotna pravila o sestavi dokumentacije, vključno z njeno obliko.

(2) Sprejeta podlaga za izvajanje kliničnega preskušanja na ljudeh temelji na varovanju človekovih pravic in človekovega dostojanstva glede uporabe biologije in medicine, kot ga odraža na primer besedilo Helsinške deklaracije iz leta 1996. Zaščito preizkušancev kliničnega preskušanja zagotavljajo ocena tveganja, ki temelji na rezultatih toksikoloških poskusov pred kakršnim koli kliničnim preskušanjem, pregled odborov za etiko in pristojnih organov držav članic ter pravila o varstvu osebnih podatkov.

(3) Osebe, ki niso sposobne dati pravnega soglasja za klinično preskušanje, je treba še posebej zavarovati. Dolžnost držav članic je, da v ta namen določijo pravila. Takih oseb se ne sme vključiti v klinično preskušanje, če se lahko enaki rezultati dobijo z uporabo oseb, ki so sposobne dati soglasje. Običajno naj bi te osebe v klinično preskušanje vključili samo, če se lahko upravičeno pričakuje, da bo uporaba zdravila bolniku neposredno koristila in tako odtehtala tveganja. Vendar pa je potrebno klinično preskušanje, ki vključuje otroke, da bi izboljšali zdravljenje, ki je zanje na voljo. Otroci predstavljajo ranljivo skupino prebivalstva, ki se razvojno, fiziološko in psihološko razlikuje od odraslih, prav zaradi teh razlik pa so raziskave glede na starost in razvoj

([1]) UL C 306, 8.10.1997, str. 9 in UL C 161, 8.6.1999, str. 5.
([2]) UL C 95, 30.3.1998, str. 1.
([3]) Mnenje Evropskega parlamenta z dne 17. novembra 1998 (UL C 379, 7.12.1998, str. 27). Skupno stališče Sveta z dne 20. julija 2000 (UL C 300, 20.10.2000, str. 32) in Sklep Evropskega parlamenta z dne 12. decembra 2000. Sklep Sveta z dne 26. februarja 2001.
([4]) UL 22, 9.2.1965, str. 1/65. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo Sveta 93/39/EGS (UL L 214, 24.8.1993, str. 22).
([5]) UL L 147, 9.6.1975, str. 1. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo Komisije 1999/83/ES (UL L 243, 15.9.1999, str. 9).

▼B

pomembne za njihovo korist. Zdravila za otroke, vključno s cepivi, je treba pred široko uporabo znanstveno preskusiti. To pa se lahko doseže samo, če se zagotovi, da so zdravila, ki bodo imela za otroke znatno klinično vrednost, popolnoma raziskana. Klinično preskušanje, ki je za to potrebno, naj bi se opravljalo pod pogoji, ki nudijo preizkušancem najboljšo možno zaščito. Treba je torej določiti merila za zavarovanje otrok v kliničnem preskušanju.

(4) Za druge osebe, ki niso sposobne dati soglasja, kot so osebe z demenco, psihiatrični bolniki itd., naj bi za vključitev v klinično preskušanje veljale še strožje omejitve. Zdravila v preskušanju se pri takšnih posameznikih lahko uporabijo samo, če se upravičeno domneva, da neposredna korist za bolnika odtehta tveganja. Še več, v takih primerih je pred sodelovanjem v kakršnem koli kliničnem preskušanju potrebno pisno soglasje bolnikovega pravnega zastopnika, dano v sodelovanju z lečečim zdravnikom.

(5) Pojem zakonitega zastopnika se navezuje nazaj na obstoječe nacionalno pravo in posledično lahko vključuje fizične ali pravne osebe, oblast in/ali drug organ, ki ga določa nacionalno pravo.

(6) Da bi dosegli optimalno zaščito zdravja, se zastareli ali ponavljajoči preskusi ne bodo opravljali niti v Skupnosti niti v tretjih državah. Tehnične zahteve za razvijanje zdravil naj bi torej usklajevali prek ustreznih forumov, zlasti Mednarodne konference o usklajevanju.

(7) Za zdravila, ki sodijo v obseg Dela A Priloge k Uredbi Sveta (EGS) št. 2309/93 z dne 22. julija 1993, ki določa postopke Skupnosti za pridobitev dovoljenja za promet in nadzor zdravil za ljudi in za uporabo v veterini ter ustanavlja Evropsko agencijo za vrednotenje zdravil ([1]), ki vključujejo izdelke, namenjene za gensko zdravljenje ali celično zdravljenje, je predhodna znanstvena ocena Evropske agencije za vrednotenje zdravil (v nadaljnjem besedilu „Agencija“), ki ji pomaga Odbor za lastniška zdravila, obvezna, preden Komisija da dovoljenje za promet. Med ocenjevanjem lahko navedeni odbor zahteva popolne podrobnosti rezultatov kliničnega preskušanja, na katerih temelji vloga za pridobitev dovoljenja, in zato tudi popolne podrobnosti o načinu, kako so bili preskusi izvedeni; isti odbor gre lahko celo tako daleč, da od vlagatelja za tako dovoljenje zahteva, da izvede dodatno klinično preskušanje. Zato je treba sprejeti predpis, da se Agenciji omogoči, da dobi popolne podatke o izvajanju kakršnih koli kliničnih preskušanj za taka zdravila.

(8) Eno samo mnenje za vsako zadevno državo članico zmanjšuje zamudo pri začetku preskušanja, ne da bi ogrozilo dobrobit ljudi, ki v preskusu sodelujejo, ali izključilo možnost, da se ga na določenih krajih zavrne.

(9) Podatki o vsebini, začetku in koncu kliničnega preskušanja morajo biti na voljo državam članicam, v katerih preskušanje poteka, vse države članice pa bi morale imeti dostop do istih podatkov. Ob upoštevanju pravil zaupnosti bi morali torej vzpostaviti evropsko zbirko podatkov.

(10) Klinično preskušanje je zahteven postopek, ki v splošnem traja eno ali več let, v katerem običajno sodelujejo številni udeleženci in ki se izvaja na več krajih preskušanja, pogosto v različnih državah članicah. Trenutne prakse držav članic se torej glede pravil o začetku in izvajanju kliničnih preskušanj ter zahtev za njihovo izvajanje močno razlikujejo. To torej povzroča zamude in komplikacije, ki škodijo učinkovitemu izvajanju takih preskušanj v Skupnosti. Zato je treba upravne določbe, ki urejajo taka preskušanja, poenostaviti, tako da se določi jasen in pregleden

([1]) UL L 214, 24.8.1993, str. 1. Uredba, kakor jo spreminja Uredba Komisije (ES) št. 649/98 (UL L 88, 24.3.1998, str. 7).

▼B

postopek in ustvarijo pogoji, ki bodo zagotavljali, da bodo zadevni organi takšna klinična preskušanja v Skupnosti učinkovito usklajevali.

(11) Praviloma naj bi bilo dovoljenje implicitno, tj. če je Odbor za etiko glasoval za in če pristojni organ v danem roku ni ugovarjal, bi moralo biti mogoče s kliničnim preskušanjem začeti. V izjemnih primerih, ki zastavljajo posebno zapletene probleme, pa naj bi se zahtevalo izrecno pisno dovoljenje.

(12) Za zdravila v preskušanju naj bi se uporabljala pravila dobre proizvodne prakse.

(13) Za označevanje takih izdelkov naj bi se sprejele posebne določbe.

(14) Nekomercialna klinična preskušanja, ki jih izvajajo raziskovalci brez sodelovanja farmacevtske industrije, so lahko za zadevne bolnike zelo koristna. Direktiva bi morala torej upoštevati poseben položaj preskušanj, pri katerih za njihovo načrtovanje niso potrebni posebni proizvodni postopki ali postopki za pakiranje, če se ta preskušanja izvajajo z zdravili, ki imajo dovoljenje za promet v smislu Direktive 65/65/EGS, izdelanimi ali uvoženimi po določbah direktiv 75/319/EGS in 91/356/EGS, in z bolniki z enakimi značilnostmi, kot jih pokrivajo indikacije, določene v tem dovoljenju za promet. Za označevanje zdravil v preskušanju, ki so namenjena za preskušanje take narave, naj bi veljale poenostavljene določbe, ki jih določajo smernice o dobri proizvodni praksi za zdravila v preskušanju, in Direktiva 91/356/EGS.

(15) Preverjanje skladnosti s standardi dobre klinične prakse in potreba, da se podatki, informacije in dokumenti pregledajo, da bi se potrdilo, da so bili pravilno pripravljeni, zapisani in da so o njih pravilno poročali, sta bistvena za to, da se upraviči vključevanje ljudi v klinično preskušanje.

(16) Oseba, ki sodeluje v kliničnem preskušanju, mora dati soglasje za podroben pregled osebnih podatkov med pregledom pristojnih organov in ustrezno pooblaščenih oseb, če se taki osebni podatki obravnavajo kot strogo zaupni in niso na voljo javnosti.

(17) Ta direktiva se uporablja brez poseganja v Direktivo 95/46/EGS Evropskega parlamenta in Sveta z dne 24. oktobra 1995 o varstvu posameznikov pri obdelavi osebnih podatkov in o prostem pretoku takih podatkov ([1]).

(18) Potrebno je tudi zagotoviti spremljanje neželenih učinkov pri kliničnem preskušanju z uporabo postopkov Skupnosti za farmakovigilančni nadzor, da bi zagotovili takojšnje prenehanje kakršnega koli kliničnega preskušanja z nesprejemljivo stopnjo tveganja.

(19) Ukrepi, ki so potrebni za izvajanje te direktive, se morajo sprejeti v skladu z Odločbo Sveta 1999/468/ES z dne 28. junija 1999 o določitvi postopkov za uresničevanje Komisiji podeljenih izvedbenih pooblastil ([2]) –

SPREJELA NASLEDNJO DIREKTIVO:

Člen 1

Obseg

1. Ta direktiva določa posebne določbe o izvajanju kliničnih preskušanj na ljudeh, vključno z multicentričnim kliničnim preskušanjem, ki vključujejo zdravila, kot jih opredeljuje člen 1 Direktive 65/65/EGS,

([1]) UL L 281, 23.11.1995, str. 31.
([2]) UL L 184, 17.7.1999, str. 23.

▼B

zlasti glede izvajanja dobre klinične prakse. Ta direktiva se ne uporablja za ne-intervencijsko preskušanje.

2. Dobra klinična praksa je skupek mednarodno priznanih etičnih in znanstvenih zahtev glede kakovosti, ki se morajo spoštovati pri oblikovanju, izvajanju in evidentiranju kliničnih preskušanj ter poročanju o kliničnih preskušanjih, v katerih sodelujejo ljudje. Skladnost s to dobro prakso zagotavlja, da so pravice, varnost in dobrobit preizkušancev zavarovane in da so rezultati kliničnih preskušanj verodostojni.

3. Načela dobre klinične prakse in podrobne smernice v skladu s temi načeli se sprejmejo in, da bi se upošteval tehnični in znanstveni napredek, po potrebi spremenijo po postopku iz člena 21(2).

Te podrobne smernice objavi Komisija.

4. Vsa klinična preskušanja, vključno z raziskavami o biološki uporabnosti in bioekvivalenci, se načrtujejo in izvajajo ter se o njih poroča v skladu z načeli dobre klinične prakse.

Člen 2

Opredelitve pojmov

Za namene te direktive se uporabljajo naslednje opredelitve pojmov:

(a) „klinično preskušanje“: kakršna koli raziskava na ljudeh z namenom odkriti ali potrditi klinične, farmakološke in/ali druge farmakodinamske učinke enega ali več zdravil v preskušanju in/ali odkriti kakršne koli neželene učinke enega ali več zdravil v preskušanju in/ali preučiti absorpcijo, porazdelitev, presnovo in izločanje enega ali več zdravil v preskušanju, da bi ugotovili njegovo (njihovo) varnost in/ali učinkovitost.

To vključuje klinična preskušanja, ki se izvajajo na enem ali več krajih v eni ali več državah članicah;

(b) „multicentrično klinično preskušanje“: klinično preskušanje, ki se izvaja po enem samem protokolu, vendar pa na več kot enem kraju in ga zato izvaja več kot en raziskovalec; pri tem so kraji preskušanja lahko v eni sami državi članici, v več državah članicah in/ali v državah članicah in tretjih državah;

(c) „ne-intervencijsko klinično preskušanje“: raziskava, pri kateri se zdravilo (zdravila) predpiše(-jo) na običajen način skladno s pogoji, navedenimi v dovoljenju za promet z zdravilom. O dodelitvi bolnika določeni načini zdravljenja se ne odloči vnaprej s protokolom preskušanja, ampak sodi v ustaljeno prakso, predpisovanje zdravila pa je jasno ločeno od odločitve, da se bolnik vključi v raziskavo. Za bolnike se ne uporabljajo nobeni dodatni diagnostični ali opazovalni postopki, za analizo zbranih podatkov pa se uporabljajo epidemiološke metode;

(d) „zdravilo v preskušanju“: farmacevtska oblika zdravilne učinkovine ali placeba, ki se preskuša ali uporablja kot primerjava v kliničnem preskušanju, vključno z izdelki, ki že imajo dovoljenje za promet, vendar pa se uporabljajo ali pripravljajo (oblika ali pakiranje) drugače kot v dovoljeni obliki, ali ki se uporabljajo za indikacije, ki niso odobrene ali za pridobivanje dodatnih informacij o dovoljeni obliki;

(e) „naročnik“: posameznik, podjetje, ustanova ali organizacija, ki prevzame odgovornost za začetek, vodenje in/ali financiranje kliničnega preskušanja;

(f) „raziskovalec“: zdravnik ali oseba, ki opravlja poklic, ki je zaradi znanstvenih izkušenj in izkušenj z oskrbo bolnikov, ki jih ta poklic zahteva, v državi članici sprejet za raziskave. Raziskovalec je odgovoren za izvajanje kliničnega preskušanja na kraju preskušanja. Če preskušanje na kraju preskušanja izvaja skupina posameznikov, je

▼B

raziskovalec vodja, ki je odgovoren za skupino, in se lahko imenuje glavni raziskovalec;

(g) „brošura za raziskovalca“: zbir kliničnih in ne-kliničnih podatkov o zdravilu ali zdravilih v preskušanju, ki so pomembni za raziskovanje zdravila ali zdravil pri ljudeh;

(h) „protokol“: dokument, ki opisuje cilj(-e), obliko, metodologijo, statistične vidike in organizacijo preskušanja. Izraz „protokol“ se nanaša na protokol, njegove zaporedne verzije in njegove spremembe;

(i) „preizkušanec“: posameznik, ki sodeluje v kliničnem preskušanju kot prejemnik zdravila v preskušanju ali kot član kontrolne skupine;

(j) „prostovoljno soglasje“: odločitev katere koli osebe, ki je sposobna dati soglasje, ali, kadar oseba ni sposobna dati soglasja, njenega zakonitega zastopnika, o sodelovanju v kliničnem preskušanju, ki mora biti pisna, datirana in podpisana, ki jo oseba sprejme po ustreznem pouku o naravi, pomenu, posledicah in tveganjih kliničnega preskušanja, in ki je ustrezno dokumentirana; če zadevna oseba ne more pisati, lahko v izjemnih primerih, ki jih določa nacionalna zakonodaja, v prisotnosti najmanj ene priče da ustno soglasje;

(k) „odbor za etiko“: neodvisen organ v državi članici, ki ga sestavljajo zdravstveni delavci in nemedicinski člani, ki je odgovoren za varstvo pravic, varnosti in dobrobiti preizkušancev, ki v preskušanju sodelujejo, tudi tako, da daje javno zagotovilo za tako varstvo, in ki da mnenje o protokolu preskušanja, ustreznosti raziskovalcev in zadostnosti prostorov ter o metodah in dokumentih, ki naj se uporabili za obveščanje preizkušancev in pridobivanje njihovega prostovoljnega soglasja;

(l) „nadzor“: dejanje, ki ga opravi pristojni organ za uraden pregled dokumentov, prostorov, zapisov, sistemov za zagotavljanje kakovosti in katerih koli drugih sredstev, za katere pristojni organ meni, da so povezani s kliničnim preskušanjem, in ki se lahko nahajajo na kraju preskušanja, v prostorih naročnika in/ali pogodbene raziskovalne organizacije ali v drugih ustanovah, za katere se pristojnemu organu zdi ustrezno, da jih pregleda;

(m) „neželen dogodek“: kakršen koli neugoden medicinski pojav pri bolniku ali preizkušancu, ki je dobil zdravilo, in ki ni nujno vzročno povezan z zdravljenjem;

(n) „neželeni učinki“: vsi škodljivi ali nepredvideni odzivi na zdravilo v preskušanju, povezani z danim odmerkom;

(o) „resen neželen dogodek ali resni neželeni učinki“: kakršen koli neugoden medicinski pojav ali učinek, ki pri kakršnem koli odmerku povzroči smrt, je življenjsko nevaren, zahteva hospitalizacijo ali podaljšanje obstoječe hospitalizacije, povzroči trajno ali znatno invalidnost ali nezmožnost ali je prirojena anomalija ali napaka;

(p) „nepredvideni neželeni učinki“: neželeni učinki, katerih narava ali resnost se ne ujemata z veljavnimi podatki o izdelku (npr. brošura za raziskovalca o zdravilu v preskušanju ali povzetek temeljnih značilnosti zdravila za zdravila, ki imajo dovoljenje za promet).

Člen 3

Zaščita preizkušancev

1. Ta direktiva se uporablja, ne da bi posegala v nacionalne določbe o zaščiti preizkušancev, če so te bolj izčrpne od določb te direktive in če so skladne s postopki in časovnimi razporedi, ki so določeni v njej.

▼B

Države članice sprejmejo, če tega še niso storile, podrobna pravila za varstvo pred zlorabo tistih posameznikov, ki ne morejo dati prostovoljnega soglasja.

2. Klinično preskušanje se lahko izvede zlasti, če:

(a) so se predvidljiva tveganja in neprijetnosti primerjala s pričakovano koristjo za posameznega preizkušanca ter druge sedanje in bodoče bolnike. Klinično preskušanje se lahko začne samo, če Odbor za etiko in/ali pristojni organ zaključi, da pričakovane koristi pri zdravljenju in korist za javno zdravje upravičujejo tveganja, in se lahko nadaljuje samo, če se izpolnjevanje te zahteve stalno spremlja;

(b) je imel preizkušanec ali, če oseba ne more dati prostovoljnega soglasja, njen zakonit zastopnik priložnost, da se je v predhodnem razgovoru z raziskovalcem ali članom raziskovalne skupine seznanil s cilji, tveganji in neprijetnostmi preskušanja in s pogoji, v katerih se bo preskušanje izvajalo, in če so ga obvestili tudi o njegovi pravici, da se iz preskušanja kadar koli umakne;

(c) so preizkušančeve pravice do telesne in duševne celovitosti, zasebnosti in varstva podatkov o njem v skladu z Direktivo 95/46/ES zaščitene;

(d) je preizkušanec ali, če preizkušanec ne more dati prostovoljnega soglasja, njegov zakonit zastopnik, potem ko se je seznanil z naravo, pomenom, posledicami in tveganju kliničnega preskušanja, dal pisno soglasje; če preizkušanec ne more pisati, lahko v izjemnih primerih v prisotnosti najmanj ene priče da ustno soglasje, kot to določa nacionalna zakonodaja;

(e) se lahko preizkušanec brez kakršne koli škode iz kliničnega preskušanja kadar koli umakne, tako da prekliče svoje prostovoljno soglasje;

(f) se zagotovi zavarovanje ali odškodnina za kritje odgovornosti raziskovalca in naročnika.

3. Za zdravstveno oskrbo preizkušancev in zdravstvene odločitve v njihovem imenu je odgovoren ustrezno kvalificiran zdravnik ali, kjer je to primerno, kvalificiran zdravnik dentalne medicine.

4. Preizkušancu se zagotovi kontaktna točka, kjer lahko dobi nadaljnje informacije.

Člen 4

Klinično preskušanje na mladoletnih osebah

Poleg vseh drugih ustreznih omejitev se lahko klinično preskušanje na mladoletnih osebah izvajajo samo, če:

(a) se pridobi prostovoljno soglasje staršev ali zakonitega zastopnika; soglasje mora predstavljati mladoletnikovo domnevno voljo in se lahko brez škode za mladoletnika kadar koli prekliče;

(b) mladoletnik v skladu s svojo zmožnostjo razumevanja od osebja z izkušnjami z mladoletniki dobi informacije o preskušanju, tveganjih in koristih;

(c) raziskovalec ali, kjer je to ustrezno, glavni raziskovalec upošteva izrecno željo mladoletnika, ki je sposoben ustvariti mnenje in te informacije oceniti, da sodelovanje v kliničnem preskušanju zavrne ali da se iz kliničnega preskušanja kadar koli umakne;

(d) preizkušanci ne dobijo nobene nagrade ali finančne spodbude razen nadomestila;

(e) se iz kliničnega preskušanja pridobi kakšna neposredna korist za skupino bolnikov in samo, kadar je tako raziskovanje bistveno za ovrednotenje podatkov o osebah, ki so sposobne dati prostovoljno

▼B

soglasje, zbranih v kliničnih preskušanjih ali z drugimi raziskovalnimi metodami; poleg tega se mora tako raziskovanje nanašati neposredno na zdravstveno stanje, za katerim je zadevni mladoletnik zbolel, ali pa mora biti take narave, da se lahko izvaja samo na mladoletnikih;

(f) se upoštevajo ustrezne znanstvene smernice Agencije;

(g) je klinično preskušanje zasnovano tako, da kar najbolj zmanjša bolečine, nelagodje, strah in kakršno koli drugo predvidljivo tveganje v zvezi z boleznijo in razvojno fazo; prag tveganja in stopnjo bolezni je treba posebej določiti in stalno spremljati;

(h) je Odbor za etiko s pediatričnim strokovnim znanjem ali po posvetu o kliničnih, etičnih in psihosocioloških problemih na področju pediatrije protokol odobril; in

(i) bolnikovi interesi vedno prevladajo nad interesi znanosti in družbe.

Člen 5

Klinično preskušanje na nezmožnih odraslih osebah, ki ne morejo dati prostovoljnega soglasja

V primeru drugih oseb, ki niso sposobne dati prostovoljnega pravnega soglasja, veljajo vse ustrezne zahteve, ki veljajo za osebe, ki so tako soglasje sposobne dati. Poleg teh zahtev je vključitev nezmožnih odraslih oseb, ki soglasja niso dale ali ga niso zavrnile pred nastopom njihove nezmožnosti, v klinično preskušanje dovoljeno samo, če:

(a) se pridobi prostovoljno soglasje zakonitega zastopnika; soglasje mora predstavljati preizkušančevo domnevno voljo in se sme brez škode za preizkušanca kadar koli preklicati;

(b) oseba, ki ni sposobna dati prostovoljnega pravnega soglasja, v skladu s svojo zmožnostjo razumevanja dobi informacije o preskušanju, tveganjih in koristih;

(c) če raziskovalec ali, kjer je to ustrezno, glavni raziskovalec upošteva izrecno željo preizkušanca, ki je sposoben ustvariti mnenje in te informacije oceniti, da sodelovanje v kliničnem preskušanju zavrne ali da se iz kliničnega preskušanja kadar koli umakne;

(d) če preizkušanci ne dobijo nobene nagrade ali finančne spodbude razen nadomestila;

(e) če je tako raziskovanje bistveno za ovrednotenje podatkov o osebah, ki so sposobne dati prostovoljno soglasje, zbranih v kliničnem preskušanju ali z drugimi raziskovalnimi metodami, in če se neposredno nanaša na zdravstveno stanje, ki je življenjsko nevarno ali izčrpavajoče in za katerim je zadevna nezmožna odrasla oseba zbolela;

(f) če je klinično preskušanje zasnovano tako, da kar najbolj zmanjša bolečine, nelagodje, strah in kakršno koli drugo predvidljivo tveganje v zvezi z boleznijo in razvojno fazo; prag tveganja in stopnjo bolezni je treba posebej določiti in stalno spremljati;

(g) če je Odbor za etiko s strokovnim znanjem o ustrezni bolezni in zadevni populaciji bolnikov ali po posvetu o kliničnih, etičnih in psihosocioloških problemih na področju ustrezne bolezni in zadevne populacije bolnikov protokol podprl;

(h) bolnikovi interesi vedno prevladajo nad interesi znanosti in družbe; in

(i) če se lahko upravičeno pričakuje, da bo dajanje zdravila v preskušanju bolniku koristilo, tako da bo taka korist odtehtala tveganje, ali da do tveganja sploh ne bo prišlo.

▼B

Člen 6

Odbor za etiko

1. Za namene izvajanja kliničnega preskušanja države članice sprejmejo potrebne ukrepe za ustanovitev in delovanje Odbora za etiko.

2. Odbor za etiko da svoje mnenje o kakršnem koli zahtevanem vprašanju pred začetkom kliničnega preskušanja.

3. Pri pripravi svojega mnenja Odbor za etiko upošteva zlasti:

(a) pomen kliničnega preskušanja in njegovo zasnovo;

(b) ali je ocena pričakovanih koristi in tveganj, kot jo zahteva člen 3(2)(a), zadovoljiva in ali so zaključki upravičeni;

(c) protokol;

(d) primernost raziskovalca in pomožnega osebja;

(e) brošuro za raziskovalca;

(f) kakovost prostorov;

(g) zadostnost in popolnost pisnih informacij, ki naj bi jih posredovali, in postopka, ki naj bi ga upoštevali pri pridobitvi prostovoljnega soglasja, in upravičenosti raziskave na osebah, nezmožnih dati prostovoljno soglasje, glede na posebne omejitve iz člena 3;

(h) zagotovljeno odškodnino ali nadomestilo v primeru poškodbe ali smrti, ki jo je moč pripisati kliničnemu preskušanju;

(i) kakršno koli zavarovanje ali odškodnino za pokrivanje odgovornosti raziskovalca in naročnika;

(j) zneske in, kjer je to ustrezno, ureditev glede nagrad ali nadomestil za raziskovalce in preizkušance ter pomembne vidike kakršnega koli dogovora med naročnikom in krajem preskušanja;

(k) ureditev glede pridobivanja preizkušancev.

4. Ne glede na določbe tega člena lahko država članica odloči, da je pristojni organ, ki ga je določila za namen člena 9, odgovoren za upoštevanje in izdajo mnenja o zadevah iz odstavka 3(h), (i) in (j) tega člena.

Kadar država članica uporabi to določbo, o tem obvesti Komisijo, druge države članice in Agencijo.

5. Odbor za etiko najpozneje v 60 dneh od prejema veljavne vloge prosilcu in pristojnemu organu v zadevni državi članici da svoje utemeljeno mnenje.

6. V času pregleda vloge za izdajo mnenja lahko Odbor za etiko poleg informacij, ki jih je prosilec že posredoval, samo enkrat zahteva dodatne informacije. Rok, ki je določen v odstavku 5, do prejema dodatnih informacij začasno preneha teči.

7. Podaljšanje 60-dnevne dobe iz odstavka 5 ni dovoljeno, razen če gre za preskušanje v zvezi z zdravili za gensko zdravljenje ali zdravljenje s somatskimi celicami ali zdravila, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme. V tem primeru je dovoljeno podaljšanje za največ 30 dni. Za ta zdravila se po posvetu s skupino ali odborom v skladu s predpisi in postopki zadevne države članice ta 90-dnevna doba lahko podaljša še za 90 dni. V primeru zdravljenja s ksenogenimi celicami rok za dovoljenje časovno ni omejen.

▼B

Člen 7

Eno samo mnenje

Za multicentrična klinična preskušanja, ki so omejena na ozemlje ene države članice, države članice določijo postopek, ki ne glede na število Odborov za etiko določa sprejetje enega samega mnenja za to državo članico.

Pri multicentričnih kliničnih preskušanjih, ki se hkrati izvajajo v več kot eni državi članici, se izda eno mnenje za vsako državo članico, ki jo klinično preskušanje zadeva.

Člen 8

Podrobna navodila

Komisija v posvetovanju z državami članicami in zainteresiranimi strankami pripravi in objavi podrobna navodila o obrazcu vloge in dokumentaciji, ki jo je treba predložiti vlogi za mnenje Odbora za etiko, zlasti glede informacij, ki se posredujejo preizkušancem, in ustreznih zaščitnih ukrepov za varstvo osebnih podatkov.

Člen 9

Začetek kliničnega preskušanja

1. Države članice sprejmejo potrebne ukrepe, da bi zagotovile, da se za začetek kliničnega preskušanja uporablja postopek, opisan v tem členu.

Naročnik kliničnega preskušanja ne sme začeti, dokler Odbor za etiko ne izda ugodnega mnenja in če pristojni organ zadevne države članice naročnika ne obvesti o kakršnih koli razlogih za nesprejetje. Postopka za sprejetje teh odločitev lahko potekata vzporedno ali ne, odvisno od naročnika.

2. Pred začetkom kakršnega koli kliničnega preskušanja je naročnik dolžan pristojnemu organu države članice, v kateri namerava izvajati klinično preskušanje, predložiti veljavno zahtevo za dovoljenje.

3. Če pristojni organ države članice naročniku sporoči razloge za nesprejetje, lahko naročnik, da bi upošteval dane razloge, vsebino zahteve iz odstavka 2 spremeni samo enkrat. Če naročnik zahteve ustrezno ne spremeni, velja, da je zahteva zavrnjena, klinično preskušanje pa se ne sme začeti.

4. Pristojni organ veljavno zahtevo za dovoljenje iz odstavka 2 preuči čimprej in najpozneje v 60 dneh. Države članice lahko v okviru svoje odgovornosti določijo krajši rok od 60 dni, če to ustreza trenutni praksi. Pristojni organ pa lahko naročnika kljub temu že pred potekom tega časa uradno obvesti, da nima razlogov za nesprejetje.

Nobeno dodatno podaljšanje dobe iz prvega pododstavka ni dovoljeno, razen v primeru preskušanj v zvezi z zdravili, navedenimi v odstavku 6, za katere se dovoli podaljšanje za največ 30 dni. Za ta zdravila se 90-dnevna doba lahko podaljša še za 90 dni v primeru posvetovanja s skupino ali odborom po predpisih in postopkih zadevne države članice. V primeru zdravljenja s ksenogenimi celicami rok za dovoljenje časovno ni omejen.

5. Ne da bi posegali v odstavek 6, se lahko pisno dovoljenje zahteva pred začetkom kliničnega preskušanja za klinično preskušanje z zdravili, ki nimajo dovoljenja za promet v smislu Direktive 65/65/EGS in ki so navedena v Delu A Priloge k Uredbi (EGS) št. 2309/93, in z drugimi zdravili s posebnimi lastnostmi, kot so zdravila, pri katerih je zdravilna učinkovina ali so zdravilne učinkovine biološki izdelek oziroma biološki izdelki človeškega ali živalskega izvora, ki vsebuje biološke sestavine

▼B

človeškega ali živalskega izvora ali katerih izdelava take sestavine zahteva.

6. Pisno dovoljenje se zahteva pred začetkom kliničnega preskušanja z zdravili za gensko zdravljenje, zdravljenje s somatskimi celicami vključno z zdravljenjem s ksenogenimi celicami in vsemi zdravili, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme. Ne smejo pa se izvajati nobeni preskusi z genskim zdravljenjem, ki bi povzročili spremembe genoma v zarodni liniji preizkušanca.

7. To dovoljenje se izda, ne da bi posegali v uporabo direktiv Sveta 90/219/EGS z dne 23. aprila 1990 o uporabi gensko spremenjenih mikroorganizmov v zaprtih sistemih ([1]) in 90/220/EGS z dne 23. aprila 1990 o namernem sproščanju gensko spremenjenih organizmov v okolje ([2]).

8. V posvetovanju z državami članicami Komisija pripravi in objavi podrobna navodila o:

(a) formatu in vsebini zahteve iz odstavka 2 ter dokumentaciji o kakovosti in izdelavi zdravila v preskušanju, kakršnih koli toksikoloških in farmakoloških preskusih, protokolu in kliničnih informacijah o zdravilu v preskušanju vključno z brošuro za raziskovalca, ki se mora predložiti v podporo zahtevi;

(b) obliki in vsebini predlagane spremembe iz točke (a) člena 10 o znatnih spremembah v protokolu;

(c) izjavi o koncu kliničnega preskušanja.

Člen 10

Izvajanje kliničnega preskušanja

Izvajanje kliničnega preskušanja se lahko spremeni po postopku, ki je opisan v nadaljevanju:

(a) po začetku kliničnega preskušanja lahko naročnik protokol spremeni. Če so te spremembe znatne in če bodo verjetno vplivale na varnost preizkušancev ali spremenile razlago znanstvenih dokumentov, ki podpirajo izvajanje preskušanja ali če so kako drugače pomembne, naročnik o razlogih za spremembe in njihovi vsebini uradno obvesti pristojne organe zadevne države članice ali zadevnih držav članic ter zadevni Odbor za etiko ali zadevne Odbore za etiko v skladu s členoma 6 in 9.

Na podlagi podrobnosti iz člena 6(3) in v skladu s členom 7 Odbor za etiko najpozneje v 35 dneh od dneva prejema predlagane spremembe poda mnenje v pravilni in predpisani obliki. Če je to mnenje neugodno, naročnik spremembe protokola ne sme izvesti.

Če je mnenje Odbora za etiko ugodno in če pristojni organi držav članic ne podajo nobenih razlogov za nesprejetje navedenih znatnih sprememb, naročnik klinično preskušanje izvaja naprej po spremenjenem protokolu. V nasprotnem primeru naročnik razloge za nesprejetje upošteva in predlagano spremembo protokola ustrezno prilagodi ali umakne;

(b) ne da bi posegali v točko (a), naročnik in raziskovalec glede na okoliščine, zlasti pojav kakršnega koli novega dogodka v zvezi z izvajanjem preskušanja ali razvojem zdravila v preskušanju, če je verjetno, da bi tak nov dogodek vplival na varnost preizkušancev, sprejmeta nujne varnostne ukrepe, da bi preizkušance zaščitila pred neposredno nevarnostjo. Naročnik o novih dogodkih in sprejetih

([1]) UL L 117, 8.5.1990, str. 1. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo 98/81/ES (UL L 330, 5.12.1998, str. 13).

([2]) UL L 117, 8.5.1990, str. 15. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo Komisije 97/35/ES (UL L 169, 27.6.1997, str. 72).

▼B

ukrepih takoj obvesti pristojne organe in zagotovi, da se hkrati uradno obvesti tudi Odbor za etiko;

(c) naročnik v 90 dneh od zaključka kliničnega preskušanja pristojne organe zadevne države članice ali zadevnih držav članic in Odbor za etiko obvesti, da je preskušanje zaključeno. Če se mora preskušanje končati predčasno, se ta rok skrajša na 15 dni, naročnik pa je dolžan razloge natančno pojasniti.

Člen 11

Izmenjava informacij

1. Države članice, na ozemlju katerih se klinično preskušanje izvaja, v evropsko zbirko podatkov, do katere imajo dostop samo pristojni organi držav članice, Agencija in Komisija, vnesejo:

(a) izvlečki iz zahteve za dovoljenje iz člena 9(2);

(b) kakršne koli spremembe v zahtevi, kot jih določa člen 9(3);

(c) kakršne koli spremembe v protokolu, kot jih določa točka a člena 10;

(d) ugodno mnenje Odbora za etiko;

(e) izjavo o zaključku kliničnega preskušanja in

(f) navedbo pregledov o skladnosti z dobro klinično prakso.

2. Na utemeljeno zahtevo katere koli države članice, Agencije ali Komisije, pristojni organ, ki mu je bila zahteva za dovoljenje predložena, posreduje vse nadaljnje podatke o zadevnem kliničnem preskušanju razen podatkov, ki so že v evropskih zbirki podatkov.

3. Komisija v posvetovanju z državami članicami pripravi in objavi podrobna navodila o pomembnih podatkih, ki naj bi jih vključili v evropsko zbirko podatkov, ki jo upravlja s pomočjo Agencije, ter o metodah za elektronsko sporočanje podatkov. Tako sestavljena podrobna navodila morajo zagotavljati strogo spoštovanje zaupnosti podatkov.

▼M1

4. Z odstopanjem od odstavka 1, Agencija objavi del podatkov o pediatričnih kliničnih preskušanjih, ki so vneseni v evropsko zbirko podatkov, v skladu z določbami Uredbe (ES) št. 1901/2006 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 12. december 2006 o zdravilih za pediatrično uporabo ([1]).

▼B

Člen 12

Začasna ustavitev preskušanja ali kršitve

1. Kadar ima država članica objektivne razloge za to, da meni, da pogoji v zahtevi za dovoljenje iz člena 9(2) niso več izpolnjeni, ali ima podatke, ki vzbujajo dvome o varnosti ali znanstveni veljavnosti kliničnega preskušanja, lahko klinično preskušanje začasno ustavi ali prepove in o tem obvesti naročnika.

Razen če gre za neposredno nevarnost, država članica, preden sprejme odločitev, vpraša naročnika in/ali raziskovalca za mnenje, ki mora biti podano v enem tednu.

V tem primeru zadevni pristojni organ o svoji odločitvi o začasni ustavitvi ali prepovedi kliničnega preskušanja in razlogih zanjo nemudoma

([1]) UL L 378, 27.12.2006, str. 1.

▼B

obvesti druge pristojne organe, zadevni Odbor za etiko, Agencijo in Komisijo.

2. Ko ima pristojni organ objektivne razloge za to, da meni, da naročnik ali raziskovalec ali katera koli druga oseba, ki sodeluje pri izvajanju preskušanja, nič več ne izpolnjuje določenih obveznosti, to osebo o tem nemudoma obvesti ter navede, katere ukrepe mora sprejeti, da bo tako stanje odpravila. Zadevni pristojni organ o tem ukrepanju takoj obvesti Odbor za etiko, druge pristojne organe in Komisijo.

Člen 13

Proizvodnja in uvoz zdravil v preskušanju

1. Države članice sprejmejo vse potrebne ukrepe, da bi zagotovile, da je pogoj za proizvodnjo ali uvoz zdravil v preskušanju, dovoljenje za promet. Da bi dovoljenje za promet dobil, mora vlagatelj in kasneje imetnik dovoljenja izpolniti vsaj zahteve, določene v skladu s postopkom iz člena 21(2).

2. Države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe, da bi zagotovile, da ima imetnik dovoljenja za promet iz odstavka 1 stalno in nenehno na voljo storitve vsaj ene kvalificirane osebe, ki je v skladu s pogoji iz člena 23 druge Direktive Sveta 75/319/EGS z dne 20. maja 1975 o približevanju določb zakonov in drugih predpisov o lastniških zdravilih ([1]) odgovorna zlasti za opravljanje nalog, določenih v odstavku 3 tega člena.

3. Države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe, da bi zagotovile, da je kvalificirana oseba iz člena 21 Direktive 75/319/EGS, ne da bi posegali v njen odnos s proizvajalcem ali uvoznikom, v smislu postopkov iz člena 25 navedene direktive odgovorna za to, da zagotovi:

(a) za zdravila v preskušanju, proizvedena v zadevni državi članici, da je bila vsaka serija zdravil proizvedena in pregledana v skladu z zahtevami Direktive Komisije 91/356/EGS z dne 13. junija 1991, ki določa načela in smernice dobre proizvodne prakse za zdravila za ljudi ([2]), dokumentacijo s specifikacijami o izdelku in informacije, ki se posredujejo po členu 9(2) te direktive;

(b) za zdravila v preskušanju, proizvedena v tretji državi, da je bila vsaka proizvodna serija zdravil proizvedena in pregledana v skladu s standardi dobre proizvodne prakse, ki so po dokumentaciji s specifikacijami o izdelku najmanj enakovredni standardom, ki jih določa Direktiva Komisije 91/356/EGS, in da je bila vsaka proizvodna serija pregledana v skladu z informacijami, ki se posredujejo po členu 9(2) te direktive;

(c) za zdravila v preskušanju, ki so primerljivi izdelki iz tretje države in ki imajo dovoljenje za promet; če dokumentacije, ki potrjuje, da je bila vsaka proizvodna serija proizvedena v pogojih, ki so najmanj enakovredni standardom dobre proizvodne prakse, ki so navedeni zgoraj, ni mogoče dobiti, da so bile za vsako proizvodno serijo opravljene vse ustrezne analize, preskusi ali pregledi, ki so potrebni za potrditev njene kakovosti v skladu z informacijami, ki se posredujejo po členu 9(2) te direktive.

Podrobna navodila o elementih, ki se morajo upoštevati pri ocenjevanju izdelkov, katerega cilj je, da se serije dovolijo znotraj Skupnosti, se pripravijo v skladu s smernicami za dobro proizvodno prakso in zlasti Prilogo 13 k navedenim smernicam. Take smernice se sprejmejo po postopku iz člena 21(2) te direktive in objavijo v skladu s členom 19a Direktive 75/319/EGS.

([1]) UL L 147, 9.6.1975, str. 13. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo Sveta 93/39/ES (UL L 214, 24.8.1993, str. 22).
([2]) UL L 193, 17.7.1991, str. 30.

▼B

Če so določbe (a), (b) ali (c) izpolnjene, za zdravila v preskušanju ni treba opraviti nobenih nadaljnjih pregledov, če se v drugo državo članico uvozijo skupaj s potrdilom o dovoljenju za serijo, ki ga je podpisala kvalificirana oseba.

4. V vseh primerih mora kvalificirana oseba v registru ali enakovrednem dokumentu potrditi, da vsaka proizvodna serija izpolnjuje določbe tega člena. Navedeni register ali enakovreden dokument se mora voditi tekoče, kot se opravljajo posli, in mora biti zastopnikom pristojnega organa na voljo tako dolgo, kot je določeno v določbah zadevnih držav članic. Ta čas pa v nobenem primeru ne sme biti krajši od pet let.

5. Katera koli oseba, ki se kot kvalificirana oseba iz člena 21 Direktive 75/319/EGS za zdravila v preskušanju v času, ko se ta direktiva v državi članici, kjer ta oseba je, uporabi, ukvarja z dejavnostmi, vendar pa ne izpolnjuje pogojev, določenih v členih 23 in 24 te direktive, lahko s temi dejavnostmi v zadevni državi članici nadaljuje.

Člen 14

Označevanje

Podrobnosti, ki so vsaj v uradnem jeziku (uradnih jezikih) države članice navedene na zunanji ovojnini zdravil v preskušanju ali, če zunanje ovojnine ni, na njihovi stični ovojnini, objavi Komisija v smernicah za dobro proizvodno prakso za zdravila v preskušanju, sprejetih v skladu s členom 19a Direktive 75/319/EGS.

Poleg tega te smernice določijo prilagojene določbe o označevanju zdravil v preskušanju, namenjenih za klinično preskušanje, z naslednjimi lastnostmi:

— načrtovanje preskušanja ne zahteva posebnih proizvodnih postopkov ali postopkov za pakiranje,

— preskušanje se izvaja z zdravili, ki imajo v zadevni državi članici dovoljenje za promet v smislu Direktive 65/65/EGS in ki so izdelana ali uvožena v skladu z določbami Direktive 75/319/EGS,

— bolniki, ki v preskušanju sodelujejo, imajo značilnosti, enake indikacijam, določenim v zgoraj navedenem dovoljenju.

Člen 15

Preverjanje skladnosti zdravil v preskušanju z dobro klinično in proizvodno prakso

1. Da bi preverili skladnost z določbami o dobri klinični in proizvodni praksi, države članice imenujejo inšpektorje za pregledovanje krajev, ki jih kakršno koli klinično preskušanje, ki se izvaja, zadeva, zlasti kraj ali kraje preskušanja, kraj proizvodnje zdravila v preskušanju, kakršen koli laboratorij, ki se uporablja za analize v kliničnem preskušanju in/ali naročnikove prostore.

Preglede opravlja pristojni organ zadevne države članice, ki obvesti Agencijo; opravljajo se v imenu Skupnosti, rezultate pregledov pa priznajo tudi vse druge države članice. Preglede usklajuje Agencija v okviru pooblastil iz Uredbe (EGS) št. 2309/93. Država članica lahko v tej zadevi zaprosi za pomoč druge države članice.

2. Po pregledu se pripravi poročilo o pregledu. Poročilo se mora dati na voljo naročniku, obenem pa mora varovati zaupne vidike. Na njihovo obrazloženo zahtevo se poročilo lahko da na voljo drugim državam članicam, Odboru za etiko in Agenciji.

3. Na zahtevo Agencije v okviru njenih pooblastil iz Uredbe (EGS) št. 2309/93 ali ene od zadevnih držav članic lahko Komisija po posve-

▼B

tovanju z zadevnimi državami članicami zahteva nov pregled, če bi preverjanje skladnosti s to direktivo pokazalo razlike med državami članicami.

4. Ob upoštevanju kakršnih koli dogovorov, ki jih je Skupnost morda sklenila s tretjimi državami, lahko Komisija po prejemu obrazložene zahteve države članice ali na svojo pobudo ali država članica predlagata, da se pregleda kraj preskušanja in/ali naročnikovi prostori in/ali proizvajalec, ki ima sedež v tretji državi. Pregled opravijo ustrezno kvalificirani inšpektorji Skupnosti.

5. Podrobne smernice o dokumentaciji glede kliničnega preskušanja, ki predstavljajo glavno datoteko o preskušanju, arhiviranju, kvalifikacijah inšpektorjev in postopkih pregleda za preverjanje skladnosti zadevnega kliničnega preskušanja s to direktivo, se sprejmejo in spremenijo v skladu s postopkom iz člena 21(2).

Člen 16

Obveščanje o neželenih dogodkih

1. Raziskovalec o vseh resnih neželenih dogodkih takoj poroča naročniku, razen glede tistih dogodkov, za katere protokol ali brošura za raziskovalca določata, da ne zahtevajo takojšnjega poročanja. Takojšnjemu poročanju sledijo podrobna pisna poročila. Takojšnja in nadaljnja poročila opredelijo preizkušance po enkratnih kodnih številkah, ki se jim dodelijo.

2. O neželenih dogodkih in/ali laboratorijskih anomalijah, ki se v protokolu opredelijo kot odločilni za ovrednotenje varnosti, se naročnika obvesti v skladu z zahtevami za poročanje in v časovnih rokih, določenih v protokolu.

3. Za prijavljeno smrt preizkušanca raziskovalec naročniku in Odboru za etiko posreduje kakršne koli zahtevane dodatne informacije.

4. Naročnik vodi natančno evidenco o vseh neželenih dogodkih, o katerih ga raziskovalec ali raziskovalci obvestijo. Ta evidenca se predloži državam članicam, na ozemlju katerih se klinično preskušanje izvaja, če te to zahtevajo.

Člen 17

Obveščanje o resnih neželenih učinkih

1. (a) Naročnik zagotovi, da se zabeležijo vse pomembne informacije o sumu na resne neželene učinke, ki so usodni ali življenjsko nevarni, in da se o njih pristojni organi v vseh zadevnih državah članicah in Odbor za etiko obvestijo čimprej, vsekakor pa najpozneje v sedmih dneh od dneva, ko naročnik za tak primer izve, ter da se v še osmih dneh naknadno posredujejo pomembne informacije.

   (b) O sumu na vse druge resne nepredvidene neželene učinke se zadevne pristojne organe in zadevni Odbor za etiko obvesti čimprej, najpozneje v petnajstih dneh od dneva, ko naročnik zanje prvič izve.

   (c) Vsaka država članica zagotovi, da se vsak sum na nepredvidene resne neželene učinke zdravila v preskušanju, o katerem jo obvestijo, zabeleži.

   (d) Naročnik obvesti tudi vse raziskovalce.

2. Ves čas trajanja kliničnega preskušanja naročnik državam članicam, na ozemlju katerih se klinično preskušanje izvaja, in Odboru za etiko enkrat na leto posreduje seznam vseh sumov na resne neželene

▼B

učinke, do katerih je v tem času prišlo, in poročilo o varnosti preizkušancev.

3. (a) Vsaka država članica poskrbi, da se vsi sumi na nepredvidene resne neželene učinke zdravila v preskušanju, o katerih jo obvestijo, takoj vnesejo v evropsko bazo podatkov, do katere imajo v skladu s členom 11(1) dostop samo pristojni organi držav članic, Agencija in Komisija.

(b) Agencija da informacije, ki jih posreduje naročnik, na voljo pristojnim organom držav članic.

Člen 18

Navodila glede poročil

Komisija v posvetovanju z Agencijo, državami članicami in zainteresiranimi strankami pripravi in objavi podrobna navodila za zbiranje, preverjanje in predstavitev poročil o neželenih dogodkih/učinkih skupaj s postopki za dekodiranje glede nepredvidenih resnih neželenih učinkov.

Člen 19

Splošne določbe

Ta direktiva ne posega v civilno in kazensko odgovornost naročnika ali raziskovalca. V ta namen mora imeti naročnik ali pravni zastopnik naročnika stalno bivališče/sedež v Skupnosti.

Če države članice ne določijo natančnih pogojev za izjemne okoliščine, da naročnik brezplačno na voljo zdravila v preskušanju kot tudi naprave za njihovo dajanje.

O takih pogojih države članice obvestijo Komisijo.

Člen 20

Prilagajanje znanstvenemu in tehničnemu napredku

Ta direktiva se zaradi upoštevanja znanstvenega in tehničnega napredka prilagaja po postopku iz člena 21(2).

Člen 21

Postopek odbora

1. Komisiji pomaga Stalni odbor za zdravila za ljudi, ustanovljen po členu 2b Direktive 75/318/EGS (v nadaljnjem besedilu „Odbor“).

2. Pri sklicevanju na ta odstavek se ob upoštevanju določb člena 8 Odločbe 1999/468/ES uporabljata člena 5 in 7 navedene Odločbe.

Obdobje iz člena 5(6) Odločbe 1999/468/ES so trije meseci.

3. Odbor sprejme svoj poslovnik.

Člen 22

Uporaba

1. Države članice do 1. maja 2003 sprejmejo in objavijo zakone in druge predpise, ki so potrebni za uskladitev s to direktivo. O tem nemudoma obvestijo Komisijo.

Te predpise uporabljajo najpozneje od 1. maja 2004.

▼B

Države članice se v sprejetih predpisih sklicujejo na to direktivo ali pa sklic nanjo navedejo ob njihovi uradni objavi. Način sklicevanja določijo države članice.

2. Države članice sporočijo Komisiji besedilo določb nacionalne zakonodaje, ki jih sprejmejo na področju, ki ga ureja ta direktiva.

Člen 23

Začetek veljavnosti

Ta direktiva začne veljati na dan objave v *Uradnem listu Evropskih skupnosti*.

Člen 24

Naslovniki

Ta direktiva je naslovljena na države članice.