Detta dokument är endast avsett som dokumentationshjälpmedel och institutionerna ansvarar inte för innehållet

►**B** **EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS DIREKTIV 2001/20/EG**

av den 4 april 2001

om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel

(EGT L 121, 1.5.2001, s. 34)

Ändrad genom:

		Officiella tidningen		
		nr	sida	datum
►**M1**	Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006 av den 12 december 2006	L 378	1	27.12.2006

▼B

EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS DIREKTIV 2001/20/EG

av den 4 april 2001

om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel

EUROPAPARLAMENTET OCH EUROPEISKA UNIONENS RÅD HAR ANTAGIT DETTA DIREKTIV

med beaktande av Fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen, särskilt artikel 95 i detta,

med beaktande av kommissionens förslag ([1]),

med beaktande av Ekonomiska och sociala kommitténs yttrande ([2]),

i enlighet med förfarandet i artikel 251 i fördraget ([3]), och

av följande skäl:

(1) I rådets direktiv 65/65/EEG av den 26 januari 1965 om tillnärmning av bestämmelser som fastställs genom lagar eller andra författningar och som gäller läkemedel ([4]) föreskrivs att ansökan om försäljningstillstånd för läkemedel skall åtföljas av uppgifter och dokumentation om resultaten av de undersökningar och kliniska prövningar som utförts på produkten. I rådets direktiv 75/318/EEG av den 20 maj 1975 om tillnärmning av medlemsstaternas lagstiftning om analytiska, farmakologiska, toxikologiska och kliniska normer och prövningsplaner för undersökning av läkemedel ([5]) fastställs enhetliga regler för sammanställning och framläggande av uppgifter och dokumentation.

(2) De vedertagna grundprinciperna för hur kliniska prövningar skall utföras på människor grundar sig på skyddet av de mänskliga rättigheterna och mänsklig värdighet vid biologiska och medicinska tillämpningar sådana de kommer till uttryck i exempelvis Helsingforsdeklarationen i 1996 års lydelse. Försökspersonernas skydd säkerställs genom riskbedömningar baserade på resultaten av de toxikologiska undersökningar som utförs före en klinisk prövning, genom granskningar som utförs av etikkommittéer och av medlemsstaternas behöriga myndigheter samt genom reglerna om skydd av personuppgifter.

(3) Personer som är oförmögna att med rättsligt bindande verkan ge sitt samtycke till medverkan i klinisk prövning bör ges särskilt skydd. Det åligger medlemsstaterna att fastställa sådana regler. Dessa personer får inte medverka i kliniska prövningar om samma resultat kan uppnås genom kliniska prövningar med personer som är förmögna att ge sitt samtycke. I normala fall bör dessa personer endast medverka i kliniska prövningar om det

([1]) EGT C 306, 8.10.1997, s. 9 och EGT C 161, 8.6.1999, s. 5.
([2]) EGT C 95, 30.3.1998, s. 1.
([3]) Europaparlamentets yttrande av den 17 november 1998 (EGT C 379, 7.12.1998, s. 27), rådets gemensamma ståndpunkt av den 20 juli 2000 (EGT C 300, 20.10.2000, s. 32) och Europaparlamentets beslut av den 12 december 2000 (ännu ej offentliggjort i EGT). Rådets beslut av den 26 februari 2001.
([4]) EGT 22, 9.2.1965, s. 1/65. Direktivet senast ändrat genom rådets direktiv 93/39/EEG (EGT L 214, 24.8.1993, s. 22).
([5]) EGT L 147, 9.6.1975, s. 1. Direktivet senast ändrat genom kommissionens direktiv 1999/83/EG (EGT L 243, 15.9.1999, s. 9).

▼B

finns grund att anta att medicineringen medför en direkt nytta för patienten som uppväger riskerna. Det finns dock ett behov av kliniska prövningar som gäller barn för att förbättra den behandling som finns tillgänglig för dem. Barn utgör en sårbar befolkningsgrupp som skiljer sig utvecklingsmässigt, fysiologiskt och psykologiskt från vuxna, vilket gör att ålders- och utvecklingsrelaterad forskning är till stor nytta för dem. Läkemedel, inklusive vaccin, för barn måste prövas vetenskapligt innan de kommer till allmän användning. Detta kan endast uppnås genom att man ser till att läkemedel som sannolikt kommer att få ett betydande kliniskt värde för barn undersöks fullständigt. De kliniska prövningar som behövs i detta syfte bör äga rum under förutsättningar som ger bästa möjliga skydd för försökspersonerna. Det är därför nödvändigt att fastställa kriterier för skydd av barn vid kliniska prövningar.

(4) När det gäller övriga personer som är oförmögna att ge sitt samtycke, såsom demenssjuka, psykiskt sjuka patienter m.fl., bör medverkan i klinisk prövning ske på än mer restriktiva villkor. Läkemedel som skall prövas får endast ges till sådana personer om det finns anledning att anta att den direkta nyttan för patienten uppväger riskerna. I sådana fall krävs innan patienten kan medverka i någon klinisk prövning dessutom ett skriftligt samtycke från patientens lagliga ställföreträdare vilket bör ges i samförstånd med behandlande läkare.

(5) Begreppet laglig ställföreträdare hänför sig till befintlig nationell lagstiftning och får således inbegripa fysiska eller juridiska personer, en myndighet och/eller ett organ som föreskrivs i den nationella lagstiftningen.

(6) För att på bästa sätt säkerställa skyddet av hälsan kommer föråldrade prövningar eller upprepningar av prövningar som redan gjorts inte att utföras vare sig inom gemenskapen eller i tredje land. Därför bör harmoniseringen av de tekniska kraven för utvecklingen av läkemedel ske inom en lämplig ram, i synnerhet inom Internationella harmoniseringskonferensens ram.

(7) Sådana läkemedel som omfattas av tillämpningsområdet för del A av bilagan till rådets förordning (EEG) nr 2309/93 av den 22 juli 1993 om gemenskapsförfaranden för godkännande för försäljning av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet ([1]), där produkter avsedda för gen- och cellterapi ingår, måste för att av kommissionen erhålla ett godkännande för försäljning obligatoriskt undergå en vetenskaplig bedömning genom Europeiska läkemedelsmyndighetens (nedan kallad läkemedelsmyndigheten) försorg med stöd av kommittén för farmaceutiska specialiteter, innan kommissionen kan meddela godkännande för försäljning. Vid denna bedömning får kommittén kräva fullständiga uppgifter om resultaten av de kliniska prövningar som ligger till grund för ansökan om godkännande för försäljning och följaktligen om hur prövningarna har utförts, och den får till och med kräva att den som ansöker om nämnda godkännande gör kompletterande kliniska prövningar. Det bör därför fastställas bestämmelser som möjliggör för läkemedelsmyndigheten att förfoga över samtliga uppgifter om genomförandet av kliniska prövningar av sådana läkemedel.

(8) Om ett enda yttrande avges för varje berörd medlemsstat minskar fördröjningen av prövningens påbörjande utan att försökspersonernas välbefinnande sätts på spel och utan att möjligheten att neka prövning på vissa prövningsställen fråntas.

([1]) EGT L 214, 24.8.1993, s. 1. Förordningen senast ändrad genom kommissionens förordning (EG) nr 649/98 (EGT L 88, 24.3.1998, s. 7).

▼B

(9) De medlemsstater där en klinisk prövning äger rum bör ha tillgång till information om prövningens innehåll samt om dess påbörjande och avslutning, och övriga medlemsstater bör kunna få tillgång till samma information. Det bör därför upprättas en europeisk databas med dessa uppgifter, varvid sekretessbestämmelserna skall respekteras.

(10) Kliniska prövningar är ett komplicerat arbete, som i regel pågår ett eller flera år och där flera aktörer och olika prövningsställen deltar, ofta i olika medlemsstater. Medlemsstaternas nuvarande praxis skiljer sig avsevärt åt vad gäller reglerna för påbörjande och utförande av kliniska prövningar och kraven för genomförandet, vilket leder till komplikationer och förseningar som kan förhindra ett effektivt genomförande av prövningarna inom gemenskapen. Det är därför nödvändigt att förenkla och harmonisera de administrativa bestämmelserna avseende dessa prövningar genom att det fastställs ett klart och öppet förfarande och skapas förhållanden som gynnar en effektiv samordning av de kliniska prövningarna genom de berörda organen inom gemenskapen.

(11) Som regel bör ett tillstånd vara implicit, det vill säga de kliniska prövningarna kan påbörjas om det föreligger ett positivt yttrande från etikkommittén och om den behöriga myndigheten inom den givna tidsfristen inte gjort några invändningar. I undantagsfall som ger upphov till särskilt svåra frågeställningar bör dock ett explicit skriftligt tillstånd krävas.

(12) Principerna för god tillverkningssed bör tillämpas på de läkemedel som prövas.

(13) Särskilda bestämmelser bör fastställas för märkning av dessa läkemedel.

(14) Icke kommersiella prövningar som genomförs av forskare utan medverkan av läkemedelsindustrin kan vara till stor nytta för de berörda patienterna. Av denna anledning bör man i direktivet ta hänsyn till den särskilda situation som gäller för prövningar vilkas planering inte kräver särskilda tillverkningar eller förpackningsförfaranden om de utförs med läkemedel som godkänts för försäljning i enlighet med direktiv 65/65/EEG och tillverkats och importerats i enlighet med bestämmelserna i direktiven 75/319/EEG och 91/356/EEG samt om de utförs på patienter med samma särdrag som de som täcks av den indikation som specificeras i godkännandet för försäljning. För märkning av prövningsläkemedel avsedda för prövningar av denna typ bör de förenklade bestämmelserna gälla som fastställts i riktlinjerna för god tillverkningssed för läkemedel som skall prövas samt i direktiv 91/356/EEG.

(15) Kontroll av att god klinisk sed följs och kontroll av uppgifterna, informationen och handlingarna för att bekräfta att de har upprättats, registrerats och rapporterats på ett korrekt sätt är oumbärlig för att försökspersoners medverkan i kliniska prövningar skall kunna rättfärdigas.

(16) Försökspersonerna bör ge sitt samtycke till att personuppgifter om dem kan komma att granskas vid en inspektion av behöriga myndigheter och bemyndigade personer, varvid uppgifterna kommer att behandlas strängt konfidentiellt och inte offentliggöras.

(17) Detta direktiv är tillämpligt utan att det påverkar tillämpningen av Europaparlamentets och rådets direktiv 95/46/EEG av den 24 oktober 1995 ([1]) om skydd för enskilda personer med avseende på behandling av personuppgifter och om det fria flödet av sådana uppgifter.

([1]) EGT L 281, 23.11.1995, s. 31.

▼B

(18) Det är också nödvändigt att vidta åtgärder för övervakning av biverkningar som uppträder vid kliniska prövningar med hjälp av gemenskapens säkerhetsövervakningssystem (pharmacovigilance) för att säkerställa att en klinisk prövning som visar sig medföra en oacceptabel risknivå omedelbart avbryts.

(19) De åtgärder som krävs för att genomföra detta direktiv bör antas i enlighet med rådets beslut 1999/468/EG av den 28 juni 1999 om de förfaranden som skall tillämpas vid utövandet av kommissionens genomförandebefogenheter ([1]).

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

Tillämpningsområde

1. I detta direktiv fastställs särskilda bestämmelser för sådana kliniska prövningar, inklusive multicenterprövningar som utförs på människor och som avser läkemedel enligt definitionen i artikel 1 i direktiv 65/65/EEG särskilt avseende tillämpningen av god klinisk sed. Det här direktivet är inte tillämpligt på observationsstudier.

2. God klinisk sed utgör en rad internationellt erkända etiska och vetenskapliga kvalitetskrav som måste beaktas vid utformningen, genomförandet, registreringen och rapporteringen av en klinisk prövning där försökspersoner medverkar. Om god klinisk sed efterlevs, tryggas försökspersonernas rättigheter, säkerhet och välbefinnande, och resultaten av de kliniska prövningarna blir trovärdiga.

3. Principerna för god klinisk sed samt detaljerade riktlinjer i enlighet med dessa principer skall antas och vid behov omarbetas, så att hänsyn tas till vetenskaplig och teknisk utveckling i enlighet med det förfarande som avses i artikel 21.2.

Kommissionen skall offentliggöra dessa detaljerade riktlinjer.

4. Alla kliniska prövningar, inklusive studier av biotillgänglighet och bioekvivalens, skall utformas, genomföras och rapporteras enligt principerna för god klinisk sed.

Artikel 2

Definitioner

I detta direktiv används följande beteckningar med de betydelser som här anges.

a) *klinisk prövning*: varje undersökning som utförs på människor i syfte att fastställa eller bekräfta kliniska, farmakologiska och/eller andra farmakodynamiska effekter av ett eller flera prövningsläkemedel, och/eller att identifiera biverkningarna av ett eller flera läkemedel som prövas, och/eller att studera upptagning, distribution, ämnesomsättning och utsöndring av ett eller flera läkemedel som prövas, i syfte att klargöra preparatets/preparatens säkerhet och/eller effektivitet.

   Häri inbegrips kliniska prövningar som utförs på ett eller flera prövningsställen i en eller flera medlemsstater.

b) *klinisk multicenterprövning*: klinisk prövning som utförs enligt samma prövningsprotokoll, men på mer än ett ställe och sålunda av mer än en prövare. Prövningsställena kan ligga i en enda medlemsstat, i flera medlemsstater och/eller i medlemsstater och tredje länder.

([1]) EGT L 184, 17.7.1999, s. 23.

▼B

c) *observationsstudie*: studie inom vars ram läkemedlet/läkemedlen förskrivs på sedvanligt sätt i enlighet med de villkor som fastställs i godkännandet för försäljning. Den behandlingsstrategi som skall tillämpas för patienten fastställs inte i förväg genom ett prövningsprotokoll utan följer av vad som är brukligt, och beslutet om förskrivning av läkemedlet skall vara tydligt skilt från beslutet om att ta med patienten i studien. Ingen ytterligare diagnostik eller övervakning får användas för patienterna, och epidemiologiska metoder skall användas för att analysera insamlade uppgifter.

d) *prövningsläkemedel*: En farmaceutisk beredning av en aktiv substans eller placebo som prövas eller används som referens vid en klinisk prövning, inklusive produkter som redan har godkänts för försäljning men som används eller sätts samman (formulerad eller förpackad) på annat sätt än det godkända, eller som används för en icke godkänd indikation, eller för att få ytterligare information om en redan godkänd användning.

e) *sponsor*: person, företag, institution eller organisation som ansvarar för att inleda, organisera och/eller finansiera en klinisk prövning.

f) *prövare*: läkare eller person som utövar ett yrke som godkänts för utförande av undersökningar i medlemsstaten på grund av den vetenskapliga bakgrund och erfarenhet av patientvård som yrket kräver. Prövaren ansvarar för genomförandet av den kliniska prövningen på ett prövningsställe. Om prövningen på ett prövningsställe genomförs av ett forskarlag, är prövaren ansvarig för forskarlaget och kan benämnas ansvarig prövare.

g) *prövarens broschyr*: sammanställning av de kliniska och icke-kliniska uppgifter om det/de läkemedel som prövas som är relevanta för studien av detta/dessa läkemedel på människor.

h) *prövningsprotokoll*: dokument som beskriver prövningens syfte(n), utformning, metod, statistiska överväganden och uppläggning. Begreppet prövningsprotokoll täcker både det ursprungliga prövningsprotokollet, senare versioner av det och ändringar i detta.

i) *försöksperson*: person som deltar i en klinisk prövning och antingen får det läkemedel som prövas, eller ingår i en kontrollgrupp.

j) *informerat samtycke*: beslut, som skall vara skriftligt, daterat och undertecknat, om att delta i en klinisk prövning vilket fattas frivilligt, av en person som har blivit vederbörligen informerad om prövningens art, omfattning, konsekvenser och risker och erhållit lämplig dokumentation om denne är förmögen att lämna sitt samtycke eller, i annat fall, av personens lagliga ställföreträdare. Om den berörda personen är oförmögen att skriva kan i undantagsfall ett muntligt samtycke lämnas i närvaro av minst ett vittne, i enlighet med den nationella lagstiftningen.

k) *etikkommitté*: oberoende organ i en medlemsstat bestående av yrkesverksamma inom vården och lekmän med uppgift att skydda försökspersonernas rättigheter, säkerhet och välbefinnande och att i detta avseende skapa förtroende hos allmänheten, bland annat genom att avge yttranden om prövningsprotokollet, om prövarnas lämplighet, om utrustningen samt om de metoder och de dokument som skall användas för att informera försökspersonerna så att dessa kan lämna sitt informerade samtycke.

l) *inspektion*: den verksamhet som skall bedrivas av en behörig myndighet i form av en officiell granskning av handlingar, utrustning, registreringar, arrangemang för kvalitetssäkring och alla andra resurser som enligt den behöriga myndighetens bedömning har samband med den kliniska prövningen och som kan finnas på prövningsstället, hos sponsorerna och/eller den organisation som kontrakteras för forskning eller andra anläggningar som den behöriga myndigheten anser behöver inspekteras.

▼B

m) *incident*: varje skadlig medicinsk händelse hos en patient eller försöksperson som fått ett läkemedel och vilken inte nödvändigtvis har orsakssamband med behandlingen i fråga.

n) *biverkning*: varje skadlig och oavsedd reaktion på ett prövningsläkemedel, oavsett dos.

o) *allvarlig incident eller allvarlig biverkning*: varje incident eller biverkning som oavsett dos leder till döden, är livshotande, medför sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, orsakar bestående eller betydande invaliditet/funktionsnedsättning eller förorsakar en medfödd anomali eller missbildning.

p) *oförutsedd biverkning*: biverkning vars karaktär eller allvarlighet inte överensstämmer med uppgifterna om produkten (exempelvis prövarens broschyr för ett icke godkänt försöksläkemedel eller, för en godkänd produkt, uppgifterna i sammanfattningen av produktens egenskaper).

Artikel 3

Skydd av försökspersoner vid kliniska prövningar

1. Detta direktiv skall inte påverkas av tillämpningen av nationella bestämmelser om skydd av försökspersoner vid kliniska prövningar om dessa är mer omfattande än i detta direktiv, i den mån de överensstämmer med de förfaranden och tidsfrister som anges i detta direktiv. Medlemsstaterna skall, i den mån de inte redan har gjort det, utfärda ingående bestämmelser för att skydda personer, som är oförmögna att ge sitt informerade skriftliga samtycke, mot att bli utnyttjade.

2. Kliniska prövningar får endast utföras under förutsättning att i synnerhet

a) de förutsägbara riskerna och obehagen har avvägts med hänsyn till den förväntade nyttan för försökspersonen och för andra nuvarande och framtida patienter. En klinisk prövning får påbörjas endast om etikkommittén och/eller den behöriga myndigheten drar slutsatsen att den förväntade terapeutiska nyttan och nyttan för folkhälsan rättfärdigar riskerna, och får endast fortsätta om efterlevnaden av detta krav ständigt övervakas,

b) försökspersonen, eller dennes lagliga ställföreträdare om försökspersonen inte kan lämna ett informerat samtycke, har haft möjlighet, genom ett möte på förhand med prövaren eller en medlem i forskarlaget, att förstå målet för prövningen, dess risker och obehag och de förhållanden under vilka den genomförs och försökspersonen har informerats om sin rätt att när som helst avsluta sin medverkan,

c) försökspersonens rätt till fysisk och mental integritet samt till privatliv säkerställs, liksom rätten till skydd av de uppgifter som rör honom i enlighet med bestämmelserna i direktiv 95/46/EEG,

d) försökspersonen, eller dennes lagliga ställföreträdare om försökspersonen inte kan lämna ett informerat samtycke, skriftligen har givit sitt samtycke, efter att ha fått information om den kliniska prövningens art, omfattning, konsekvenser och risker. Om den berörda personen är oförmögen att skriva kan i undantagsfall ett muntligt samtycke lämnas i närvaro av minst ett vittne, i enlighet med den nationella lagstiftningen,

e) försökspersonen när som helst utan att lida förfång kan avsluta sin medverkan i en klinisk prövning genom att återkalla sitt informerade samtycke,

f) föreskrifter finns om försäkringar eller skadestånd för att täcka prövarens och sponsorns ansvar,

▼B

3. Ansvaret för den medicinska vård som ges försökspersonen och för de medicinska beslut som fattas beträffande denne, skall åvila en behörig läkare eller i förekommande fall en behörig tandläkare.

4. Försökspersonen skall ha tillgång till en kontaktpunkt där ytterligare information kan erhållas.

Artikel 4

Klinisk prövning på minderåriga

Förutom alla övriga relevanta begränsningar får klinisk prövning på minderåriga endast utföras under förutsättning att

a) informerat samtycke från föräldrarna eller den lagliga ställföreträdaren har erhållits; samtycket måste återge den minderåriges förmodade vilja och kan återkallas när som helst, utan negativa följder för den minderårige,

b) den minderårige har av personal med pedagogisk erfarenhet fått information som är anpassad till den minderåriges förmåga att förstå och som rör undersökningen, riskerna och nyttan,

c) en uttrycklig önskan hos en minderårig med förmåga att formulera en ståndpunkt och bedöma denna information om att vägra medverka eller när som helst avsluta sin medverkan i den kliniska prövningen skall beaktas av prövaren, eller i tillämpliga fall, av den ansvarige prövaren,

d) inga incitament eller ekonomiska förmåner ges, undantaget ersättningar,

e) patientgruppen får någon direkt nytta av den kliniska prövningen och endast i de fall sådan forskning är avgörande för att validera uppgifter som erhållits i kliniska prövningar med personer som är förmögna att ge sitt informerade samtycke eller genom andra forskningsmetoder; sådan forskning skall dessutom antingen direkt hänföra sig till ett kliniskt tillstånd som den berörde minderårige lider av eller vara av sådan art att den endast kan utföras på minderåriga,

f) Läkemedelsmyndighetens motsvarande vetenskapliga riktlinjer följts,

g) de kliniska prövningarna har utformats för att minimera smärta, obehag, rädsla och varje annan förutsebar risk som sammanhänger med sjukdomen och dess utvecklingsstadier; både risktröskeln och graden av lidande måste definieras specifikt och ständigt ses över,

h) etikkommittén, som har pediatrisk sakkunskap eller som har inhämtat råd i kliniska, etiska och psykosociala frågor inom pediatriken, har godkänt protokollet, och

i) patientens intresse alltid väger tyngre än det vetenskapliga intresset och samhällsintresset.

Artikel 5

Klinisk prövning på vuxna som är oförmögna att ge sitt informerade rättsligt bindande samtycke

För andra personer som är oförmögna att ge sitt informerade rättsligt bindande samtycke gäller alla relevanta krav som anges för personer som inte är förmögna att ge ett sådant samtycke. Förutom dessa krav får kliniska prövningar med oförmögna vuxna som inte gett eller inte vägrat ge sitt skriftliga informerade samtycke innan oförmågan uppträdde endast utföras under förutsättning att

a) informerat samtycke från den lagliga ställföreträdaren har erhållits. Samtycket måste uttrycka försökspersonens förmodade vilja och kan återkallas när som helst, utan negativa följder för försökspersonen,

▼B

b) personen som är oförmögen att ge ett informerat rättsligt bindande samtycke har av personal med pedagogisk erfarenhet fått information som är anpassad till personens förmåga att förstå och som rör undersökningen, riskerna och fördelarna,

c) en uttrycklig önskan hos en försöksperson som har förmåga att formulera en ståndpunkt och bedöma denna information om att vägra medverka eller när som helst avsluta sin medverkan i den kliniska prövningen skall beaktas av prövaren, eller i tillämpliga fall, av den huvudansvarige prövaren,

d) inga incitament eller ekonomiska förmåner ges, undantaget ersättningar,

e) sådan forskning är avgörande för att validera uppgifter som erhållits i kliniska prövningar med personer som är förmögna att ge sitt informerade samtycke eller genom andra forskningsmetoder och den hänför sig direkt till ett livshotande eller försvagande kliniskt tillstånd som den berörda personen lider av,

f) de kliniska prövningarna har utformats för att minimera smärta, obehag, rädsla och varje annan förutsebar risk som sammanhänger sjukdomen och dess utvecklingsstadier; både risktröskeln och graden av obehag måste definieras specifikt och ständigt ses över,

g) etikkommittén som har sakkunskap om den aktuella sjukdomen och berörda patientgruppen eller som har inhämtat råd i kliniska, etiska och psykosociala frågor på samma område som den aktuella sjukdomen och som rör den berörda patientgruppen har godkänt protokollet,

h) patientens intresse alltid väger tyngre än det vetenskapliga intresset och samhällsintresset och

i) det finns anledning att anta att medicineringen med prövningsläkemedel medför nytta som uppväger riskerna för patienterna, eller inte innebär några risker alls.

Artikel 6

Etikkommitté

1. För genomförandet av kliniska prövningar skall medlemsstaterna vidta de åtgärder som krävs för att inrätta etikkommittéer och för att se till att dessa kommittéer kan fungera.

2. Etikkommittén skall avge sitt yttrande innan en klinisk prövning, angående vilken den anmodats ta ställning, inleds.

3. Vid utarbetandet av yttrandet skall etikkommittén ta särskild hänsyn till

a) hur relevant den kliniska prövningen och dess utformning är,

b) huruvida bedömningen av den förväntade nyttan och de förutsägbara riskerna, vilken föreskrivs i artikel 3.2a varit tillfredsställande och om slutsatserna är berättigade,

c) prövningsprotokollet,

d) prövarens och dennes medarbetares lämplighet,

e) prövarens broschyr,

f) utrustningens kvalitet,

g) huruvida den skriftliga information som skall lämnas är adekvat och uttömmande, och det förfarande som skall användas för att inhämta informerat samtycke samt motiveringen till forskning på personer som är oförmögna att ge sitt informerade samtycke när det gäller de särskilda begränsningar som avses i artikel 3,

▼B

h) bestämmelser om skadestånd eller gottgörelse för det fall då en försöksperson skadas eller avlider till följd av en klinisk prövning,

i) vilka försäkringar eller ansvarsförbindelser som finns för att täcka prövarens och sponsorns ansvar,

j) med vilka belopp och i vilka former en prövare och försökspersoner kan få belöning eller kompensation för att de deltar i en klinisk prövning samt de relevanta punkterna i varje avtal mellan sponsorn och prövningsstället,

k) formerna för rekrytering av försökspersoner.

4. Trots bestämmelserna i denna artikel får en medlemsstat besluta att ge den behöriga myndighet som staten utser i enlighet med artikel 9 i uppdrag att granska de förhållanden som anges i 3 h, 3 i, och 3 j i denna artikel och att avge ett yttrande i frågan.

När en medlemsstat åberopar denna bestämmelse skall den informera kommissionen, de övriga medlemsstaterna samt läkemedelsmyndigheten.

5. Etikkommittén skall förfoga över en tidsfrist på högst 60 dagar efter det att en ansökan i laga ordning mottagits för att lämna ett motiverat yttrande till sökanden och till den berörda medlemsstatens behöriga myndighet.

6. Under den tid då ansökan granskas får etikkommittén endast vid ett tillfälle begära information som kompletterar den information som den sökande redan tillhandahållit. Den tidsfrist som fastställs i punkt 5 skall upphöra att löpa fram till dess den kompletterande informationen erhålls.

7. Ingen förlängning av den tidsfrist på sammanlagt 60 dagar som avses i punkt 5 får medges utom när det rör sig om prövningar som berör läkemedel för genterapi eller somatisk cellterapi eller samtliga läkemedel som innehåller genetiskt modifierade organismer, för vilka en förlängning av tidsfristen med högst 30 dagar skall beviljas. För dessa produkter får 90-dagarsperioden förlängas med ytterligare 90 dagar i de fall då en grupp eller kommitté skall konsulteras i enlighet med medlemsstatens bestämmelser och förfaranden. För xenogen cellterapi finns det ingen tidsbegränsning av tillståndsfristen.

Artikel 7

Enda yttrande

För kliniska multicenterprövningar begränsade till en enda medlemsstats territorium skall medlemsstaterna fastställa ett förfarande genom vilket, oavsett antalet etikkommittéer, ett enda yttrande avges för medlemsstaten i fråga.

Vid kliniska multicenterprövningar som utförs i flera medlemsstater samtidigt skall ett enda yttrande avges för varje medlemsstat som berörs av den kliniska prövningen.

Artikel 8

Detaljerade riktlinjer

Kommissionen skall, i samråd med medlemsstaterna och de berörda parterna, utarbeta och offentliggöra detaljerade riktlinjer för hur en ansökan skall utformas och vilka handlingar som skall bifogas en begäran om yttrande från en etikkommitté, särskilt vad gäller informationen till försökspersonerna och lämpliga säkerhetsåtgärder för skydd av personuppgifter.

▼B

Artikel 9

Påbörjande av en klinisk prövning

1. Medlemsstaterna skall vidta de åtgärder som är nödvändiga för att det förfarande som avses i denna artikel tillämpas vid påbörjandet av en klinisk prövning.

Sponsorn får inte påbörja den kliniska prövningen förrän etikkommittén har avgett ett positivt yttrande och endast under förutsättning att den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten inte har meddelat sponsorn att den har motiverade invändningar. De förfaranden genom vilka dessa beslut fattas kan äga rum samtidigt eller vid ett annat tillfälle, beroende på sponsorns önskemål.

2. Innan en klinisk prövning påbörjas är sponsorn skyldig att lämna in en ansökan i laga ordning om tillstånd till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där sponsorn avser att genomföra prövningen.

3. Om den behöriga myndigheten i medlemsstaten meddelar sponsorn motiverade invändningar får sponsorn, vid endast ett tillfälle, ändra innehållet i den ansökan som avses i punkt 2 för att ta vederbörlig hänsyn till invändningarna. Om sponsorn inte ändrar sin ansökan, skall ansökan anses ha avslagits, och den kliniska prövningen får inte påbörjas.

4. Behandlingen av en ansökan om tillstånd i laga ordning från den behöriga myndighet som avses i punkt 2 skall genomföras så snabbt som möjligt och får inte överstiga 60 dagar. Medlemsstaterna kan inom sitt behörighetsområde fastställa en kortare frist än 60 dagar, om detta motsvarar gällande praxis. Den behöriga myndigheten kan icke desto mindre meddela sponsorn innan denna period har löpt ut att den inte har några motiverade invändningar.

Det får inte beviljas någon ytterligare förlängning av den tidsfrist som avses i första stycket, utom när det rör sig om prövningar som omfattar de läkemedel som anges i punkt 6, för vilka en förlängning av tidsfristen med högst 30 dagar skall beviljas. För dessa produkter får 90-dagarsperioden förlängas med ytterligare 90 dagar i de fall då en grupp eller kommitté skall konsulteras i enlighet med medlemsstatens bestämmelser och förfaranden. För xenogen cellterapi finns det ingen tidsbegränsning av tillståndsfristen.

5. Utan att det påverkar tillämpningen av punkt 6 kan det dock krävas skriftligt tillstånd för påbörjandet av en klinisk prövning av sådana läkemedel som inte godkänts för försäljning i enlighet med direktiv 65/65/EEG och som omfattas av del A i bilagan till rådets förordning (EEG) nr 2309/93, och av andra läkemedel med särdrag, såsom läkemedel vars aktiva beståndsdel(ar) är en biologisk produkt som härstammar från människa eller djur eller innehåller biologiska komponenter som härstammar från människa eller djur eller vars framställning kräver sådana komponenter.

6. För kliniska prövningar som innefattar läkemedel för genterapi och somatisk cellterapi, inklusive xenogen cellterapi, samt alla läkemedel som innehåller genetiskt modifierade organismer krävs skriftligt tillstånd innan prövningarna påbörjas. Inga genterapeutiska prövningar får genomföras som resulterar i att försökspersonens könsstamcellers genetiska identitet.

7. Beviljandet av detta tillstånd skall inte påverka en eventuell tillämpning av rådets direktiv 90/219/EEG av den 23 april 1990 om innesluten användning av genetiskt modifierade mikroorganismer ([1]) och rådets direktiv 90/220/EEG av den 23 april 1990 om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön ([2]).

([1]) EGT L 117, 8.5.1990, s. 1. Direktivet senast ändrat genom direktiv 98/81/EG (EGT L 330, 5.12.1998, s. 13).

([2]) EGT L 117, 8.5.1990, s. 15. Direktivet senast ändrat genom kommissionens direktiv 97/35/EG (EGT L 169, 27.6.1997, s. 72).

▼B

8. Kommissionen skall i samråd med medlemsstaterna utarbeta och offentliggöra detaljerade riktlinjer för

a) utformningen av och innehållet i den ansökan som avses i punkt 2 och vilka handlingar som skall inges till stöd för ansökan och som rör kvaliteten på och tillverkningen av försöksläkemedlet, toxikologiska och farmakologiska tester, prövningsprotokoll och klinisk information om försöksläkemedlet inklusive prövarens broschyr,

b) utformningen av och innehållet i sådana ändringsförslag som avses i artikel 10 avseende väsentliga ändringar av prövningsprotokollet,

c) beskedet om att den kliniska prövningen avslutats.

Artikel 10

Genomförande av en klinisk prövning

Ändringar av genomförandet av en klinisk prövning får göras enligt nedanstående regler.

a) Efter det att den kliniska prövningen påbörjats får sponsorn göra ändringar i prövningsprotokollet. Om det rör sig om väsentliga ändringar, som kan påverka försökspersonernas säkerhet, eller ändra tolkningen av de vetenskapliga dokument som stöder prövningens utförande eller om de är betydelsefulla av något annat skäl, skall sponsorn meddela den eller de berörda medlemsstaternas behöriga myndigheter skälen till att dessa ändringar görs och deras innehåll samt underrätta den berörda etikkommittén eller de berörda etikkommittéerna om detta i enlighet med artiklarna 6 och 9.

   På grundval av de detaljer som avses i artikel 6.3 och i enlighet med artikel 7 skall etikkommittén yttra sig om ändringsförslaget inom 35 dagar från dagen för mottagandet av förslaget i laga ordning. Om yttrandet inte är positivt får sponsorn inte genomföra ändringarna i prövningsprotokollet.

   Om etikkommittén avger ett positivt yttrande och medlemsstaternas behöriga myndigheter inte har gjort några motiverade invändningar mot dessa väsentliga ändringar skall sponsorn fortsätta att genomföra den kliniska prövningen enligt det ändrade prövningsprotokollet. I annat fall skall sponsorn antingen ta hänsyn till invändningarna och till följd därav anpassa den föreslagna ändringen i prövningsprotokollet eller ta tillbaka sitt ändringsförslag.

b) Utan att det påverkar tillämpningen av punkt a skall sponsorn och prövaren i förekommande fall, särskilt om en ny omständighet framkommer angående prövningen eller utvecklingen av prövningsläkemedlet om dessa omständigheter kan hota försökspersonernas säkerhet, vidta brådskande säkerhetsåtgärder som är lämpliga för att skydda försökspersonerna mot en omedelbar fara. Sponsorn skall omedelbart underrätta de behöriga myndigheterna om dessa nya omständigheter och om de åtgärder som vidtagits samt tillse att etikkommittén samtidigt underrättas om detta.

c) Inom 90 dagar efter det att en klinisk prövning avslutats skall sponsorn underrätta den eller de berörda medlemsstaternas behöriga myndigheter och etikkommittén om detta. Denna tid skall minskas till 15 dagar om en prövning måste avslutas tidigare än beräknat, och skälen för detta skall klart redovisas.

Artikel 11

Utbyte av information

1. De medlemsstater på vilkas territorium den kliniska prövningen äger rum skall i en europeisk databas som är tillgänglig endast för

▼B

medlemsstaternas behöriga myndigheter, läkemedelsmyndigheten och kommissionen föra in:

a) uppgifter ur den ansökan om tillstånd som avses i artikel 9.2,

b) eventuella ändringar som görs i ansökan enligt artikel 9.3,

c) eventuella ändringar som görs i prövningsprotokollet enligt punkt a i artikel 10,

d) etikkommitténs positiva yttrande,

e) besked om att den kliniska prövningen avslutats,

f) omnämnande av genomförda inspektioner av hur god klinisk sed efterlevs.

2. På en medlemsstats, läkemedelsmyndighetens eller kommissionens underbyggda begäran skall den behöriga myndighet till vilken ansökan om tillstånd lämnats in tillhandahålla all annan information angående den kliniska prövningen i fråga som inte redan har förts in i den europeiska databasen.

3. Kommissionen skall i samråd med medlemsstaterna sörja för att den europeiska databasen fungerar och skall utarbeta och offentliggöra detaljerade riktlinjer för de uppgifter som skall föras in i denna samt för metoderna som skall användas för det elektroniska utbytet av uppgifterna. Vid utarbetandet av de detaljerade riktlinjerna skall strikt hänsyn tas till att uppgifterna skall vara konfidentiella.

▼M1

4. Med avvikelse från punkt 1 skall myndigheten offentliggöra en del av den information om pediatriska kliniska prövningar som införts i den europeiska databasen i enlighet med bestämmelserna i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006 av den 12 december 2006 om läkemedel för pediatrisk användning ([1]).

▼B

Artikel 12

Avbrytande av prövningen eller överträdelser

1. Om en medlemsstat på objektiva grunder anser att villkoren i ansökan om tillstånd enligt artikel 9.2 inte längre är uppfyllda eller om den har tillgång till uppgifter som inger tvivel beträffande den kliniska prövningens säkerhet eller vetenskapliga berättigande kan den avbryta eller förbjuda den kliniska prövningen och skall underrätta sponsorn om detta.

Innan medlemsstaten fattar beslut skall sponsorn och/eller prövaren höras utom i de fall då dröjsmål skulle innebära en risk och deras svar skall lämnas inom en vecka.

Den berörda behöriga myndigheten skall i sådant fall omedelbart underrätta de övriga behöriga myndigheterna, den berörda etikkommittén, läkemedelsmyndigheten och kommissionen om sitt beslut om avbrytande eller förbud samt om skälen till detta.

2. Om en behörig myndighet på objektiva grunder anser att sponsorn eller prövaren eller någon annan person som medverkar i prövningen inte längre fullgör sina skyldigheter skall myndigheten omedelbart underrätta denne härom och ange vilka åtgärder han skall vidta för att avhjälpa bristen. Den berörda behöriga myndigheten skall omedelbart underrätta etikkommittén, de övriga behöriga myndigheterna och kommissionen om dessa åtgärder.

([1]) EUT L 378, 27.12.2006, s. 1.

▼B

Artikel 13

Tillverkning och import av prövningsläkemedel

1. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att tillverkningen och importen av prövningsläkemedel skall omfattas av krav på tillstånd. För att erhålla ett sådant tillstånd bör den sökande och senare innehavaren uppfylla åtminstone de krav som motsvarar de krav som skall fastställas enligt det förfarande som avses i artikel 21.2.

2. Medlemsstaterna skall vidta alla åtgärder som är nödvändiga för att innehavaren av ett sådant tillstånd som avses i punkt 1 stadigvarande och fortlöpande skall ha tillgång till minst en person med särskild kompetens som uppfyller de villkor som fastställs i artikel 23 i rådets andra direktiv 75/319/EEG av den 20 maj 1975 om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som gäller farmaceutiska specialiteter ([1]), som särskilt skall ansvara för att de skyldigheter som anges i punkt 3 utförs.

3. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att den person med särskild kompetens som avses i artikel 21 i direktiv 75/319/EEG, utan att det påverkar hans förhållande till tillverkaren eller importören, inom ramen för de förfaranden som avses i artikel 25 i det direktivet, skall bära ansvaret för att se till

a) när det gäller prövningsläkemedel som har tillverkats i den berörda medlemsstaten, att varje sats av läkemedel har tillverkats och underkastats kontroll i enlighet med de krav som fastställs i kommissionens direktiv 91/356/EEG av den 13 juni 1991 om fastställande av principer och riktlinjer för god tillverkningssed i fråga om läkemedel för humant bruk ([2]), i enlighet med specifikationerna för produkten och i enlighet med de upplysningar som lämnats enligt artikel 9.2 i detta direktiv,

b) när det gäller prövningsläkemedel som har tillverkats i tredje land, att varje tillverkningssats har tillverkats och underkastats kontroll i enlighet med normer för god tillverkningssed som är åtminstone likvärdiga med de krav som fastställs i kommissionens direktiv 91/356/EEG och i enlighet med specifikationerna för produkten samt att varje tillverkningssats har underkastats kontroll i enlighet med de uppgifter som lämnats enligt artikel 9.2 i detta direktiv,

c) när det gäller ett prövningsläkemedel och som utgör ett jämförelseläkemedel med ursprung i tredje land och som har godkänts för försäljning, i sådana fall då en dokumentation i vilken det intygas att varje tillverkningssats har tillverkats i enlighet med normer för god tillverkningssed som är åtminstone likvärdiga med de ovan nämnda inte kan erhållas, att varje tillverkningssats har underkastats alla analyser, tester eller kontroller som är relevanta och nödvändiga för att fastställa dess kvalitet i enlighet med den information som lämnats enligt artikel 9.2 i detta direktiv.

Detaljerade uppgifter om de förhållanden som skall beaktas vid utvärderingen av produkterna inför frisläppandet av satserna inom Europeiska gemenskapen skall utformas enligt de riktlinjer för god tillverkningssed, särskilt bilaga 13. Dessa uppgifter skall antas i enlighet med det förfarande som avses i artikel 21.2 och offentliggöras i enlighet med artikel 19a i direktiv 75/319/EEG.

Om punkterna a, b eller c har beaktats, skall prövningsläkemedlen befrias från ytterligare kontroller, om de vid importen till en annan medlemsstat åtföljdes av ett intyg om frisläppande av satserna undertecknat av personen med särskild kompetens.

([1]) EGT L 147, 9.6.1975, s. 13. Direktivet senast ändrat genom direktiv 93/39/EG (EGT L 214, 24.8.1993, s. 22).
([2]) EGT L 193, 17.7.1991, s. 30.

▼B

4. Under alla omständigheter skall personen med särskild kompetens i ett register eller ett motsvarande dokument intyga att alla tillverkningssatser uppfyller bestämmelserna i denna artikel. Detta register eller motsvarande dokument skall uppdateras allt eftersom arbetet utförs och stå till förfogande för den behöriga myndighetens tjänstemän under en period som skall fastställas av de berörda medlemsstaterna. Denna period skall under alla omständigheter inte vara kortare än fem år.

5. Den person som, när detta direktiv börjar gälla, i den medlemsstat där han befinner sig utövar den verksamhet i fråga om prövningsläkemedlen vilken åligger en person med särskild kompetens enligt artikel 21 i direktiv 75/319/EEG men som inte uppfyller de villkor som anges i artiklarna 23 och 24 i det direktivet, skall ha rätt att i den berörda medlemsstaten fortsätta med samma verksamhet.

Artikel 14

Märkning

De uppgifter som skall anges åtminstone på det eller de officiella språken i medlemsstaten på den yttre förpackningen till prövningsläkemedlen eller, då sådan saknas, direkt på den primära förpackningen, skall offentliggöras av kommissionen i de riktlinjer för god tillverkningssed för prövningsläkemedel vilka antagits i enlighet med artikel 19a i direktiv 75/319/EEG.

Dessutom skall det i dessa riktlinjer fastställas anpassade bestämmelser om märkning av prövningsläkemedel i kliniska prövningar och som har följande särdrag:

— Prövningens planering kräver inga särskilda tillverknings- eller paketeringsförfaranden.

— Prövningen utförs med läkemedel som i den medlemsstat som berörs av studien godkänts för försäljning i enlighet med direktiv 65/65/EEG och som tillverkats eller importerats i enlighet med bestämmelserna i direktiv 75/319/EEG.

— De patienter som deltar i prövningen har samma särdrag som de som täcks av den indikation som specificerats i ovannämnda godkännande.

Artikel 15

Kontroll av överensstämmelsen med god klinisk sed och god tillverkningssed för prövningsläkemedel

1. För att kontrollera att bestämmelserna om god klinisk sed och god tillverkningssed följs skall medlemsstaterna utse inspektörer med uppgift att inspektera de platser som berörs av en klinisk prövning, framför allt prövningsstället eller prövningsställena, tillverkningsstället för prövningsläkemedlet samt alla analyslaboratorier som används under prövningen och/eller sponsorns lokaler.

Inspektionerna skall skötas av den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten, som skall underrätta läkemedelsmyndigheten om dessa; de skall genomföras i gemenskapens namn, och resultatet av dem skall erkännas av alla andra medlemsstater. Samordningen av inspektionerna skall skötas av läkemedelsmyndigheten inom ramen för dess befogenheter enligt förordning (EEG) nr 2309/93. En medlemsstat kan be en annan medlemsstat om hjälp med detta.

2. Efter inspektionen skall en inspektionsrapport upprättas. Denna rapport skall vara tillgänglig för sponsorn, varvid dock de konfidentiella aspekterna skall skyddas. Den kan efter en motiverad begäran göras tillgänglig för de övriga medlemsstaterna, för den etiska kommittén och för läkemedelsmyndigheten.

▼B

3. Kommissionen kan på läkemedelsmyndighetens begäran inom ramen för dess befogenheter enligt förordning (EEG) nr 2309/93 eller på begäran av en berörd medlemsstat och efter samråd med de berörda medlemsstaterna begära en ny inspektion om kontrollen av efterlevnaden av bestämmelserna i detta direktiv visar att det råder skillnader mellan olika medlemsstater.

4. Med förbehåll för eventuella avtal mellan gemenskapen och tredje land får kommissionen efter en motiverad begäran från en medlemsstat eller på eget initiativ, eller en medlemsstat föreslå inspektion på prövningsstället, hos sponsorn och/eller hos tillverkaren i tredje land. Inspektionen skall utföras av inspektörer från gemenskapen som har vederbörlig kompetens.

5. Detaljerade riktlinjer för den dokumentation om den kliniska prövningen som utgör en löpande journal över prövningen, för arkiveringen, för inspektörernas kvalifikationer och för inspektionsrutiner för kontroll av att den kliniska prövningen i fråga följer bestämmelserna i detta direktiv skall antas och revideras i enlighet med det förfarande som avses i artikel 21.2.

Artikel 16

Rapportering av incidenter

1. Prövaren skall omedelbart rapportera alla allvarliga incidenter till sponsorn, med undantag för sådana incidenter som enligt prövningsprotokollet eller prövarens broschyr inte kräver någon omedelbar rapport. Den omedelbara rapporten skall följas av detaljerade skriftliga rapporter. Både i den omedelbara rapporten och i de senare rapporterna skall försökspersonerna identifieras genom ett kodnummer.

2. Incidenter och/eller onormala laboratoriesvar som enligt prövningsprotokollet är avgörande för säkerhetsbedömningen skall rapporteras till sponsorn enligt de rapporteringskrav och inom de tidsfrister som anges i prövningsprotokollet.

3. I de fall då det meddelas att en försöksperson avlidit skall prövaren till sponsorn och etikkommittén lämna alla ytterligare uppgifter som begärs.

4. Sponsorn skall föra detaljerade register över alla incidenter som prövaren eller prövarna rapporterar till honom. Dessa register skall överlämnas till de medlemsstater på vilkas territorium den kliniska prövningen utförs på begäran av dessa stater.

Artikel 17

Rapportering av allvarliga biverkningar

1. a) När det gäller misstänkta allvarliga och oförutsedda biverkningar som har medfört eller kan medföra att en försöksperson avlider skall sponsorn se till att alla viktiga uppgifter om detta registreras och snarast möjligt rapporteras till de behöriga myndigheterna i alla berörda medlemsstater samt till etikkommittén, dock under alla omständigheter senast sju dagar efter det att sponsorn fått kännedom om detta, och att relevant information om följderna sedan meddelas inom en ny frist på åtta dagar.

   b) Alla misstankar om andra allvarliga och oförutsedda biverkningar skall snarast möjligt rapporteras till de berörda behöriga myndigheterna och den berörda etikkommittén, dock senast inom 15 dagar från och med den dag då sponsorn först fick kännedom om dem.

   c) Varje medlemsstat skall tillse att alla misstankar som kommit till dess kännedom avseende allvarliga oförutsedda biverkningar av ett läkemedel som prövas registreras.

▼B

d) Sponsorn skall även underrätta övriga prövare.

2. Under den tid som en klinisk prövning pågår skall sponsorn en gång om året till de medlemsstater på vars territorium den kliniska prövningen utförs samt till etikkommittén överlämna en förteckning över alla misstankar om allvarliga oförutsedda biverkningar som har uppkommit under denna tid samt en rapport beträffande försökspersonernas säkerhet.

3. a) Varje medlemsstat skall tillse att alla misstänkta allvarliga och oförutsedda biverkningar av prövningsläkemedel och som den har fått kännedom om omedelbart registreras i en europeisk databas som endast medlemsstaternas behöriga myndigheter, läkemedelsmyndigheten och kommissionen skall ha tillgång till i enlighet med artikel 11.1.

b) läkemedelsmyndigheten skall ge medlemsstaternas behöriga myndigheter tillgång till dessa upplysningar som sponsorn rapporterat.

Artikel 18

Riktlinjer för rapporterna

Kommissionen skall i samråd med läkemedelsmyndigheten, medlemsstaterna och berörda parter utforma och offentliggöra detaljerade riktlinjer för hur rapporterna om incidenter eller biverkningar samt reglerna för avkodning när det gäller allvarliga och oförutsedda biverkningar skall sammanställas, kontrolleras och framläggas.

Artikel 19

Allmänna bestämmelser

Detta direktiv påverkar inte sponsorns eller prövarnas civilrättsliga eller straffrättsliga ansvar. Därför måste sponsorn eller ett juridiskt ombud för sponsorn vara etablerad i gemenskapen.

De prövningsläkemedel och i förekommande fall den utrustning som används för att handha dem skall tillhandahållas gratis av sponsorn, om inte medlemsstaterna har fastställt exakta villkor som är tillämpliga i undantagsfall.

Medlemsstaterna skall informera kommissionen om de villkor som de har fastställt.

Artikel 20

Anpassning till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen

Detta direktiv skall anpassas till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen i enlighet med det förfarande som avses i artikel 21.2.

Artikel 21

Kommitté

1. Kommissionen skall biträdas av den ständiga kommitté för humanläkemedel, nedan kallad kommittén, som inrättas genom artikel 2b i direktiv 75/318/EEG i syfte att undanröja de tekniska hindren för handel inom sektorn för farmaceutiska specialiteter.

2. När det hänvisas till denna punkt skall artiklarna 5 och 7 i beslut 1999/468/EG tillämpas med beaktande av bestämmelserna i artikel 8 i det beslutet.

▼B

Den tid som avses i artikel 5.6 i beslut 1999/468/EG skall vara tre månader.

3. Kommittén skall själv anta sin arbetsordning.

Artikel 22

Tillämpning

1. Medlemsstaterna skall före den 1 maj 2003 anta och offentliggöra de bestämmelser i lagar och andra författningar som är nödvändiga för att följa detta direktiv. De skall omedelbart underrätta kommissionen om detta.

De skall tillämpa dessa bestämmelser senast från och med den 1 maj 2004.

När medlemsstaterna antar dessa bestämmelser skall bestämmelserna innehålla en hänvisning till detta direktiv eller åtföljas av en sådan hänvisning när de offentliggörs. Närmare föreskrifter om hur hänvisningen skall göras skall varje medlemsstat själv utfärda.

2. Medlemsstaterna skall till kommissionen överlämna texterna till de bestämmelser i nationell lagstiftning som de antar inom det område som omfattas av detta direktiv.

Artikel 23

Ikraftträdande

Detta direktiv träder i kraft samma dag som det offentliggörs i Europeiska gemenskapernas officiella tidning.

Artikel 24

Adressater

Detta direktiv riktar sig till medlemsstaterna.