Käesolev tekst on üksnes dokumenteerimisvahend ning sel ei ole mingit õiguslikku mõju. Liidu institutsioonid ei vastuta selle teksti sisu eest. Asjakohaste õigusaktide autentsed versioonid, sealhulgas nende preambulid, on avaldatud Euroopa Liidu Teatajas ning on kättesaadavad EUR-Lexi veebisaidil. Need ametlikud tekstid on vahetult kättesaadavad käesolevasse dokumenti lisatud linkide kaudu

►**B** **EUROOPA PARLAMENDI JA NÕUKOGU MÄÄRUS (EL) nr 536/2014,**

16. aprill 2014,

milles käsitletakse inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilisi uuringuid ja millega tunnistatakse kehtetuks direktiiv 2001/20/EÜ

(EMPs kohaldatav tekst)

(ELT L 158, 27.5.2014, lk 1)

Muudetud:

		Euroopa Liidu Teataja		
		nr	lehekülg	kuupäev
►**M1**	Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus (EL) 2022/641, 12. aprill 2022	L 118	1	20.4.2022

Parandatud:

►**C1** Parandus, ELT L 311, 17.11.2016, lk 25 (536/2014)
►**C2** Parandus, ELT L 340, 20.12.2017, lk 53 (536/2014)
►**C3** Parandus, ELT L 283, 3.11.2022, lk 15 (536/2014)

▼B

EUROOPA PARLAMENDI JA NÕUKOGU MÄÄRUS (EL) nr 536/2014,

16. aprill 2014,

milles käsitletakse inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilisi uuringuid ja millega tunnistatakse kehtetuks direktiiv 2001/20/EÜ

(EMPs kohaldatav tekst)

I PEATÜKK

ÜLDSÄTTED

Artikkel 1

Kohaldamisala

Käesolevat määrust kohaldatakse kõigi liidus tehtavate kliiniliste uuringute suhtes.

Seda ei kohaldata ravisse mittesekkuvate uuringute suhtes.

Artikkel 2

Mõisted

1. Käesolevas määruses kasutatakse järgmisi mõisteid: „ravim”, „radiofarmatseutiline preparaat”, „kõrvaltoime”, „tõsine kõrvaltoime”, „sisepakend” ja „välispakend”, mis on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 1 punktides 2, 6, 11, 12, 23 ja 24.

2. Käesolevas direktiivis kasutatakse lisaks järgmisi mõisteid:

1) „kliiniline uurimus” — inimestega seotud mis tahes uurimine, mille eesmärk on

   a) avastada või tõestada ühe või mitme ravimi kliiniline, farmakoloogiline ja/või muu farmakodünaamiline toime;

   b) kindlaks teha ühe või mitme ravimi mis tahes kõrvaltoime; või

   c) uurida ühe või mitme ravimi imendumist, jaotumist, metabolismi ja eritumist

   eesmärgiga määrata kindlaks nende ravimite ohutus ja/või tõhusus;

2) „kliiniline uuring” — kliiniline uurimus, mille puhul on täidetud üks järgmistest tingimustest:

   a) uuringus osalejale konkreetse ravistrateegia määramine otsustatakse eelnevalt ning see ei jää asjaomase liikmesriigi tavapärase kliinilise praktika piiresse;

▼B

b) uuritavate ravimite väljakirjutamise otsus langetatakse koos otsusega uuringus osaleja kliinilisse uuringusse kaasamise kohta või

c) lisaks tavapärase kliinilise praktika järgimisele tehakse uuringus osalejatega diagnostilisi või jälgimisega seotud lisaprotseduure;

▼C3

3) „vähesekkuv kliiniline uuring” — kliiniline uuring, mille puhul on täidetud kõik järgmised tingimused:

▼B

a) uuritavatel ravimitel (välja arvatud platseebod) on müügiluba;

b) kliinilise uuringu plaani kohaselt:

i) kasutatakse uuritavaid ravimeid vastavalt müügiloa tingimustele või

ii) uuritavate ravimite kasutamine on tõenduspõhine ja neid toetavad avaldatud teaduslikud tõendid uuritavate ravimite ohutuse ja tõhususe kohta mis tahes asjaomases liikmesriigis;

c) diagnostilised või jälgimisega seotud lisaprotseduurid kujutavad endast vaid minimaalset täiendavat riski või koormust uuringus osalejate ohutusele võrreldes asjaomase liikmesriigi tavapärase kliinilise praktikaga;

4) „mittesekkuv uurimus” — muu kliiniline uurimus kui kliiniline uuring;

5) „uuritav ravim” — kliinilise uuringu käigus uuritav ravim või võrdlusravimina kasutatav ravim, sealhulgas platseebo;

6) „tavapärane kliiniline praktika” — haiguse või tervisehäire diagnoosimisel, ennetamisel või ravimisel järgitav tüüpiline ravirežiim;

7) „uudne uuritav ravim” — uuritav ravim, mis on Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EÜ) nr 1394/2007 ([1]) artikli 2 lõike 1 punkti a tähenduses uudne ravim;

8) „täiendav ravim” — uuringuplaanis kirjeldatud kliinilise uuringu otstarbel kasutatav muu ravim kui uuritav ravim;

9) „müügiloaga uuritav ravim” — määruse (EÜ) nr 726/2004 alusel või asjaomases liikmesriigis direktiivi 2001/83/EÜ alusel loa saanud ravim (olenemata ravimi märgistamise suhtes tehtud muudatustest), mida kasutatakse uuritava ravimina;

([1]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 13. novembri 2007. aasta määrus (EÜ) nr 1394/2007 uudsete ravimite ning direktiivi 2001/83/EÜ ja määruse (EÜ) nr 726/2004 muutmise kohta (ELT L 324, 10.12.2007, lk 121).

▼B

10) „müügiloaga täiendav ravim” — määruse (EÜ) nr 726/2004 alusel või asjaomases liikmesriigis direktiivi 2001/83/EÜ alusel loa saanud ravim (olenemata ravimi märgistamise suhtes tehtud muudatustest), mida kasutatakse täiendava ravimina;

11) „eetikakomitee” — liikmesriigis kooskõlas selle liikmesriigi õigusega asutatud sõltumatu organ, kellele on antud volitused anda käesoleva määruse tähenduses arvamusi, milles võetakse arvesse tavakasutajate, eelkõige patsientide ja patsientide organisatsioonide seisukohti;

12) „asjaomane liikmesriik” — liikmesriik, milles on esitatud käesoleva määruse II ja III peatüki alusel vastavalt kliinilise uuringu või oluliste muudatuste tegemiseks vajaliku loa taotlus;

13) „oluline muudatus” — kliinilise uuringu mis tahes aspekti mis tahes muudatus, mis tehakse pärast artiklites 8, 14, 19, 20 või 23 osutatud otsuse teatavakstegemist ning mis tõenäoliselt mõjutab oluliselt uuringus osalejate ohutust või õigusi või uuringu käigus saadud andmete usaldusväärsust ja stabiilsust;

14) „sponsor” — üksikisik, ettevõte, institutsioon või organisatsioon, kes vastutab kliinilise uuringu algatamise, juhtimise ja/või rahastamise korraldamise eest;

15) „uurija” — isik, kes vastutab kliinilise uuringu läbiviimise eest kliinilise uuringu kohas;

16) „vastutav uurija” — uurija, kes on kliinilist uuringut kliinilise uuringu kohas läbi viiva uurijate meeskonna vastutav juht;

17) „uuringus osaleja” — isik, kes osaleb kliinilises uuringus uuritava ravimi saajana või võrdlusrühma liikmena;

18) „alaealine” — isik, kes asjaomase liikmesriigi õigusaktide järgi ei ole veel vanuse poolest õiguslikult pädev teadva nõusoleku andmiseks;

19) „piiratud teovõimega isik” — isik, kes asjaomase liikmesriigi õigusaktide järgi on ebapädev teadva nõusoleku andmiseks muul kui alaealisusega seotud põhjusel;

20) „seaduslik esindaja” — füüsiline või juriidiline isik, asutus või organ, kellel asjaomase liikmesriigi õiguse kohaselt on volitused anda teadev nõusolek uuringus osaleva piiratud teovõimega isiku või alaealise nimel;

21) „teadev nõusolek” — kliinilises uuringus osaleja vaba ja vabatahtlik väljendus valmiduse kohta osaleda konkreetses kliinilises uuringus, mis on antud pärast seda, kui teda on kliinilises uuringu kõigist osalusotsuse seisukohast asjakohastest aspektidest teavitatud, või

▼B

alaealiste ja piiratud teovõimega isikute puhul nende seadusliku esindaja luba või nõusolek nende kliinilisse uuringusse kaasamiseks;

22) „uuringuplaan” — dokument, milles kirjeldatakse uuringu eesmärke, kavandamist, metoodikat, statistilisi kaalutlusi ja korraldust. Mõiste „uuringuplaan” viitab uuringuplaani ja uuringuplaani muudatuste üksteisele järgnevatele versioonidele;

23) „uurijateatmik” — inimestega läbiviidavas ravimi või ravimite uuringus uuritava ravimi või uuritavate ravimite uuringu suhtes oluliste kliiniliste ja mittekliiniliste andmete kogum;

24) „tootmine” — täielik ja osaline tootmine, samuti osadeks jagamise, pakkimise ja märgistamise mitmesugused protsessid (sealhulgas pimemenetlus);

25) „kliinilise uuringu alustamine” — võimaliku konkreetses kliinilises uuringus osaleja värbamisega seotud esimene toiming, kui uuringuplaanis ei ole ette nähtud teisiti;

26) „kliinilise uuringu lõpetamine” — viimase uuringus osaleja viimane visiit või uuringuplaanis ette nähtud hilisem aeg;

27) „kliinilise uuringu varasem lõpetamine” — kliinilise uuringu ennetähtaegne lõpetamine mis tahes põhjusel enne, kui on täidetud uuringuplaanis esitatud tingimused;

28) „kliinilise uuringu ajutine peatamine” — kliinilise uuringu plaanis mitte ette nähtud katkestamine sponsori poolt kavatsusega seda hiljem taas jätkata;

29) „kliinilise uuringu peatamine” — kliinilise uuringu katkestamine liikmesriigi poolt;

30) „head kliinilised tavad” — kliiniliste uuringute kavandamise, läbiviimise, teostuse, järelevalve, auditeerimise, andmete talletamise, analüüsimise ja aruandmise üksikasjalike eetiliste ja teaduslike kvaliteedinõuete kogum, millega tagatakse, et uuringus osalejate õigused, ohutus ja heaolu on kaitstud ning kliinilise uuringu käigus saadud andmed on stabiilsed ja usaldusväärsed;

31) „inspekteerimine” — pädeva asutuse toiming, mis seisneb dokumentide, ruumide, andmete, kvaliteedi tagamise korra ja muude vahendite ametlikus läbivaatamises, mis on pädeva asutuse arvates kliinilise uuringuga seotud ja mis võivad asuda kliinilise uuringu kohas, sponsori ja/või lepinguosalise uurimisorganisatsiooni rajatistes või muudes asutustes, mida pädev asutus peab kohaseks inspekteerida;

32) „kõrvalnäht” — mis tahes soovimatu meditsiiniline näht uuringus osalejal, kellele on manustatud ravimit, ning mis ei pruugi olla selle raviga põhjuslikus seoses;

▼B

33) „tõsine kõrvalnäht” — mis tahes soovimatu meditsiiniline näht, mis annusest sõltumata nõuab statsionaarset haiglaravi või selle pikendamist, lõpeb püsiva või tõsise puude või töövõimetusega, põhjustab kaasasündinud väärarengu, sünnidefekti, on eluohtlik või lõpeb surmaga;

34) „seniteadmata tõsine kõrvaltoime” — tõsine kõrvaltoime, mis oma olemuse, raskusastme ja tagajärgede poolest ei ole ravimi ohutusalase teabega kooskõlas;

35) „kliinilise uurimuse aruanne” — kliinilist uuringut käsitlev aruanne, mis on koostatud hõlpsat otsingut võimaldavas vormis ja koostatud direktiivi 2001/83/EÜ I lisa I osa mooduli 5 kohaselt ning esitatakse müügiloataotlusega.

3. Käesolevas määruses käsitatakse uuringus osalejat, kes kuulub nii „alaealise” kui ka „piiratud teovõimega isiku” määratluse alla, piiratud teovõimega isikuna.

Artikkel 3

Üldpõhimõte

Kliinilist uuringut võib teha ainult juhul kui:

a) uuringus osaleja õigused, ohutus, väärikus ja heaolu on kaitstud ja kõigi muude huvide suhtes ülimuslikud, ning

b) see kavandatakse viisil, mis võimaldab saada stabiilseid ja usaldusväärseid andmeid.

II PEATÜKK

KLIINILISE UURINGU LOAMENETLUS

Artikkel 4

Eelnev luba

Kliiniline uuring tuleb käesoleva määruse kohaselt teaduslikust ja eetilisest seisukohast läbi vaadata ja sellele on vaja luba.

Eetilise kontrolli teeb eetikakomitee kooskõlas asjaomase liikmesriigi õigusega. Eetikakomitee kontroll võib hõlmata artiklis 6 osutatud kliinilise uuringu loa hindamisaruande I osas käsitletavaid aspekte ja artiklis 7 osutatud hindamisaruande II osas käsitletavaid aspekte vastavalt igale asjaomasele liikmesriigile.

Liikmesriik tagab, et eetikakomitee kontrolli tähtajad ja menetlused on vastavuses käesolevas määruses sätestatud kliinilise uuringu loataotluse hindamise tähtaegade ja menetlustega.

▼B

Artikkel 5

Taotluse esitamine

1. Loa saamiseks esitab sponsor artiklis 80 osutatud portaali („ELi portaal”) kaudu eeldatavatele asjaomastele liikmesriikidele taotlustoimiku.

Sponsor esitab ühe asjaomase liikmesriigi aruandvaks liikmesriigiks.

Kui asjaomane liikmesriik, kes ei ole aruandev liikmesriik, soovib hakata aruandvaks liikmesriigiks või kui esitatud liikmesriik ei soovi hakata aruandvaks liikmesriigiks, teavitatakse sellest kõiki asjaomaseid liikmesriike ELi portaali kaudu mitte hiljem kui kolm päeva pärast taotlustoimiku esitamist.

Kui ainult üks asjaomane liikmesriik soovib hakata aruandvaks liikmesriigiks või kui kliiniline uuring hõlmab ainult üht liikmesriiki, siis on see liikmesriik aruandev liikmesriik.

Kui aruandvaks liikmesriigiks ei soovi hakata ükski asjaomane liikmesriik või kui aruandvaks liikmesriigiks soovib hakata rohkem kui üks asjaomane liikmesriik, valitakse aruandev liikmesriik kokkuleppel asjaomaste liikmesriikide seast, võttes arvesse artikli 85 lõike 2 punktis c osutatud soovitusi.

Kui asjaomased liikmesriigid ei jõua omavahel kokkuleppele, saab aruandvaks liikmesriigiks liikmesriik, kes esitati aruandvaks liikmesriigiks.

Aruandev liikmesriik teatab sponsorile ja teistele asjaomastele liikmesriikidele, et ta on aruandev liikmesriik, ELi portaali kaudu kuue päeva jooksul pärast taotlustoimiku esitamist.

2. Kui sponsor esitab taotluse vähesekkuva kliinilise uuringu läbiviimiseks, mille puhul uuritavat ravimit ei kasutata müügiloa tingimuste kohaselt, kuid selle ravimi kasutamine on tõenduspõhineja seda toetavad avaldatud teaduslikud tõendid selle ravimi ohutuse ja tõhususe kohta, esitab sponsor aruandvaks liikmesriigiks ühe asjaomase liikmesriigi, kus ravimit tõenduspõhistel alustel kasutatakse.

3. Kümne päeva jooksul alates taotlustoimiku esitamisest kontrollib aruandev liikmesriik taotlust, võttes arvesse teiste asjaomaste liikmesriikide väljendatud kaalutlusi, ja teavitab sponsorit ELi portaali kaudu järgnevatest asjaoludest:

a) kas taotletud kliiniline uuring kuulub käesoleva määruse kohaldamisalasse;

b) kas taotlustoimik on I lisa kohaselt täielik.

Asjaomased liikmesriigid võivad teavitada aruandvat liikmesriiki kõikidest taotluse kontrollimist puudutavatest kaalutlustest seitsme päeva jooksul pärast taotlustoimiku esitamist.

▼B

4. Kui aruandev liikmesriik ei ole sponsorit lõike 3 esimeses lõigus osutatud tähtaja jooksul teavitanud, loetakse taotletud kliiniline uuring käesoleva määruse reguleerimisalasse kuuluvaks ja taotlus loetakse täielikuks.

5. Kui aruandev liikmesriik, võttes arvesse teiste asjaomaste liikmesriikide kaalutlusi, leiab, et taotlustoimik ei ole täielik või taotletud kliiniline uuring ei kuulu käesoleva määruse kohaldamisalasse, teavitab ta sellest sponsorit ELi portaali kaudu ja annab sponsorile kuni kümme päeva aega taotluse kommenteerimiseks või taotlustoimiku täiendamiseks ELi portaali kaudu.

Viie päeva jooksul pärast kommentaaride või täieliku taotlustoimiku saamist teatab aruandev liikmesriik sponsorile, kas taotlus vastab lõike 3 esimese lõigu punktides b ja c osutatud nõuetele.

Kui aruandev liikmesriik ei ole sponsorit teises lõigus osutatud tähtaja jooksul teavitanud, loetakse et taotletud kliiniline uuring kuulub käesoleva määruse kohaldamisalasse ja et taotlustoimik on täielik.

Kui sponsor ei ole esimeses lõigus osutatud tähtaja jooksul kommentaare esitanud või taotlustoimikule midagi lisanud, loetakse, et taotlust ei ole üheski asjaomases liikmesriigis esitatud.

6. Käesoleva peatüki tähenduses on kuupäev, mil sponsorit vastavalt lõikele 3 või 5 teavitatakse, taotluse kinnitamise kuupäev. Kui sponsorit ei teavitata, on kinnitamise kuupäev lõikes 3 ja lõikes 5 osutatud vastavate tähtaegade viimane päev.

Artikkel 6

Hindamisaruanne — I osaga hõlmatud aspektid

1. Aruandev liikmesriik hindab taotlust järgmiste aspektide suhtes:

a) kas tegemist on vähesekkuva kliinilise uuringuga, nagu sponsor väidab;

b) vastavus V peatükile, pidades silmas alltoodut:

i) eeldatav kasu ravi ja rahvatervise seisukohalt järgnevat arvesse võttes:

— uuritavate ravimite omadused ja teadmised nende kohta;

— kliinilise uuringu asjakohasus, sealhulgas see, kas kliinilises uuringus osalejate rühmad esindavad isikuid, kellele ravi on suunatud, või kui see nii ei ole, käesoleva määruse I lisa punkti 17 alapunktis y esitatud selgitus ja põhjendus, teaduse

▼B

hetkeseis ning asjaolu, kas ravimite turuleviimise lubamise eest vastutavad reguleerivad asutused on soovitanud konkreetset kliinilist uuringut teha või selle tegemist nõudnud, ning, kui see on asjakohane, pediaatriakomitee arvamus pediaatrilise uuringu programmi kohta vastavalt Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrusele (EÜ) nr 1901/2006 ([1]);

— kliinilise uuringu käigus saadud andmete stabiilsus ja usaldusväärsus, arvestades statistilisi lähenemisviise, kliinilise uuringu kavandit ja metoodikat, sealhulgas valimi maht ja juhuvalik, võrdlusravim ja tulemusnäitajad;

ii) uuringus osalejate ohud ja ebamugavused järgnevat arvesse võttes:

— uuritavate ravimite ja täiendavate ravimite omadused ja teadmised nende kohta;

— sekkumise laad tavapäraste kliiniliste praktikatega võrreldes;

— ohutusmeetmed, sealhulgas riskivähendamismeetmeid käsitlevad sätted, järelevalve, ohutusalane aruandlus ja ohutuskava;

— uuringus osaleja terviserisk, mida põhjustab terviseprobleem, mille lahendamiseks uuritavat ravimit uuritakse;

c) IX peatükis sätestatud uuritavate ravimite ja täiendavate ravimite tootmist ja importi käsitlevate nõuete järgimine;

d) X peatükis sätestatud märgistamisnõuete järgimine;

e) uurijateatmiku terviklikkus ja selles sisalduva teabe piisavus.

2. Aruandev liikmesriik koostab hindamisaruande. Lõikes 1 osutatud aspektide hindamine moodustab hindamisaruande I osa.

3. Hindamisaruanne sisaldab üht järgmistest järeldustest hindamisaruande I osas käsitletud aspektide kohta:

a) kliinilise uuringu tegemine on käesolevas määruses sätestatud nõudeid silmas pidades lubatav;

b) kliinilise uuringu tegemine on käesolevas määruses sätestatud nõudeid silmas pidades vastuvõetav, kuid see peab vastama eritingimustele, mis konkreetses järelduses on täpselt loetletud, või

([1]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 12. detsembri 2006. aasta määrus (EÜ) nr 1901/2006 pediaatrias kasutatavate ravimite ning määruse (EMÜ) nr 1768/92, direktiivi 2001/20/EÜ, direktiivi 2001/83/EÜ ja määruse (EÜ) nr 726/2004 muutmise kohta (ELT L 378, 27.11.2006, lk 1).

▼B

c) kliinilise uuringu tegemine ei ole käesolevas määruses sätestatud nõudeid silmas pidades vastuvõetav.

4. Aruandev liikmesriik esitab hindamisaruande lõpliku I osa, sealhulgas järelduse, ELi portaali kaudu sponsorile ja muudele asjaomastele liikmesriikidele 45 päeva jooksul alates kinnitamise kuupäevast.

5. Rohkem kui ühte liikmesriiki hõlmavate kliiniliste uuringute puhul on hindamisprotsessil on kolm etappi:

a) algse hindamise etapp, mille viib läbi aruandev liikmesriik 26 päeva jooksul alates kinnitamise kuupäevast;

b) koordineeritud läbivaatamise etapp, mis viiakse läbi 12 päeva jooksul pärast algse hindamise etapi lõppu ja mis hõlmab kõiki asjaomaseid liikmesriike;

c) konsolideerimisetapp, mille viib läbi aruandev liikmesriik 7 päeva jooksul pärast koordineeritud läbivaatamise etapi lõppu.

Algse hindamise etapil koostab aruandev liikmesriik hindamisaruande I osa projekti ja saadab selle kõikidele teistele asjaomastele liikmesriikidele.

Koordineeritud läbivaatamise etapil vaatavad kõik asjaomased liikmesriigid koos läbi hindamisaruande I osa projektil põhineva taotluse ja jagavad omavahel kõiki taotlusega seotud kaalutlusi.

Konsolideerimisetapil võtab aruandev liikmesriik teiste asjaomaste liikmesriikide kaalutlused nõuetekohaselt arvesse hindamisaruande I osa viimistlemisel ja talletab, kuidas kõiki neid kaalutlusi käsitleti. Aruandev liikmesriik esitab hindamisaruande lõpliku I osa sponsorile ja kõikidele teistele asjaomastele liikmesriikidele lõikes 4 nimetatud aja jooksul.

6. Käesoleva peatüki tähenduses on aruandekuupäev see kuupäev, mil aruandev liikmesriik esitab hindamisaruande lõpliku I osa sponsorile ja muudele asjaomastele liikmesriikidele.

7. Aruandev liikmesriik võib ka lõikes 4 osutatud tähtaega pikendada veel 50 päeva võrra ekspertidega konsulteerimiseks, kui tegemist on kliiniliste uuringutega, mis hõlmavad uudseid ravimeid või määruse (EÜ) nr 726/2004 lisa punktis 1 osutatud ravimeid. Sellisel juhul kohaldatakse *mutatis mutandis* käesoleva artikli lõigetes 5 ja 8 osutatud tähtaegu.

8. Ainult aruandev liikmesriik võib kinnitamise kuupäeva ja aruandekuupäeva vahele jääval ajavahemikul nõuda sponsorilt lisateavet, võttes arvesse lõikes 5 osutatud kaalutlusi.

Sponsorilt selle lisateabe saamise ja läbivaatamise eesmärgil vastavalt kolmandale ja neljandale lõikele võib aruandev liikmesriik lõikes 4 osutatud tähtaega pikendada kuni 31 päeva võrra.

Sponsor esitab nõutud lisateabe aruandva liikmesriigi määratud tähtaja jooksul; kõnealune tähtaeg ei tohi olla pikem kui 12 päeva nõude saamisest.

▼B

Pärast lisateabe saamist vaatavad asjaomased liikmesriigid ja aruandev liikmesriik ühiselt läbi kogu sponsori esitatud lisateabe koos algse taotlusega ja jagavad omavahel kõiki taotlusega seotud kaalutlusi. Koordineeritud läbivaatamine toimub maksimaalselt 12 päeva jooksul pärast lisateabe saamist ja uus konsolideerimine toimub maksimaalselt seitsme päeva jooksul pärast koordineeritud läbivaatamise lõppu. Hindamisaruande I osa viimistlemisel võtab aruandev liikmesriik asjaomaste liikmesriikide kaalutlusi nõuetekohaselt arvesse ja talletab, kuidas kõiki neid kaalutlusi käsitleti.

Kui sponsor ei esita lisateavet aruandva liikmesriigi poolt vastavalt kolmandale lõigule määratud tähtaja jooksul, loetakse, et taotlust ei ole üheski asjaomases liikmesriigis esitatud.

Nõue lisateabe saamiseks ja lisateave esitatakse ELi portaali kaudu.

Artikkel 7

Hindamisaruanne — II osaga hõlmatud aspektid

1. Iga asjaomane liikmesriik hindab taotlust oma territooriumil järgnevat silmas pidades:

a) V peatükis sätestatud teadvat nõusolekut käsitlevate nõuete järgmine;

b) uuringus osalejate ja uurijate tasustamise või neile hüvitise maksmise korra vastavus V peatükis sätestatud nõuetele;

c) uuringus osalejate värbamise korra vastavus V peatükis sätestatud nõuetele;

d) vastavus direktiivile 95/46/EÜ;

e) vastavus artiklile 49;

f) vastavus artiklile 50;

g) vastavus artiklile 76;

h) uuringus osaleja bioloogiliste proovide kogumise, säilitamise ja edaspidise kasutamise suhtes kohaldatavate eeskirjade täitmine.

Esimeses lõigus osutatud aspektide hindamine moodustab hindamisaruande II osa.

2. Iga asjaomane liikmesriik viib hindamise lõpule 45 päeva jooksul alates kinnitamise kuupäevast ja esitab ELi portaali kaudu sponsorile hindamisaruande II osa, sealhulgas järelduse.

Mõjuvatel põhjustel võib iga asjaomane liikmesriik nõuda sponsorilt lisateavet 1 lõikes osutatud aspektide kohta ainult esimeses lõigus osutatud tähtaja jooksul.

3. Vastavalt kolmandale ja neljandale lõigule sponsorilt lõike 2 teises lõigus osutatud lisateabe saamise ja läbivaatamise eesmärgil võib asjaomane liikmesriik lõike 2 teises lõigus osutatud tähtaega pikendada kuni 31 päeva võrra.

▼B

Sponsor esitab nõutud lisateabe aruandva liikmesriigi määratud tähtaja jooksul; kõnealune tähtaeg ei tohi olla pikem kui 12 päeva nõude saamisest.

Pärast lisateabe saamist viib asjaomane liikmesriik hindamise lõpule maksimaalselt 19 päeva jooksul.

Kui sponsor ei esita lisateavet asjaomase liikmesriigi poolt vastavalt teisele lõigule määratud tähtaja jooksul, loetakse, et asjaomases liikmesriigis ei ole taotlust esitatud.

Nõue lisateabe saamiseks ja lisateave esitatakse ELi portaali kaudu.

Artikkel 8

Otsus kliinilise uuringu kohta

1. Iga asjaomane liikmesriik teatab sponsorile ELi portaali kaudu, kas kliinilise uuringu tegemiseks on luba antud, kas luba on antud teatud tingimustel või kas loa andmisest on keeldutud.

Teavitamine toimub üheainsa otsusega viie päeva jooksul alates aruandekuupäevast või hindamise viimasest päevast vastavalt artiklile 7 olenevalt sellest, kumb on hilisem.

Kliinilise uuringu tegemiseks loa andmisel teatavatel tingimustel arvestatakse vaid selliseid tingimusi, mida nende olemuse tõttu ei saa asjaomase loa andmise ajal täita.

2. Kui aruandva liikmesriigi järeldus seoses hindamisaruande I osaga kliinilise uuringu tegemise kohta on heakskiitev või heakskiitev teatavatel tingimustel, loetakse see järeldus asjaomase liikmesriigi järelduseks.

Olenemata esimesest lõigust võib asjaomane liikmesriik aruandva liikmesriigi järeldused hindamisaruande I osa kohta vaidlustada ainult järgmistel alustel:

a) kui see liikmesriik on seisukohal, et kliinilises uuringus osalemine võib viia selleni, et uuringus osaleja ravi on halvema kvaliteediga kui asjaoamse liikmesriigi enda tavapärase kliinilise praktika puhul;

b) artiklis 90 osutatud asjaomase liikmesriigi siseriikliku õiguse rikkumine;

c) artikli 6 lõike 5 või 8 kohaselt esitatud kaalutlused, mis puudutavad uuringus osaleja ohutust ning andmete usaldusväärsust ja stabiilsust.

Kui asjaomane liikmesriik ei ole vastavalt teisele lõigule tehtud järeldusega nõus, edastab ta teabe mittenõustumise kohta koos üksikasjaliku põhjendusega ELi portaali kaudu komisjonile, kõikidele liikmesriikidele ja sponsorile.

3. Kui hindamisaruande I osaga hõlmatud aspektidega seoses on kliiniline uuring heaks kiidetud või heaks kiidetud teatavatel eritingimustel, lisab asjaomane liikmesriik järelduse hindamisaruande II osa kohta oma otsusesse.

▼B

4. Asjaomane liikmesriik keeldub kliinilisele uuringule luba andmast, kui ta ei nõustu aruandva liikmesriigi kaalutlustega hindamisaruande I osa kohta lõike 2 teises lõigus osutatud põhjustel või kui ta nõuetekohaselt põhjendatult asub seisukohale, et hindamisaruande II osas käsitletud aspekte ei ole täidetud, või kui eetikakomitee on kooskõlas asjaomase liikmesriigi õigusega avaldanud negatiivse arvamuse, kehtib terves liikmesriigis. Kõnealune liikmesriik näeb keeldumise puhuks ette edasikaebemenetluse.

5. Kui aruandva liikmesriigi järeldus hindamisaruande I osa kohta on, et kliiniline uuring ei ole vastuvõetav, loetakse see järeldus kõikide asjaomaste liikmesriikide järelduseks.

6. Kui asjaomane liikmesriik ei ole sponsorit oma otsusest teavitanud lõikes 1 osutatud asjaomaste tähtaegade jooksul, käsitatakse järeldust hindamisaruande I osa kohta asjaomase liikmesriigi otsusena kliinilise uuringu loa taotlemise kohta.

7. Asjaomased liikmesriigid ei nõua sponsorilt pärast aruandekuupäeva möödumist lisateavet hindamisaruande I osas käsitletud aspektide kohta.

8. Käesoleva peatüki tähenduses loetakse teatavakstegemise kuupäevaks kuupäeva, mil sponsorit teavitatakse lõikes 1 osutatud otsusest. Kui sponsorit ei ole vastavalt lõikele 1 teavitatud, loetakse teatavakstegemise kuupäevaks lõikes 1 sätestatud tähtaja viimane päev.

9. Kui kahe aasta jooksul pärast loa andmise kuupäeva ei ole asjaomases liikmesriigis ühtegi isikut kliinilises uuringus osalejaks võetud, lõpeb loa kehtivus selles asjaomases liikmesriigis, välja arvatud juhul, kui sponsori taotlusel on loa kehtivuse pikendamine III peatükis sätestatud korra kohaselt heaks kiidetud.

Artikkel 9

Taotlust hindavad isikud

1. Liikmesriigid tagavad, et isikutel, kes taotluse kinnitavad ja seda hindavad, ei ole huvide konflikti, et nad ei ole seotud sponsoriga, kohaga, kus kliiniline uuring toimub ega kliinilise uuringuga seotud uurijatega ja kliinilist uuringut rahastavate isikutega ning on vabad mis tahes muudest mõjutustest.

Sõltumatuse ja läbipaistvuse kindlustamiseks tagavad liikmesriigid, et isikutel, kes taotluse vastuvõtavad ja hindavad taotlust seoses hindamisaruande I ja II osas käsitletud aspektidega, ei oleks finants- ega isiklikke huve, mis võiksid mõjutada nende erapooletust. Need isikud esitavad igal aastal oma majanduslike huvide deklaratsiooni.

2. Liikmesriigid tagavad, et hindamise teeb ühiselt mõistlik hulk inimesi, kes on sõltumatud, kellel on ühiselt vajalik kvalifikatsioon ja kogemus kõigis vastavates valdkondades.

3. Hindamises osaleb vähemalt üks tavakasutaja.

▼B

Artikkel 10

Haavatavate elanikerühmadega seotud erikaalutlused

1. Kui kliinilises uuringus osalejad on alaealised, tuleb erilist tähelepanu pöörata sellele, et kliinilise uuringu loataotluse hindamine põhineb pediaatrilisel ekspertiisil või pediaatriavaldkonna kliiniliste, eetiliste ja psühhosotsiaalsete probleemide suhtes küsitud nõuannetel.

2. Kui uuringus osalejate teovõime on piiratud, tuleb erilist tähelepanu pöörata sellele, et kliinilise uuringu loataotluse hindamine põhineb asjaomase haiguse ja patsientide alasel ekspertiisil või küsitud on nõu asjaomase haiguse ja patsientidega seotud kliiniliste, eetiliste ja psühhosotsiaalsete küsimuste suhtes.

3. Kui uuringus osalejad on rasedad või imetavad naised, tuleb erilist tähelepanu pöörata kliinilise uuringu loataotluse hindamisele, mis põhineks nende osalejate seisundi ja selle elanikerühma, keda nad esindavad, asjatundlikul arvessevõtmisel.

4. Kui kliinilises uuringus osaleb uuringuplaani kohaselt spetsiifiliste elanikerühmade või -alarühmade esindajaid, tuleb erilist tähelepanu pöörata kliinilise uuringu loataotluse hindamisele, mis põhineks selle elanikerühma, keda nad esindavad, asjatundlikul arvessevõtmisel.

5. Kõikide artiklis 35 osutatud kliiniliste uuringute loataotluste puhul tuleb erilist tähelepanu pöörata kliinilise uuringu tegemise tingimustele.

Artikkel 11

Hindamisaruande I või II osaga hõlmatud aspektidega piirduvate taotluste esitamine ja hindamine

Sponsori nõudmisel piirdub kliinilise uuringu loataotlus, selle hindamine ja vastav järeldus hindamisaruande I osaga hõlmatud aspektidega.

Hindamisaruande I osaga hõlmatud aspektide kohta tehtud järeldusest teavitamise järel võib sponsor kahe aasta jooksul taotleda luba, mis piirdub hindamisaruande II osaga hõlmatud aspektidega. Selles taotluses kinnitab sponsor, et ta ei ole teadlik mingitest olulistest uutest teaduslikest andmetest, mis võiksid muuta taotluses hindamisaruande I osaga hõlmatud aspektide kohta esitatud asjaolude kehtivust. Sellisel juhul hinnatakse taotlust vastavalt artiklile 7 ja asjaomane liikmesriik teeb teatavaks oma otsuse kliinilise uuringu kohta vastavalt artiklile 8. Nendes liikmesriikides, kus sponsor ei taotle kahe aasta jooksul luba, mis piirdub hindamisaruande II osaga hõlmatud aspektidega, loetakse taotlus hindamisaruande I osaga hõlmatud aspektide osas tagasivõetuks.

▼B

Artikkel 12

Tagasivõtmine

Sponsor võib taotluse mis tahes ajal tagasi võtta kuni aruandekuupäevani. Sellisel juhul võetakse taotlus tagasi ainult kõikide asjaomaste liikmesriikide suhtes. Tagasivõtmise põhjused tehakse teatavaks ELi portaali kaudu.

Artikkel 13

Taotluse uuesti esitamine

Käesolev peatükk ei piira sponsorile antud võimalust pärast loa andmisest keeldumist või taotluse tagasivõtmist esitada loataotlus mis tahes asjaomasele liikmesriigile. Kõnealust taotlust käsitatakse uue loataotlusena muu kliinilise uuringu tegemiseks.

Artikkel 14

Asjaomase liikmesriigi hilisem lisamine

1. Kui sponsor soovib kliinilist uuringut veel mõnda liikmesriiki („uus asjaomane liikmesriik”) laiendada, esitab ta kõnealusele liikmesriigile ELi portaali kaudu taotlustoimiku.

Taotlustoimiku võib esitada ainult pärast loa andmise esialgse otsuse teatavakstegemise kuupäeva.

2. Lõikes 1 osutatud taotlustoimiku suhtes aru andev liikmesriik on esialgse loamenetluse suhtes aru andev liikmesriik.

3. Uus asjaomane liikmesriik teatab sponsorile 52 päeva jooksul lõikes 1 osutatud taotlustoimiku esitamise tähtpäevast ELi portaali kaudu üheainsa otsuse vormis, kas kliinilise uuringu tegemiseks on luba antud, kas luba on antud teatavatel tingimustel või kas loa andmisest keeldutakse.

Kliinilise uuringu tegemiseks loa andmisel teatavatel tingimustel arvestatakse vaid selliseid tingimusi, mida nende olemuse tõttu ei saa kõnealuse loa andmise ajal täita.

4. Kui aruandva liikmesriigi järeldus seoses hindamisaruande I osaga kliinilise uuringu tegemise kohta on heakskiitev või heakskiitev teatud tingimuste täimisel, loetakse see järeldus uue asjaomase liikmesriigi järelduseks.

Olenemata esimesest lõigust võib uus asjaomane liikmesriik vaidlustada aruandva liikmesriigi järeldused hindamisaruande I osa kohta ainult järgmistel alustel:

a) kui see liikmesriik on seisukohal, et kliinilises uuringus osalemine võib viia selleni, et uuringus osaleja ravi on halvema kvaliteediga kui asjaomase liikmesriigi enda tavapärase kliinilise praktika puhul;

b) artiklis 90 osutatud asjaomase liikmseriigi siseriikliku õiguse rikkumine;

c) lõike 5 või 6 kohaselt esitatud kaalutlused, mis puudutavad kliinilises uuringus osaleja ohutust ning andmete usaldusväärsust ja stabiilsust.

Kui uus asjaomane liikmesriik ei ole vastavalt teisele lõigule tehtud järeldusega nõus, edastab ta teabe mittenõustumise kohta koos üksikasjaliku põhjendusega ELi portaali kaudu komisjonile, kõikidele asjaomastele liikmesriikidele ja sponsorile.

▼B

5. Ajavahemikus, mis algab lõikes 1 osutatud taotlustoimiku esitamise kuupäeval ning lõpeb viis päeva enne lõikes 3 osutatud tähtaja möödumist, võib uus asjaomane liikmesriik edastada aruandvale liikmesriigile ja teistele asjaomastele liikmesriikidele kõik taotlusega seotud kaalutlused ELi portaali kaudu.

6. Ainult aruandev liikmesriik võib lõikes 1 osutatud taotlustoimiku esitamise kuupäeva ning lõikes 3 osutatud vastava tähtaja vahelisel ajal nõuda sponsorilt lisateavet hindamisaruande I osa kohta, võttes arvesse lõikes 5 osutatud kaalutlusi.

Vastavalt kolmandale ja neljandale lõigule sponsorilt selle lisateabe saamise ja läbivaatamise eesmärgil võib aruandev liikmesriik lõike 3 kolmandas lõigus osutatud tähtaega pikendada kuni 31 päeva võrra.

Sponsor esitab nõutud lisateabe aruandva liikmesriigi määratud tähtaja jooksul; kõnealune tähtaeg ei tohi olla pikem kui 12 päeva nõude saamisest.

Pärast lisateabe saamist vaatab uus asjaomane liikmesriik koos muude asjaomaste liikmesriikidega läbi kogu sponsori esitatud lisateabe koos algse taotlusega ja need riigid jagavad omavahel kõiki taotlusega seotud kaalutlusi. Koordineeritud läbivaatamine toimub maksimaalselt 12 päeva jooksul pärast lisateabe saamist ja uus konsolideerimine toimub maksimaalselt seitsme päeva jooksul pärast koordineeritud läbivaatamise lõppu. Aruandev liikmesriik võtab asjaomaste liikmesriikide kaalutlused nõuetekohaselt arvesse ja talletab, kuidas kõiki selliseid kaalutlusi käsitleti.

Kui sponsor ei esita aruandva liikmesriigi poolt vastavalt kolmandale lõigule määratud tähtaja jooksul lisateavet, loetakse, et taotlust ei ole uues asjaoamses liikmesriigis esitatud.

Nõue lisateabe saamiseks ja lisateave esitatakse ELi portaali kaudu.

7. Uus asjaomane liikmesriik hindab oma territooriumit silmas pidades hindamisaruande II osaga hõlmatud olulise muudatuse aspekte lõikes 3 osutatud tähtaja jooksul ja esitab hindamisaruande II osa, sh järeldused, ELi potaali kaudu sponsorile. Kõnealuse tähtaja jooksul võib kõnealune liikmesriik mõjuvatel põhjustel nõuda sponsorilt lisateavet hindamisaruande II osaga hõlmatud aspektide kohta seoses enda territooriumiga.

8. Vastavalt teisele ja kolmandale lõigule sponsorilt lõikes 7 osutatud lisateabe saamise ja läbivaatamise eesmärgil võib uus asjaomane liikmesriik lõikes 7 osutatud tähtaega pikendada kuni 31 päeva võrra.

Sponsor esitab nõutud lisateabe uue asjaomase liikmesriigi määratud tähtaja jooksul; kõnealune tähtaeg ei tohi olla pikem kui12 päeva nõude saamisest.

Pärast lisateabe saamist viib asjaomane liikmesriik hindamise lõpule hiljemalt 19 päeva jooksul.

▼B

Kui sponsor ei esita uue asjaomase liikmesriigi poolt vastavalt teisele lõigule määratud tähtaja jooksul lisateavet, loetakse, et taotlust ei ole uues asjaomases liikmesriigis esitatud.

Nõue lisateabe saamiseks ja lisateave esitatakse ELi portaali kaudu.

9. Kui hindamisaruande I osaga hõlmatud aspektide osas on kliinilise uuringu tegemine heaks kiidetud või heaks kiidetud teatud eritingimuste täitmisel, lisab uus asjaomane liikmesriik järelduse hindamisaruande II osa kohta oma otsusesse.

10. Uus asjaomane liikmesriik keeldub kliinilist uuringule loa andmisest, kui ta ei nõustu aruandva liikmesriigi järeldustega hindamisaruande I osa kohta lõike 4 teises lõigus osutatud põhjustel või kui ta nõuetekohaselt põhjendatult asub seisukohale, et hindamisaruande II osas käsitletud aspekte ei täideta, või kui eetikakomitee on oma asutamisliikmesriigiks oleva uue asjaomase liikmesriigi õiguse kohaselt avaldanud negatiivse arvamuse, mis kehtib kogu uues liikmesriigis. Uus asjaomane liikmesriik näeb keeldumise puhuks ette edasikaebemenetluse.

11. Kui uus asjaomane liikmesriik ei ole sponsorit oma otsusest teavitanud lõikes 3 osutatud tähtaja jooksul või juhul, kui tähtaega on kooskõlas 6 või 8 lõikega pikendatud, aga uus asjaomane liikmesriik ei ole sponsorit oma otsusest ettenähtud tähtaja jooksul teavitanud, käsitatakse järeldust hindamisaruande I osa kohta selle uue asjaomase liikmesriigi otsusena kliinilise uuringu loataotluse kohta.

12. Sponsor ei esita taotlustoimikut käesoleva artikli kohaselt juhul, kui III peatükis sätestatud menetlus konkreetse kliinilise uuringu osas on pooleli.

III PEATÜKK

KLIINILISE UURINGU OLULISE MUUTMISE LOAMENETLUS

Artikkel 15

Üldpõhimõtted

Olulist muudatust, muu hulgas ka kliinilise uuringu teostamiskoha lisamist või juhtiva uurija vahetust uuringu teostamiskohas, võib rakendada ainult juhul kui see on käesolevas peatükis sätestatud menetlusele vastavalt heaks kiidetud.

Artikkel 16

Taotluse esitamine

Loa saamiseks esitab sponsor ELi portaali kaudu asjaomastele liikmesriikidele taotlustoimiku.

▼B

Artikkel 17

Hindamisaruande I osaga hõlmatud aspekti olulise muutmise jaoks loa andmise taotluse kinnitus

1. Olulise muudatuse lubamise suhtes aru andev liikmesriik on esialgse loamenetluse suhtes aru andev liikmesriik.

Asjaomased liikmesriigid võivad teavitada aruandvat liikmesriiki kõikidest taotluse kontrollimist puudutavatest kaalutlustest viie päeva jooksul pärast taotlustoimiku esitamist.

2. Kuue päeva jooksul alates taotlustoimiku esitamisest kontrollib aruandev liikmesriik taotlust, võttes arvesse teiste asjaomaste liikmesriikide väljendatud kaalutlusi, ja teavitab sponsorit ELi portaali kaudu järgnevatest asjaoludest:

a) kas oluline muudatus puudutab hindamisaruande I osaga hõlmatud aspekti või mitte ning

b) kas taotlustoimik on täielik vastavalt II lisale;

3. Kui aruandev liikmesriik ei ole sponsorit lõikes 2 osutatud tähtaja jooksul teavitanud, käsitatakse taotletud olulist muudatust kui sellist, mis puudutab hindamisaruande I osaga hõlmatud aspekti, ja taotlustoimik loetakse täielikuks.

4. Kui aruandev liikmesriik, võttes arvesse teiste asjaomaste liikmesriikide poolt esitatud kaalutlusi, leiab, et taotlus ei puuduta hindamisaruande I osaga hõlmatud aspekti või et taotlustoimik ei ole täielik,teavitab aruandev liikmesriik sponsorit sellest ELi portaali kaudu ja annab sponsorile kuni kümme päeva aega taotluse kommenteerimiseks või taotlustoimiku täiendamiseks ELi portaali kaudu.

Aruandev liikmesriik edastab sponsorile viie päeva jooksul pärast kommentaaride või täieliku taotlustoimiku saamist, kas taotlus vastab lõike 2 punktidele a ja b.

Kui aruandev liikmesriik ei ole sponsorit teises lõigus osutatud tähtaja jooksul teavitanud, käsitatakse taotletud olulist muudatust kui sellist, mis puudutab hindamisaruande I osaga hõlmatud aspekti, ja taotlus loetakse täielikuks.

Kui sponsor ei ole esimeses lõigus osutatud tähtaja jooksul kommentaare esitanud või taotlustoimikule midagi lisanud, loetakse, et taotlust ei ole kõikides asjaomastes liikmesriikides esitatud.

5. Artiklite 18, 19 ja 22 tähenduses on kuupäev, mil sponsorit vastavalt lõikele 2 või 4 teavitatakse, taotluse kinnitamise kuupäev. Kui sponsorit ei teavitata, on kinnitamise kuupäev lõigetes 2 ja 4 osutatud vastavate tähtaegade viimane päev.

▼B

Artikkel 18

Hindamisaruande I osaga hõlmatud aspekti olulise muutmise hindamine

1. Aruandev liikmesriik hindab taotlust hindamisaruande I osaga hõlmatud aspektist, hinnates muu hulgas seda, kas kliiniline uuring jääb pärast olulist muutmist vähesekkuvaks kliiniliseks uuringuks, ja koostab hindamisaruande.

2. Hindamisaruanne sisaldab üht järgmistest järeldustest hindamisaruande I osas käsitletud aspektide kohta:

a) oluline muudatus on käesolevas määruses sätestatud nõudeid silmas pidades vastuvõetav;

b) oluline muudatus on käesolevas määruses kehtestatud nõudeid silmas pidades vastuvõetav, kuid see peab vastama eritingimustele, mis konkreetses järelduses on täpselt loetletud, või

c) oluline muudatus ei ole käesolevas määruses kehtestatud nõudeid silmas pidades vastuvõetav.

3. Aruandev liikmesriik esitab ELi portaali kaudu lõpliku hindamisaruande, sealhulgas järelduse, sponsorile ja muudele asjaomastele liikmesriikidele 38 päeva jooksul alates kinnitamise kuupäevast.

Käesoleva artikli ning artiklite 19 ja 23 tähenduses on aruandekuupäev kuupäev, mil lõplik hindamisaruanne sponsorile ja muudele asjaomastele liikmesriikidele esitatakse.

4. Rohkem kui ühte liikmesriiki hõlmavate kliiniliste uuringute puhul on olulise muudatuse hindamise protsessil on kolm etappi:

a) algse hindamise etapp, mille viib läbi aruandev liikmesriik 19 päeva jooksul alates kinnitamise kuupäevast;

b) koordineeritud läbivaatamise etapp, mis viiakse läbi 12 päeva jooksul pärast algse hindamise etapi lõppu ja mis hõlmab kõiki asjaomaseid liikmesriike, ning

c) konsolideerimisetapp, mille viib läbi aruandev liikmesriik 7 päeva jooksul pärast koordineeritud läbivaatamise etapi lõppu.

Algse hindamise etapil koostab aruandev liikmesriik hindamisaruande projekti ja saadab selle kõikidele asjaomastele liikmesriikidele.

Koordineeritud läbivaatamise etapil vaatavad kõik asjaomased liikmesriigid koos läbi hindamisaruande projektil põhineva taotluse ja jagavad omavahel kõiki taotlusega seotud kaalutlusi.

Konsolideerimisetapil võtab aruandev liikmesriik teiste asjaomaste liikmesriikide kaalutlused nõuetekohaselt arvesse hindamisaruande viimistlemisel ja talletab, kuidas kõiki neid kaalutlusi käsitleti. Aruandev liikmesriik esitab aruandekuupäevaks sponsorile ja kõikidele teistele asjaomastele liikmesriikidele lõpliku hindamisaruande.

▼B

5. Aruandev liikmesriik võib ka lõikes 3 osutatud tähtaega pikendada veel 50 päeva võrra ekspertidega konsulteerimiseks, kui tegemist on kliiniliste uuringutega, mis hõlmavad uudseid ravimeid või määruse (EÜ) nr 726/2004 lisa punktis 1 sätestatud ravimeid. Sellisel juhul kohaldatakse *mutatis mutandis* käesoleva artikli lõigetes 4 ja 6 osutatud tähtaegu.

6. Ainult aruandev liikmesriik võib kinnitamise kuupäeva ja aruandekuupäeva vahele jääval ajavahemikul nõuda sponsorilt lisateavet, võttes arvesse lõikes 4 osutatud kaalutlusi.

Sponsorilt vastavalt kolmandale ja neljandale lõigule lisateabe saamise ja läbivaatamise eesmärgil võib aruandev liikmesriik lõike 3 esimeses lõigus osutatud tähtaega pikendada kuni 31 päeva võrra.

Sponsor esitab nõutud lisateabe aruandva liikmesriigi määratud tähtaja jooksul; kõnealune tähtaeg ei tohi olla pikem kui 12 päeva nõude saamisest.

Pärast lisateabe saamist vaatavad asjaomased liikmesriigid ja aruandev liikmesriik ühiselt läbi kogu sponsori esitatud lisateabe koos algse taotlusega ja jagavad omavahel kõiki taotlusega seotud kaalutlusi. Koordineeritud läbivaatamine toimub hiljemalt 12 päeva jooksul pärast lisateabe saamist ja uus konsolideerimine toimub hiljemalt seitsme päeva jooksul pärast koordineeritud läbivaatamise lõppu. Hindamisaruande viimistlemisel võtab aruandev liikmesriik teiste asjaomaste liikmesriikide kaalutlused nõuetekohaselt arvesse ja talletab, kuidas kõiki neid kaalutlusi käsitleti.

Kui sponsor ei esita aruandva liikmesriigi poolt vastavalt kolmandale lõigule määratud tähtaja jooksul lisateavet, loetakse, et taotlust ei ole kõikides asjaomastes liikmesriikides esitatud.

Nõue lisateabe saamiseks ja lisateave esitatakse ELi portaali kaudu.

Artikkel 19

Hindamisaruande I osaga hõlmatud aspekti olulise muutmise otsus

1. Iga asjaomane liikmesriik teatab sponsorile ELi portaali kaudu, kas olulise muudatuse tegemiseks on luba antud, kas luba on antud teatud tingimustel või kas loa andmisest keeldutakse.

Teavitamine toimub üheainsa otsusega viie päeva jooksul alates aruandekuupäevast.

Olulise muudatuse tegemiseks teatavatel tingimustel antakse luba vaid siis, kui need tingimused on olemuselt sellised, et neid ei saa kõnealuse loa andmise ajal täita.

2. Kui aruandva liikmesriigi järeldus olulise muudatuse kohta on kas heakskiitev või heakskiitev teatud eritingimuste täitmisel, loetakse see järeldus asjaomase liikmesriigi järelduseks.

Olenemata esimesest lõigust võib asjaomane liikmesriik aruandva liikmesriigi järelduse vaidlustada ainult järgmistel alustel:

▼B

a) kui see liikmesriik on seisukohal, et kliinilises uuringus osalemine võib viia selleni, et uuringus osaleja ravi on halvema kvaliteediga kui asjaomase liikmesriigi enda tavapärase kliinilise praktika puhul;

b) artiklis 90 osutatud asjaomase liikmesriigi siseriikliku õiguse rikkumine;

c) artikli 18 lõike 4 või 6 kohaselt esitatud kaalutlused, mis puudutavad ohutust ning andmete usaldusväärsust ja stabiilsust.

Kui asjaomane liikmesriik ei ole vastavalt teisele lõigule tehtud järeldusega nõus, edastab ta teabe mittenõustumise kohta koos üksikasjaliku põhjendusega ELi portaali kaudu komisjonile, kõikidele asjaomastele liikmesriikidele ja sponsorile.

Asjaomane liikmesriik keeldub kliinilisele uuringule luba andmast, kui ta ei nõustu aruandva liikmesriigi kaalutlustega hindamisaruande I osa kohta lõike 2 teises lõigus osutatud põhjustel või kui ta nõuetekohaselt põhjendatult asub seisukohale, et hindamisaruande II osas käsitletud aspekte ei ole täidetud, või kui eetikakomitee on kooskõlas kõnealuse asjaomase liikmesriigi õigusega avaldanud negatiivse arvamuse, mis kehtib terves liikmesriigis. Kõnealune liikmesriik näeb sellise keeldumise puhuks ette edasikaebemenetluse.

▼C1

3. Kui aruandva liikmesriigi järeldus hindamisaruande I osaga hõlmatud aspektide olulise muutmise kohta on, et oluline muudatus ei ole vastuvõetav, loetakse see järeldus kõikide asjaomaste liikmesriikide järelduseks.

▼B

4. Kui asjaomane liikmesriik ei ole sponsorit oma otsusest teavitanud lõikes 1 osutatud aja jooksul, käsitatakse järeldust hindamisaruande kohta asjaomase liikmesriigi otsusena olulise muudatuse tegemiseks loa taotlemise kohta.

Artikkel 20

Hindamisaruande II osaga hõlmatud aspekti olulise muudatuse kinnitamine, hindamine ja selle kohta otsuse langetamine

1. Kuue päeva jooksul alates taotlustoimiku esitamisest teavitab asjaomane liikmesriik sponsorit ELi portaali kaudu järgnevatest asjaoludest:

a) kas oluline muudatus puudutab hindamisaruande II osaga hõlmatud aspekti või mitte, ning

b) kas taotlustoimik on täielik vastavalt II lisale.

2. Kui asjaomane liikmesriik ei ole sponsorit 1 lõikes osutatud tähtaja jooksul teavitanud, käsitatakse olulist muudatust, mille jaoks taotlus esitati, hindamisaruande II osaga hõlmatud aspekti puudutavaks ning taotlustoimik loetakse täielikuks.

3. Kui asjaomane liikmesriik leiab, et oluline muudatus ei puuduta hindamisaruande II osaga hõlmatud aspekti või taotlustoimik ei ole täielik, teavitab ta sellest ELi portaali kaudu sponsorit ja annab sponsorile maksimaalselt kümme päeva aega ELi portaali kaudu taotlust kommenteerida või taotlustoimikule midagi lisada.

▼B

Aruandev liikmesriik teatab sponsorile viie päeva jooksul pärast kommentaaride või täieliku taotlustoimiku saamist, kas taotlus vastab lõike 1 punktides a ja b sätestatud nõuetele.

Kui asjaomane liikmesriik ei ole sponsorit teises lõigus osutatud tähtaja jooksul teavitanud, käsitatakse olulist muudatust, mille jaoks taotlus esitati, hindamisaruande II osaga hõlmatud aspekti puudutavaks ning taotlustoimik loetakse täielikuks.

Kui sponsor ei ole esimeses lõigus osutatud tähtaja jooksul kommentaare esitanud või taotlustoimikule midagi lisanud, loetakse, et taotlust ei ole asjaomases liikmesriigis esitatud.

4. Käesoleva artikli tähenduses on kuupäev, mil sponsorit vastavalt lõikele 1 või 3 teavitatakse, taotluse kinnitamise kuupäev. Kui sponsorit ei teavitata, on kinnitamise kuupäev lõikes 1 ja lõikes 3 osutatud vastavate tähtaegade viimane päev.

5. Asjaomane liikmesriik hindab taotlust ja esitab sponsorile ELi portaali kaudu hindamisaruande II osa, sh järeldused, ja otsuse sell kohta, kas olulise muudatuse tegemiseks on luba antud, kas luba on antud teatavatel tingimustel või loa andmisest keeldutakse.

Teavitamine toimub üheainsa otsusega 38 päeva jooksul alates kinnitamise kuupäevast.

Olulise muudatuse tegemiseks loa andmisel teatavatel tingimustel arvestatakse vaid selliseid tingimusi, mida nende olemuse tõttu ei saa kõnealuse loa andmise ajal täita.

6. Lõike 5 teises lõigus osutatud tähtaja jooksul võib asjaomane liikmesriik mõjuvatel põhjustel nõuda sponsorilt lisateavet kõnealuse olulise muudatuse kohta seoses enda territooriumiga.

Sponsorilt selle lisateabe saamise ja läbivaatamise eesmärgil võib asjaomane liikmesriik lõike 5 teises lõigus osutatud tähtaega pikendada kuni 31 päeva võrra.

Sponsor esitab nõutud lisateabe asjaomase liikmesriigi määratud tähtaja jooksul; kõnealune tähtaeg ei tohi olla pikem kui 12 päeva nõude saamisest.

Pärast lisateabe saamist viib asjaomane liikmesriik hindamise lõpule hiljemalt 19 päeva jooksul.

Kui sponsor ei esita asjaomase liikmesriigi poolt vastavalt kolmandale lõigle määratud tähtaja jooksul lisateavet, loetakse, et taotlust ei ole kõnealuses liikmesriigis esitatatud.

Nõue lisateabe saamiseks ja lisateave esitatakse ELi portaali kaudu.

7. Asjaomane liikmesriik keeldub olulisele muudatusele luba andmast, kui ta nõuetekohaselt põhjendatult asub seisukohale, et hindamisaruande II osaga hõlmatud aspekte ei täideta, või kui eetikakomitee on kooskõlas asjaomase liikmesriigi õigusega avaldanud negatiivse arvamuse, mis kehtib terves selles liikmesriigis. Kõnealune liikmesriik näeb keeldumise puhuks ette edasikaebemenetluse.

▼B

8. Kui asjaomane liikmesriik ei ole sponsorit oma otsusest lõikes 5 ja lõikes 6 sätestatud tähtaja jooksul teavitanud, käsitatakse olulisele muudatusele kõnealuses liikmesriigis luba antuks.

Artikkel 21

Hindamisaruande I ja II osaga hõlmatud aspektide oluline muutmine

1. Kui oluline muudatus on seotud hindamisaruande I ja II osaga hõlmatud aspektidega, kinnitatakse selle muudatuse jaoks loa taotlemine artikli 17 kohaselt.

2. Hindamisaruande I osaga hõlmatud aspekte hinnatakse artikli 18 kohaselt ja hindamisaruande II osaga hõlmatud aspekte hinnatakse artikli 22 kohaselt.

Artikkel 22

Hindamisaruande I ja II osaga hõlmatud aspektide olulise muutmise hindamine — hindamisaruande II osaga hõlmatud aspektide hindamine

1. Iga asjaomane liikmesriik hindab oma territooriumit silmas pidades hindamisaruande II osaga hõlmatud olulise muudatuse aspekte ja esitab kõnealuse aruande, sh järeldused, ELi portaali kaudu sponsorile 38 päeva jooksul alates kinnitamise kuupäevast.

2. Lõikes 1 osutatud tähtaja jooksul võib asjaomane liikmesriik mõjuvatel põhjustel nõuda sponsorilt lisateavet kõnealuse olulise muudatuse kohta seoses enda territooriumiga.

3. Vastavalt kolmandale ja neljandale lõigule sponsorilt teises lõikes osutatud lisateabe saamise ja läbivaatamise eesmärgil võib asjaomane liikmesriik lõikes 1 osutatud tähtaega pikendada kuni 31 päeva võrra.

Sponsor esitab nõutud lisateabe asjaomase liikmesriig määratud tähtaja jooksul; kõnealune tähtaeg ei tohi olla pikem kui 12 päeva nõude saamisest.

Pärast lisateabe saamist viib asjaomane liikmesriik hindamise lõpule hiljemalt 19 päeva jooksul.

Kui sponsor ei esita asjaomase liikmesriigi poolt vastavalt teisele lõigule määratud tähtaja jooksul nõutud lisateavet, loetakse, et taotlust ei ole selles liikmesriigis esitatud.

Nõue lisateabe saamiseks ja lisateave esitatakse ELi portaali kaudu.

Artikkel 23

Hindamisaruande I ja II osaga hõlmatud aspektide olulise muutmise otsus

1. Iga asjaomane liikmesriik teatab sponsorile ELi portaali kaudu, kas olulise muudatuse tegemiseks on luba antud, kas luba on antud teatud tingimustel või kas loa andmisest keeldutakse.

▼B

Teavitamine toimub üheainsa otsusega viie päeva jooksul alates aruandekuupäevast või hindamise viimasest päevast vastavalt artiklile 22 olenevalt sellest, kumb on hilisem.

Olulise muudatuse tegemiseks loa andmisel teatavatel tingimustel arvestatakse vaid selliseid tingimusi, mida nende olemuse tõttu ei saa kõnealuse loa andmise ajal täita.

2. Kui aruandva liikmesriigi järeldus hindamisaruande I osaga hõlmatud aspektide olulise muudatuse kohta on kas heakskiitev või heakskiitev teatud eritingimuste täitmisel, loetakse see järeldus asjaomase liikmesriigi järelduseks.

Olenemata esimesest lõigust võib asjaomane liikmesriik aruandva liikmesriigi järelduse vaidlustada ainult järgmistel alustel:

a) kui see liikmesriik on seisukohal, et kliinilises uuringus osalemine võib viia selleni, et uuringus osaleja ravi on halvema kvaliteediga kui asjaomase liikmesriigi enda tavapärase kliinilise praktika puhul;

b) artiklis 90 osutatud asjaomase liikmesriigi siseriikliku õiguse rikkumine;

c) artikli 18 lõike 4 või 6 kohaselt esitatud kaalutlused, mis puudutavad kliinilises uuringus osaleja ohutust ning andmete usaldusväärsust ja stabiilsust.

Kui asjaomane liikmesriik ei ole vastavalt teisele lõigule hindamisaruande I osaga hõlmatud aspektide olulise muutmise kohta tehtud järeldusega nõus, edastab ta teabe mittenõustumise kohta koos üksikasjaliku põhjendusega ELi portaali kaudu komisjonile, kõikidele liikmesriikidele ja sponsorile.

3. Kui seoses hindamisaruande I osaga hõlmatud aspektide olulise muutmise kohta on oluline muudatus heaks kiidetud või heaks kiidetud teatud eritingimuste täitmisel, lisab asjaomane liikmesriik oma järelduse otsusesse hindamisaruande II osaga hõlmatud aspektide olulise muutmise kohta.

4. Asjaomane liikmesriik keeldub olulisle muudatusele luba andmast, kui ta ei nõustu aruandva liikmesriigi järeldustega hindamisaruande I osaga hõlmatud aspektide oluliste muudatuste kohta ükskõik millisel lõike 2 teises lõigus osutatud põhjusel või kui ta nõuetekohaselt põhjendatult asub seisukohale, et hindamisaruande II osaga hõlmatud aspekte ei täideta, või kui eetikakomitee on kooskõlas asjaomase liikmesriigi õigusega avaldanud negatiivse arvamuse, mis kehtib kogu liikmesriigis. Kõnealune liikmesriik näeb keeldumise puhuks ette edasikaebemenetluse.

▼C1

5. Kui aruandva liikmesriigi järeldus hindamisaruande I osaga hõlmatud aspektide olulise muutmise kohta on, et oluline muudatus ei ole vastuvõetav, loetakse see järeldus kõikide asjaomaste liikmesriikide järelduseks.

▼B

6. Kui asjaomane liikmesriik ei ole sponsorit oma otsusest teavitanud lõikes 1 osutatud aja jooksul, käsitatakse järeldust hindamisaruande I osaga hõlmatud aspektide olulise muutmise kohta asjaomase liikmesriigi otsusena olulise muudatuse tegemiseks loa taotlemise kohta.

Artikkel 24

Olulise muudatuse taotlust hindavad isikud

Artiklit 9 kohaldatakse käesoleva peatüki alusel tehtud hindamise suhtes.

IV PEATÜKK

TAOTLUSTOIMIK

Artikkel 25

Taotlustoimikus esitatavad andmed

1. Kliinilise uuringu loataotluse toimik sisaldab kõiki nõutavaid dokumente ja kogu nõutavat teavet, mis on vajalik II peatükis osutatud kinnitamiseks ja hindamiseks ning seotud:

a) kliinilise uuringu teostamisega (sh teaduslik taust ja sõlmitud kokkulepped);

b) sponsorite, uurijate, võimalike osalejate, osalejate ning kliinilise uuringu teostamiskohtadega;

c) uuritava ravimiga ja vajaduse korral ka täiendava ravimiga (eelkõige nende omadused, märgistus, tootmine ja kontroll);

d) osalejate kaitseks võetavate meetmetega;

e) põhjendus selle kohta, miks kliiniline uuring on vähesekkuv kliiniline uuring, nagu sponsor väidab.

Nõutud dokumentide ja teabe loetelu on esitatud I lisas.

2. Olulise muudatuse loataotluse toimik sisaldab kõiki nõutavaid dokumente ja kogu nõutavat teavet, mis on vajalik III peatükis osutatud kinnitamiseks ja hindamiseks:

a) viide sellele kliinilisele uuringule või nendele kliinilistele uuringutele, mida on kavas oluliselt muuta, kasutades ELi kliinilise uuringu numbrit, millele on osutatud artikli 81 lõike 1 kolmandas lõigus („ELi kliinilise uuringu number”);

b) oluliste muudatuste, eelkõige nende muudatuste olemuse ja põhjuste üksikasjalik kirjeldus;

c) andmed ja täiendav teave, mis kinnitavad oluliste muudatuste vajadust (vajaduse korral);

d) oluliste muudatuste tagajärgede üksikasjalik kirjeldus, lähtudes kliinilises uuringus osalejate õigustest ning kliinilise uuringu käigus saadud andmete usaldusväärsusest ja stabiilsusest.

▼B

Nõutud dokumentide ja teabe loetelu on esitatud II lisas.

3. Taotlustoimikus esitatud mittekliiniline teave toetub andmetele, mis on saadud uurimustest, mis on kooskõlas uurimuste teostamise ajal kehtivate hea laboritava põhimõtteid käsitlevate liidu õigusega.

4. Kui taotlustoimikus viidatakse kliinilise uuringu käigus saadud andmetele, peab kliiniline uuring olema teostatud käesoleva määruse kohaselt, või kui see on teostatud enne artikli 99 teises lõigus osutatud kuupäeva, siis direktiivi 2001/20/EÜ kohaselt.

5. Kui lõikes 4 osutatud kliiniline uuring on tehtud väljaspool liitu, peab see olema läbi viidud vastavalt käesoleva määrusega samaväärsetele põhimõtetele nii katses osaleja õiguste ja ohutuse osas kui ka kliinilise uuringu käigus saadud andmete usaldusväärsuse ja stabiilsuse osas.

6. Kliinilise uuringu andmed, mis põhinevad alates artikli 99 teises lõigus nimetatud kuupäevast teostatud kliinilistel uuringutel, esitatakse üksnes taotlustoimikus, kui kõnealune kliiniline uuring on enne alustamist kantud avalikku registrisse, mis on Maailma Terviseorganisatsiooni rahvusvaheliste kliiniliste uuringute registreerimisplatvormi esmane või partnerregister või edastab sellele andmeid.

Kliinilise uuringu andmed, mis põhinevad enne artikli 99 teises lõigus osutatud kuupäeva algatatud kliinilistel uuringutel, esitatakse üksnes taotlustoimikus, kui kõnealune kliiniline uuring on kantud avalikku registrisse, mis on Maailma Terviseorganisatsiooni rahvusvaheliste kliiniliste uuringute registreerimisplatvormi esmane või partnerregister või edastab sellele andmeid, või kui selle kliinilise uuringu tulemused on avaldatud mõnes sõltumatus eelretsenseeritavas teadusväljaandes.

7. Taotlustoimikus esitatud andmeid, mis ei vasta lõigetele 3–6, ei võeta arvesse kliiniliste uuringute loataotluse või oluliste muudatuste tegemise taotluse hindamisel.

Artikkel 26

Keelenõuded

Taotlustoimiku või selle osade esitamise keele määrab kindlaks asjaomane liikmesriik.

Esimese lõigu kohaldamisel kaalub liikmesriik, kas dokumentide puhul, mis ei ole suunatud katses osalejale, võiks kasutada meditsiinivaldkonnas üldiselt arusaadavat keelt.

Artikkel 27

Ajakohastamine delegeeritud õigusaktide abil

Kooskõlas artikliga 85 volitatakse komisjoni võtma vastu delegeeritud õigusakte I ja II lisa muutmiseks, et kohandada need tehnika arenguga või võtta arvesse liitu või liikmesriike puudutavat rahvusvahelist regulatiivset arengut kliiniliste uuringute valdkonnas.

▼B

V PEATÜKK

KLIINILISES UURINGUS OSALEJA KAITSE JA TEADEV NÕUSOLEK

Artikkel 28

Üldeeskirjad

1. Kiinilist uuringut võib läbi viia vaid juhul, kui on täidetud kõik järgmised tingimused:

a) eeldatav kasu uuringus osalejale ja rahvatervisele õigustab eeldatavaid riske ning ebamugavusi ja selle tingimuse täitmist jälgitaks pidevalt;

b) uuringus osaleja või tema seadusliku esindaja — juhul kui osaleja ei ole võimeline andma teadvat nõusolekut — on saanud teavet vastavalt artikli 29 lõigetele 2 kuni 6;

c) uuringus osaleja, või kui osaleja ei ole võimeline andma teadvat nõusolekut, siis tema seaduslik esindaja, on andnud teadva nõusoleku vastavalt artikli 29 lõigetele 1, 7 ja 8;

d) tagatakse uuringus osalejate õigused füüsilisele ja vaimsele puutumatusele, eraelu puutumatusele ja nende isikuandmete kaitsele vastavalt direktiivile 95/46/EÜ;

e) kliiniline uuring on kavandatud nii, et selles osalejatel oleks võimalikult vähe valu, ebamugavust, hirmu ja muid eeldatavaid riske ning nii riskilävi kui ka stressitase oleksid uuringuplaanis konkreetselt kindlaks määratud ja neid jälgitaks pidevalt;

f) uuringus osalejatele antava arstiabi eest vastutab nõuetekohase ettevalmistusega arst või, kui see on asjakohane, nõuetekohase ettevalmistusega hambaarst;

g) uuringus osaleja või tema seaduslik esindaja — juhul kui osaleja ei ole võimeline andma teadvat nõusolekut — on saanud selle üksuse kontaktandmed, kust vajaduse korral saab täiendavat teavet;

h) uuringus osalejale ei avaldata lubamatut mõju, sealhulgas lubamatut rahalist mõju, et ta uuringus osaleks.

2. Ilma et see piiraks direktiivi 95/46/EÜ kohaldamist, võib sponsor ajal, kui kliinilises uuringus osaleja või, kui ta ei ole võimeline teadvat nõusolekut andma, tema seaduslik esindaja, annab teadva nõusoleku uuringus osaleda, paluda osalejalt või tema seaduslikult esindajalt nõusolekut tema andmete kasutamiseks väljaspool kliinilise uuringu plaani üksnes teaduslikel eesmärkidel. Uuringus osaleja või tema seaduslik esindaja võib selle nõusoleku igal ajal tagasi võtta.

Teadusuuringuid, mille puhul neid andmeid kasutatakse väljaspool kliinilise uuringu plaani, korraldatakse kooskõlas asjakohaste andmekaitse õigusega.

▼B

3. Uuringus osaleja või tema seaduslik esindaja — juhul kui osaleja ei ole võimeline andma teadvat nõusolekut — võib lõpetada kliinilises uuringus osalemise kahju kandmata ja selgitusi andmata mis tahes ajal, tühistades oma teadva nõusoleku. Ilma et see piiraks direktiivi 95/46/EÜ kohaldamist, ei mõjuta teadva nõusoleku tühistamine enne tühistamist toimunud uuringutegevuse ja saadud andmete kasutamise seaduslikkust.

Artikkel 29

Teadev nõusolek

1. Teadev nõusolek on kirjalik, kuupäevastatud ja allkirjastatud vestluse läbiviija ning uuringus osaleja või, kui osaleja ei ole võimeline teadvat nõusolekut andma, tema seadusliku esindaja poolt pärast lõike 2 punkti c kohast nõuetekohast teavitamist. Kui uuringus osaleja ei ole võimeline kirjutama, võib nõusoleku anda ja talletada muid kohaseid vahendeid kasutades vähemalt ühe erapooletu tunnistaja juuresolekul. Niisugusel juhul allkirjastab tunnistaja teadva nõusoleku dokumendi ja märgib sellele kuupäeva. Uuringus osalejale või, kui osaleja ei ole võimeline teadvat nõusolekut andma, tema seaduslikule esindajale antakse koopia dokumendist (või ülestähendusest), millega ta andis teadva nõusoleku. Teadev nõusolek dokumenteeritakse. Kliinilises uuringus osalejale või tema seaduslikule esindajale antakse piisavalt aega uuringus osalemist käsitleva otsuse üle järele mõtlemiseks.

2. Teave, mis antakse katses osalejale või, kui osaleja ei ole võimeline teadvat nõusolekut andma, tema seaduslikule esindajale ning mille eesmärk on saada teadev nõusolek, peab

a) võimaldama uuringus osalejal või tema seaduslikul esindajal mõista järgmist:

   i) kliinilise uuringu olemus, eesmärgid, kasu, mõjud, riskid ja ebamugavused;

   ii) kliinilises uuringus osaleja õigused ja tagatised seoses enda kaitsega, eelkõige õigus keelduda uuringus osalemast ja õigus uuringust igal ajal, kahju kandmata ja selgitusi andmata lahkuda;

   iii) kliinilise uuringu läbiviimise tingimused, sealhulgas uuringus osaleja eeldatav osalemise kestus, ning

   iv) võimalik alternatiivne ravi, sealhulgas järelmeetmed, juhul kui uuringus osaleja osalemine uuringus lõpeb;

b) olema ülevaatlik, lühike, selge ja asjakohane ning tavakasutajale mõistetav;

c) olema antud eelnevas vestluses uuringumeeskonna liikmega, kellel on asjaomase liikmesriigi õigusele vastav nõuetekohane kvalifikatsioon;

d) sisaldama teavet kohaldatava kahju hüvitamise süsteemi kohta, millele on osutatud artikli 76 lõikes 1;

▼B

e) sisaldama ELi uuringunumbri ja teavet kliinilise uuringu tulemuste kättesaadavuse kohta vastavalt lõikele 6.

3. Lõikes 2 nimetatud teave koostatakse kirjalikult ja tehakse kättesaadavaks uuringus osalejale või tema seaduslikule esindajale — juhul kui osaleja ei ole võimeline andma teadvat nõusolekut.

4. Lõike 2 punkti c kohasel vestlusel pööratakse erilist tähelepanu konkreetsete patsiendirühmade ja uuringus osalejate teabevajadustele ning sellele, mil viisil seda teavet edastatakse.

5. Lõike 2 punkti c kohasel vestlusel tehakse kindlaks, kas uuringus osaleja on teabest aru saanud.

6. Uuringus osalejat teavitatakse sellest, et kliinilise uuringu tulemuste kokkuvõte ja tavakasutajale mõistetavas sõnastuses kokkuvõte avaldatakse ELi andmebaasis, millele on osutatud artiklis 81 („ELi andmebaas”), vastavalt artikli 37 lõikele 4, sõltumata kliinilise uuringu tulemustest ja võimalikult suures ulatuses, kui kokkuvõtted teatavaks tehakse.

7. Käesolev määrus ei piira nende siseriikliku õiguse kohaldamist, milles sisaldub nõue, et teadva nõusoleku dokumendil peab olema nii piiratud teovõimega isiku kui ka tema seadusliku esindaja allkiri.

8. Käesolev määrus ei piira nende siseriikliku õiguse kohaldamist, milles sisaldub nõue, et alaealine, kes on võimeline kujundama oma arvamuse ja hindama talle antavat teavet, peab ka ise andma heakskiidu kliinilises uuringus osalemiseks, lisaks tema seadusliku esindaja teadvale nõusolekule.

Artikkel 30

Teadev nõusolek klastriuuringute puhul

1. Kui kliiniline uuring viiakse läbi ainult ühes liikmesriigis, võib see liikmesriik, ilma et see piiraks artikli 35 kohaldamist ning erandina artikli 28 lõike 1 punktidest b, c ja g, artikli 29 lõikest 1, lõike 2 punktist c ning lõigetest 3, 4 ja 5, artikli 31 lõike 1 punktidest a, b ja c ning artikli 32 lõike 1 punktidest a, b ja c, lubada uurijal teadva nõusoleku saada käesoleva artikli lõikes 2 sätestatud lihtsustatud korras, tingimusel et kõik käesoleva artikli lõikes 3 sätestatud tingimused on täidetud.

2. Kui kliiniline uuring vastab lõikes 3 sätestatud tingimustele, loetakse teadev nõusolek saaduks, kui

a) artikli 29 lõike 2 punkides a, b, d ja e nõutud teave antakse vastavalt uuringuplaani sisule enne uuringus osaleja kaasamist kliinilistesse uuringusse ning sellest teabest nähtub selgelt, et kliinilises uuringus osaleja võib igal ajal ja kahju kandmata keelduda uuringus osalemast või uuringust lahkuda, ning

b) võimalik uuringus osaleja ei ole pärast teavitamist kliinilises uuringus osalemise vastu.

▼B

3. Teadva nõusoleku võib saada lõikes 2 sätestatud lihtsustatud korras, kui kõik järgmised tingimused on täidetud:

a) teadva nõusoleku saamise lihtsustatud kord ei ole vastuolus asjaomase liikmesriigi õigusaktidega;

b) kliinilise uuringu metoodika eeldab, et uuringu käigus antakse mitmesuguseid uuritavaid ravimeid kliinilises uuringus osalejate rühmadele, mitte üksikutele uuringus osalejatele;

c) kliiniline uuring on vähesekkuv kliiniline uuring ja uuritavaid ravimeid kasutatakse vastavalt müügiloa tingimustele;

d) uuringus osalejad saavad tavapärast ravi, muud sekkumist ei toimu;

e) uuringuplaanis selgitatakse teadva nõusoleku lihtsustatud korras saamise põhjuseid ja kirjeldatakse uuringus osalejatele antava teabe ulatust ja teabe esitamise viise.

4. Uurija dokumenteerib kõik keeldumised ja lahkumised ning tagab selle, et kliinilise uuringu jaoks ei koguta andmeid nendelt osalejatelt, kes keelduvad uuringus osalemast või on uuringust lahkunud.

Artikkel 31

Kliinilised uuringud piiratud teovõimega isikutega

1. Piiratud teovõimega isikutega, kes ei ole andnud või ei ole keeldunud andmast teadvat nõusolekut enne nende piiratud teovõimega isikuks tunnistamist, võib kliinilist uuringut teha ainult siis, kui lisaks artiklis 28 sätestatud tingimustele, on täidetud kõik järgmised tingimused:

a) teadva nõusoleku on andnud seaduslik esindaja;

b) piiratud teovõimega isik on saanud artikli 29 lõikes 2 nimetatud teavet viisil, mis on tema arusaamisvõimet arvestades kohane;

c) uurija respekteerib oma arvamust formuleerida ja artikli 29 lõikes 2 osutatud teavet hinnata suutva piiratud teovõimega isiku sõnaselget tahet keelduda kliinilises uuringus osalemisest või lõpetada mis tahes ajal selles osalemine;

d) uuringus osalejatele ega nende seaduslikele esindajatele ei pakuta soodustusi ega rahalist hüvitist, välja arvatud kompensatsioon kliinilises uuringus osalemise kulude eest ja kompensatsioon tuludest ilmajäämise eest, kui see on otseselt seotud uuringus osalemisega;

e) uuring on esmatähtis piiratud teovõimega osalejate suhtes ja võrdväärse paikapidavusega andmeid ei ole võimalik saada kliiniliste uuringute käigus isikutega, kes on võimelised andma teadvat nõusolekut või mis on saadud muude teaduslike meetoditega;

f) uuring on otseselt seotud uuringus osaleja kurnava terviseprobleemiga;

g) on teaduslikku alust arvata, et kliinilises uuringu osalemisega saavutatakse järgmist:

▼B

i) otsene kasu piiratud teovõimega isiku jaoks, mis kaalub üles asjaga seotud riskid ja koormuse, või

ii) teatav kasu selle elanikerühma jaoks, keda asjaomane piiratud teovõimega osaleja esindab, juhul kui kliiniline uuring on otseselt seotud uuringus osaleja eluohtliku või kurnava terviseprobleemiga ning see uuring tekitab asjaomasele piiratud teovõimega osalejale tema terviseprobleemi tavapärase raviga võrreldes vaid minimaalset riski ja minimaalset koormust.

2. Lõike 1 punkti g alapunkt ii ei piira rangemate siseriiklike eeskirjade kohaldamist, millega keelatakse selliste kliiniliste uuringute läbiviimine piiratud teovõimega osalejatega, kui ei ole teaduslikku alust eeldada, et kliiniline uuring toob osalejale otsest kasu, mis on suurem kui asjaga seotud riskid ja koormus.

3. Piiratud teovõimega isik osaleb teadva nõusoleku andmise menetluses nii palju kui võimalik.

Artikkel 32

Kliinilised uuringud alaealistega

1. Alaealistega võib kliinilist uuringut teha ainult siis, kui lisaks artiklis 28 sätestatud tingimustele, on täidetud kõik järgmised tingimused:

a) teadva nõusoleku on andnud seaduslik esindaja;

b) alaealised on saanud lastega töötamiseks väljaõppinud või kogenud uurijatelt või uurimismeeskonna liikmetelt oma vanusele ja vaimsele küpsusele vastava teabe, millele on osutatud artikli 29 lõikes 2;

c) uurija respekteerib oma arvamust formuleerida ja artikli 29 lõikes 1 osutatud teavet hinnata suutva alaealise sõnaselget tahet keelduda kliinilises uuringus osalemisest või lõpetada selles osalemine mis tahes ajal;

d) uuringus osalejale ega tema seaduslikule esindajale ei pakuta soodustusi ega rahalist hüvitist, välja arvatud kompensatsioon kliinilises uuringus osalemise kulude eest ja kompensatsioon tuludest ilmajäämise eest, kui see on otseselt seotud uuringus osalemisega;

e) kliiniline uuring on kavandatud vaid alaealistel esineva terviseprobleemi ravi uurimiseks või kliiniline uuring on esmatähtis alaealiste suhtes selliste andmete tõendamiseks, mis on saadud kliiniliste katsete käigus isikutega, kes on võimelised andma teadvat nõusolekut või mis on saadud muude teaduslike meetoditega;

f) kliiniline uuring on otseselt seotud asjaomase alaealise terviseprobleemiga või tegemist on teadusuuringuga, mida saab läbi viia ainult alaealistel;

g) on teaduslikku alust eeldada, et kliiniline uuring toob:

▼B

i) asjaomasele alaealisele otsest kasu, mis on suurem kui asjaga seotud riskid ja koormus, või

ii) teatavat kasu elanikerühmale, keda asjaomane alaealine esindab, ning nimetatud kliiniline uuring tekitab asjaomasele alaealisele tema terviseprobleemi tavapärase raviga võrreldes minimaalset koormust.

2. Alaealine osaleb teadva nõusoleku andmise menetluses viisil, mis võtab arvesse tema vanust ja vaimse küpsuse astet.

3. Kui alaealine isik saab kliinilise uuringu käigus asjaomase liikmesriigi õiguse kohase õigusvõime anda teadev nõusolek, tuleb temalt saada selgesõnaline teadev nõusolek enne, kui kõnealune osaleja jätkab kliinilises uuringus osalemist.

Artikkel 33

Kliinilised uuringud rasedate või imetavate naistega

Rasedate või imetavate naistega võib kliinilist uuringut teha ainult siis, kui lisaks artiklis 28 sätestatud tingimustele on täidetud järgmised tingimused:

a) kliiniline uuring toob asjaomasele rasedale või imetavale naisele või tema embrüole või lootele või lapsele pärast sündi tõenäoliselt otsest kasu, mis on suurem kui asjaga seotud riskid ja koormus, või

b) kui kliiniline uuring ei too asjaomasele rasedale või imetavale naisele või tema embrüole või lootele või lapsele pärast sündi tõenäoliselt otsest kasu, võib uuringut teha ainult juhul kui

   i) võrreldava tulemuslikkusega kliinilist uuringut ei ole võimalik läbi viia naistega, kes ei ole rasedad või kes ei imeta;

   ii) kliiniline uuring aitab saavutada tulemusi, mis võivad olla kasulikud rasedatele või imetavatele naistele või teistele naistele reproduktsiooniga seoses või teistele embrüotele, loodetele või lastele; ning

   iii) kliinilise uuringu tõttu asjaomasele rasedale või imetavale naisele ning tema embrüole, lootele või pärast sündi lapsele tekkiv risk ja koormus on minimaalne;

c) kui uuring viiakse läbi imetavate naistega, pööratakse erilist tähelepanu sellele, et vältida lapse tervisele igasuguse kahjuliku mõju avaldamis, ning

d) uuringus osalejale ei pakuta soodustusi ega rahalist hüvitist, välja arvatud kompensatsioon kliinilises uuringus osalemise kulude eest ja kompensatsioon tuludest ilmajäämise eest, kui see on otseselt seotud uuringus osalemisega.

Artikkel 34

Täiendavad siseriiklikud meetmed

Liikmesriigid võivad kasutada lisameetmeid kohustuslikku sõjaväeteenistust sooritavate isikute puhul, isikute puhul, kellelt on võetud vabadus, isikute puhul, kes ei saa kliinilistes uuringutes osaleda kohtuotsuse tõttu, või hooldusasutustesse paigutatud isikute puhul.

▼B

Artikkel 35

Kliinilised uuringud erakorralise abi olukorras

1. Erandina artikli 28 lõike 1 punktidest b ja c, artikli 31 lõike 1 punktidest a ja b ning artikli 32 lõike 1 punktidest a ja b, võib kliinilises uuringus osalemiseks saada teadva nõusoleku pärast seda, kui on tehtud otsus uuringus osaleja kaasamise kohta kliinilisse uuringusse, see otsus tehakse osleja esimese sekkumise ajal kooskõlas kliinilise uuringu plaaniga ning kui kõik järgmised tingimused on täidetud:

a) ettearvamatu eluohtliku või muu ootamatu tõsise terviseprobleemi põhjustatud erakorralise abi olukorra tõttu ei saa uuringus osaleja anda eelnevat teadvat nõusolekut ja saada eelnevalt teavet kliinilise uuringu kohta;

b) on teaduslikku alust eeldada, et osalemine uuringus annab nimetatud osalejale tõenäoliselt kliiniliselt olulist kasu, mis toob kaasa mõõdetava tervise paranemise, leevendades uuringus osaleja kannatusi ja/või parandades tema tervist või andes diagnoosi tema olukorra kohta;

c) terapeutilise kontsentratsiooni jooksul ei ole võimalik anda kogu eelnevat teavet ja saada osaleja seadusliku esindaja eelnevat teadvat nõusolekut;

d) uurija kinnitab, et ta ei ole teadlik, et uuringus osaleja oleks eelnevalt esitanud vastuväiteid kliinilises uuringus osalemisele;

e) kliiniline uuring on otseselt seotud uuringus osaleja terviseprobleemiga, mistõttu ei ole terapeutilise kontsentratsiooni jooksul võimalik saada uuringus osaleja või tema seadusliku esindaja eelnevalt teadlikku nõusolekut ning anda eelnevat teavet, ja kliinilist uuringut saab selle olemuse tõttu teostada ainult erakorralise abi olukorras;

f) kliinilise uuringuga osalejale kaasnev risk ja koormus on võrreldes osaleja seisundi tavapärase raviga minimaalsed.

2. Pärast lõike 1 kohast sekkumist tuleb vastavalt artiklile 29 taotleda uuringus osaleja teadvat nõusolekut kliinilises uuringus osalemise jätkamiseks ja teave kliinilise uuringu kohta tuleb esitada kooskõlas järgmiste nõuetega:

a) piiratud teovõimega isikute ja alaealiste puhul küsib uurija põhjendamatu viivituseta teadvat nõusolekut seaduslikult esindajalt ja artikli 29 lõikes 2 osutatud teave tuleb edastada uuringus osalejale ja tema seaduslikule esindajale nii kiiresti kui võimalik;

b) muude uuringus osalejate puhul küsib uurija põhjendamatu viivituseta teadvat nõusolekut uuringus osalejalt või tema seaduslikult esindajalt, olenevalt sellest, kumb võimalus tekib enne, ja artikli 29 lõikes 2 osutatud teave tuleb edastada nii kiiresti kui võimalik kas uuringus osalejale või tema seaduslikule esindajale, olenevalt sellest, kumb võimalus tekib enne.

▼B

Kui punkti b kohaselt on teadev nõusolek saadud seaduslikult esindajalt, tuleb osaleja teadev nõusolek kliinilises uuringus osalemise jätkamiseks saada kohe, kui ta on võimeline teadlikku nõusolekut andma.

3. Kui uuringus osaleja või, kui see on kohaldatav, seaduslik esindaja ei anna nõusolekut, teavitatakse teda õigusest keelduda sellest, et tema kohta kliinilises uuringus kogutud andmeid kasutataks.

VI PEATÜKK

KLIINILISE UURINGU ALUSTAMINE, LÕPETAMINE, AJUTINE PEATAMINE JA ENNETÄHTAEGNE LÕPETAMINE.

Artikkel 36

Teade kliinilise uuringu alustamise ja uuringus osalejate värbamise lõpetamise kohta

1. Sponsor teatab ELi portaali kaudu igale asjaomasele liikmesriigile kliinilise uuringu alustamisest asjaomases liikmesriigis.

Nimetatud teade esitatakse 15 päeva jooksul kliinilise uuringu alustamisest asjaomases liikmesriigis.

2. Sponsor teatab ELi portaali kaudu igale asjaomasele liikmesriigile esimese uuringus osaleja esimesest visiidist seoses asjaomase liikmesriigiga.

Nimetatud teade esitatakse 15 päeva jooksul alates esimesest uuringus osaleja esimesest visiidist seoses asjaomase liikmesriigiga.

3. Sponsor teatab ELi portaali kaudu igale asjaomasele liikmesriigile uuringus osalejate värbamise lõpetamisest kliinilise uuringu jaoks asjaomases liikmesriigis.

Nimetatud teade esitatakse 15 päeva jooksul uuringus osalejate värbamise lõpetamisest kliinilise uuringu jaoks. Kui uuringus osalejate värbamist alustatakse taas, kohaldatakse lõiget 1.

Artikkel 37

Kliinilise uuringu lõpetamine, ajutine peatamine ja ennetähtaegne lõpetamine ning tulemuste esitamine

1. Sponsor teatab ELi portaali kaudu igale asjaomasele liikmesriigile kliinilise uuringu lõpetamisest asjaomases liikmesriigis.

Nimetatud teade esitatakse 15 päeva jooksul kliinilise uuringu lõpetamisest asjaomases liikmesriigis.

2. Sponsor teatab ELi portaali kaudu igale asjaomasele liikmesriigile kliinilise uuringu lõpetamisest kõikides asjaomastes liikmesriikides.

Nimetatud teade esitatakse 15 päeva jooksul kliinilise uuringu lõpetamisest viimases asjaomases liikmesriigis.

▼B

3. Sponsor teatab ELi portaali kaudu igale asjaomasele liikmesriigile kliinilise uuringu lõpetamisest kõikides asjaomastes liikmesriikides ja kõikides kolmandates riikides, kus kliinilist uuringut läbi viidi.

Nimetatud teade esitatakse 15 päeva jooksul kliinilise uuringu lõpetamisest viimases asjaomases liikmesriigis ja kolmandates riikides, kus kliinilist uuringut läbi viidi.

4. Kliinilise uuringu tulemusest olenemata esitab sponsor ELi andmebaasi jaoks kliinilise uuringu tulemuste kokkuvõtte ühe aasta jooksul pärast kliinilise uuringu lõpetamist kõikides asjaomastes liikmesriikides. Kokkuvõtte sisu on sätestatud IV lisas.

Sellele on lisatud kokkuvõte, mis on koostatud tavakasutajatele arusaadavas keeles. Kokkuvõte sisu on esitatud V lisas.

Kui uuringuplaanis üksikasjalikult nimetatud teaduslikel põhjustel ei ole võimalik esitada tulemuste kokkuvõtet ühe aasta jooksul, esitatakse tulemuste kokkuvõte niipea, kui see on võimalik. Sel juhul täpsustatakse uuringuplaanis, millal tulemused esitatakse, ja esitatakse põhjendus.

Juhul kui kliinilist uuringut oli kavas kasutada uuritava ravimi müügiloa taotlemiseks, esitab müügiloa taotleja ELi andmebaasi tulemuste kokkuvõttele lisaks kliinilise uuringu aruande 30 päeva jooksul pärast müügiloa andmise päeva, müügiloa andmise menetluse lõpuleviimist või pärast seda, kui müügiloa taotleja on müügiloa taotluse tagasi võtnud.

Komisjon koostab juhuks, kui sponsor otsustab vabatahtlikult jagada töötlemata andmeid, selliste andmete vormindamist ja jagamist käsitlevad suunised.

5. Kliinilise uuringu ajutise peatamise korral kõikides asjaomastes liikmesriikides põhjustel, mis ei mõjuta kliinilise uuringu riski ja kasu suhet, teatab sponsor sellest ELi portaali kaudu igale asjaomasele liikmesriigile.

Nimetatud teade esitatakse 15 päeva jooksul kliinilise uuringu ajutisest peatamisest kõikides asjaomastes liikmesriikides ja sellele on lisatud sellise tegevuse põhjendus.

6. Kui lõikes 5 osutatud ajutiselt peatatud kliinilise uuringuga jätkatakse, teatab sponsor sellest ELi portaali kaudu igale asjaomasele liikmesriigile.

Nimetatud teade esitatakse 15 päeva jooksul alates ajutiselt peatatud kliinilise uuringu jätkamisest kõikides asjaomastes liikmesriikides.

7. Kui ajutiselt peatatud kliinilist uuringut kahe aasta jooksul ei jätkata, käsitletakse kliinilise uuringu lõppkuupäevana selle tähtaja möödumise kuupäeva või sponsori kliinilise uuringu mittejätkamise otsuse kuupäeva, olenevalt sellest, kumb on varasem. Kliinilise uuringu ennetähtaegse lõpetamise korral on kliinilise uuringu lõppkuupäevaks kliinilise uuringu ennetähtaegse lõpetamise kuupäev.

▼B

Kliinilise uuringu ennetähtaegse lõpetamise korral põhjustel, mis ei mõjuta uuringu riski ja kasu suhet, teatab sponsor ELi portaali kaudu igale asjaomasele liikmesriigile sellise tegevuse põhjustest ja vajaduse korral uuringus osalejatele suunatud järelmeetmetest.

8. Kui kliinilise uuringu plaanis on ette nähtud andmete vaheanalüüsi lõppkuupäev, mis on varasem kui kliinilise uuringu lõppkuupäev, ning vastavad kliinilise uuringu tulemused on kättesaadavad, esitatakse nende tulemuste kokkuvõte ELi andmebaasi jaoks ühe aasta jooksul pärast andmete vaheanalüüsi lõppkuupäeva, ilma et see piiraks lõike 4 kohaldamist.

Artikkel 38

Uuringu ajutine peatamine või ennetähtaegne lõpetamine sponsori poolt seoses uuringus osaleja ohutuse tagamisega

1. Käesoleva määruse kohane kliinilise uuringu ajutine peatamine või ennetähtaegne lõpetamine riski ja kasu suhte muutumise tõttu teatatakse asjaomastele liikmesriikidele ELi portaali kaudu.

Teatamine toimub põhjendamatu viivituseta, kuid mitte hiljem kui 15 päeva pärast ajutise peatamise või ennetähtaegse lõpetamise kuupäeva. See peab hõlmama sellise tegevuse põhjendust ja järelmeetmete täpsustamist.

2. Kliinilise uuringu jätkamist pärast lõike 1 kohast ajutist peatamist käsitletakse olulise muutmisena, mille suhtes tuleb kohaldada III peatükis sätestatud loamenetlust.

Artikkel 39

Tulemuste kokkuvõtte sisu ja tavakasutajatele mõeldud kokkuvõtte ajakohastamine

Kooskõlas artikliga 89 volitatakse komisjoni võtma vastu delegeeritud õigusakte IV ja V lisa muutmiseks, et kohandada need tehnika arenguga või võtta arvesse seda ülemaailmset regulatiivset arengut kliiniliste uuringute valdkonnas, millesse liit või selle liikmesriigid on kaasatud.

VII PEATÜKK

KLIINILISE UURINGU OHUTUSARUANNE

Artikkel 40

Ohutusaruannete elektrooniline andmebaas

1. Artiklites 42 ja 43 osutatud elektroonilist aruannete andmebaasi koostab ja säilitab määruse (EÜ) nr 726/2004 kohaselt loodud Euroopa Ravimiamet („ravimiamet”). Andmebaas on määruse (EÜ) nr 726/2004 artiklis 24 osutatud andmebaasi ja andmetöötlusvõrku („Eudravigilance'i andmebaas”).

▼B

2. Ravimiamet töötab koostöös liikmesriikidega välja standardse veebipõhise struktureeritud vormi, et sponsorid saaksid saata lõikes 1 osutatud andmebaasi teateid võimalikest seniteadmata tõsistest kõrvaltoimetest.

Artikkel 41

Uurija teated sponsorile kõrvalnähtudest ja tõsistest kõrvalnähtudest

1. Uurija talletab ja dokumenteerib kõrvalnähud või laboriuuringute tulemuste kõrvalekalded, mida uuringuplaanis peetakse ohutushinnangu seisukohalt kriitilisteks, ja edastab need sponsorile vastavalt aruandlusnõuetele ja uuringuplaanis kindlaksmääratud aja jooksul.

2. Uurija talletab ja dokumenteerib kõik tõsised kõrvalnähud, kui uuringuplaanis ei ole sätestatud teisiti. Uurija teatab sponsorile tema poolt ravitavate kliinilises uuringutes osalejatega seotud kõigist tõsistest kõrvalnähtudest, kui uuringuplaanis ei ole sätestatud teisiti.

Uurija teatab sponsorile tõsistest kõrvalnähtudest põhjendamatu viivituseta, kuid vähemalt 24 tunni jooksul alates kõrvalnähtudest teadasaamist, välja arvatud juhul, kui uuringuplaanis on sätestatud, et teatavatest tõsistest kõrvalnähtudest ei ole vaja viivitamata teatada. Vajaduse korral esitab uurija sponsorile järelmeetmete aruande, mis võimaldab sponsoril hinnata, kas tõsine kõrvalnäht on mõjutanud kliinilise ravimiuuringu riski ja kasu suhet.

3. Sponsor peab üksikasjalikku arvestust kõigi kõrvalnähtude kohta, millest uurija talle on teatanud.

4. Kui uurija saab teadlikuks tõsisest kõrvalnähust, millel võib olla põhjuslik seos uuritava ravimiga ja mis avaldub pärast kliinilise uuringu lõppemist tema ravitud uuringus osalejal, teatab uurija põhjendamatu viivituseta tõsisest kõrvalnähust sponsorile.

Artikkel 42

Ravimameti teavitamine sponsori poolt võimalikust seniteadmata tõsisest kõrvaltoimest

1. Vähemalt ühes liikmesriigis läbi viidud kliinilise uuringu sponsor edastab artikli 40 lõikes 1 osutatud andmebaasile viivitamata elektrooniliselt kogu asjakohase teabe järgmiste võimalike seniteadmata tõsiste kõrvaltoimete kohta:

a) kõik kõnealuse kliinilise uuringu käigus ilmnenud uuritava ravimi võimalikud seniteadmata tõsised kõrvaltoimed, olenemata sellest, kas võimalik seniteadmata tõsine kõrvaltoime ilmnes liidus või kolmandas riigis asuvas kliinilise uuringu teostamiskohas;

b) kõik sama toimeainega seotud kliinilise uuringu käigus uuritava ravimi võimalikud seniteadmata tõsised kõrvaltoimed, olenemata uuritavast ravimivormist, tugevusest või näidustusest, mis on ilmnenud ainult kolmandas riigis teostatud kliinilises uuringus, kui kõnealust kliinilist uuringut on toetanud:

▼B

i) sama sponsor või

ii) teine sponsor, kes on kas sama emaettevõtja osa, mille osa on kliinilise uuringu läbiviijagi, või kes vormistatud lepingu alusel töötab ravimit välja ühiselt kliinilise uuringu sponsoriga. Käesoleva sätte kohaldamisel ei loeta ühiseks väljatöötamiseks uuritava ravimi või ohutusküsimustega seotud teabe edastamist tulevasele müügiloa omanikule, ja

c) kõik uuritava ravimi võimalikud seniteadmata tõsised kõrvaltoimed, mis ilmnevad kliinilises uuringus osalejal, mille sponsor on tuvastanud või millest on talle teatatud pärast kliiniliste uuringute lõppu.

2. Tähtaja puhul, mille jooksul sponsor peaks teatama võimalikest seniteadmata tõsistest kõrvaltoimetest ravimiametile, võetakse arvesse kõrvaltoime tõsidust, ja see aeg on järgmine:

a) surmavate või eluohtlike võimalike seniteadmata tõsiste kõrvaltoimete puhul esitab sponsor vähemalt miinimumteabe nii kiiresti kui võimalik ning mitte mingil juhul hiljem kui seitse päeva pärast kõrvaltoimest teadasaamist.

b) mitte surmavate või mitte eluohtlike võimalike seniteadmata tõsiste kõrvaltoimete puhul esitab sponsor miinimumteabe hiljemalt viisteist päeva pärast kõrvaltoimest teadasaamist;

c) selliste võimalike seniteadmata tõsiste kõrvaltoimete puhul, mida alguses peeti mittesurmavateks ja mitte eluohtlikeks, kuid mis siiski osutusid surmavateks ja eluohtlikeks, esitab sponsor teabe nii kiiresti kui võimalik ning mitte mingil juhul hiljem kui seitse päeva pärast seda, kui ta sai teada, et kõrvaltoime on surmaga lõppev või eluohtlik.

Juhul kui on vaja tagada õigeaegne teatamine, võib sponsor esitada vastavalt III lisa punktile 2.4 enne täielikku aruannet esialgse mittetäieliku aruande.

3. Kui sponsor ei saa vahendite puudumise tõttu esitada teavet artikli 40 lõikes 1 osutatud andmebaasile ja tal on asjaomase liikmesriigiga kokkulepe, võib ta esitada teabe liikmesriigile, kus võimalik seniteadmata tõsine kõrvaltoime ilmnes. Kõnealune liikmesriik teatab võimalikust seniteadmata tõsisest kõrvaltoimest vastavalt käesoleva artikli lõikele 1.

Artikkel 43

Sponsori aastaaruanne ravimiametile

1. Seoses uuritavate ravimitega (v.a platseebo) esitab sponsor artikli 36 lõikes 1 osutatud andmebaasi kaudu igal aastal ravimiametile aruande iga uuritava ravimi ohutuse kohta, mida kasutatakse tema spondeeritud kliinilises uuringus.

2. Juhul kui kliinilises uuringus kasutatakse rohkem kui ühte uuritavat ravimit, võib sponsor esitada kõigi kliinilises uuringus kasutatavate ravimite ohutuse kohta ühise aruande, kui see on kliinilises uuringuplaanis sätestatud.

▼B

3. Lõikes 1 osutatud aastaaruanne sisaldab ainult koond- ja anonüümseid andmeid.

4. Lõikes 1 osutatud kohustus algab esimese käesoleva määruse kohase loa andmisega kliinilise uuringu alustamiseks. See lõpeb, kui lõpeb viimane sponsori teostatav uuritava ravimi kliiniline uuring.

Artikkel 44

Hindamine liikmesriikide poolt

1. Ravimiamet edastab asjaomastele liikmesriikidele elektrooniliselt teabe, mis on talle esitatud artiklite 42 ja 43 kohastes aruannetes.

2. Liikmesriigid teevad koostööd artiklite 42 ja 43 kohaselt esitatud teabe hindamisel. Komisjon võib rakendusaktidega selliseid koostöö eeskirjadu kehtestada või neid muuta. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 88 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega

3. Vastutav eetikakomitee kaasatakse lõigetes 1 ja 2 osutatud teabe hindamisse, kui see on asjaomase liikmesriigi õigusega ette nähtud.

Artikkel 45

Tehnilised aspektid

Artiklite 41–44 kohase ohutusaruande tehnilised aspektid on sätestatud III lisas. Kui see on vajalik uuringus osalejate ohutuse taseme tõstmiseks, antakse komisjonile volitused võtta kooskõlas artikliga 89 vastu delegeeritud õigusakte III lisa muutmiseks järgmistel eesmärkidel:

a) ravimi ohutust käsitleva teabe täiustamine;

b) tehniliste nõuete kohandamine tehnika arenguga;

c) võttes arvesse kliiniliste uuringute ohutusnõudeid käsitlevate õigusnormide rahvusvahelist arengut, mille on heaks kiitnud organid, kelle tegevuses liit või selle liikmesriigid osalevad.

Artikkel 46

Aruanded täiendavate ravimite kohta

Täiendavate ravimite ohutusaruanne koostatakse vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ 3. peatüki IX jaotisele.

▼B

VIII PEATÜKK

KLIINILISE UURINGU TEOSTAMINE, SPONSORIPOOLNE JÄRELEVALVE, KOOLITUS JA KOGEMUS, LISARAVIMID

Artikkel 47

Vastavus uuringuplaanile ja heale kliinilisele tavale

Kliinilise uuringu sponsor ja uurija tagavad, et kliiniline uuring teostatakse vastavalt uuringuplaanile ja heade kliiniliste tavade põhimõtetele.

Ilma et see piiraks muude liidu õigusaktide sätete või komisjoni suuniste kohaldamist, võtavad sponsor ja uurija uuringuplaani koostamisel ning käesoleva määruse ja uuringuplaani kohaldamisel ka nõuetekohaselt arvesse inimtervishoius kasutatavate ravimite registreerimise tehniliste nõuete ühtlustamise rahvusvahelise konverentsi kehtestatud kvaliteedistandardeid ja suuniseid.

Komisjon teeb teises lõigus osutatud üksikasjalikud rahvusvahelised suunised heade kliiniliste tavade kohta üldsusele kättesaadavaks.

Artikkel 48

Järelevalve

Selleks et tagada uuringus osaleja õiguste, ohutuse ja heaolu kaitse, esitatud andmete usaldusväärsus ja stabiilsus, samuti kliinilise uuringu läbiviimine vastavalt käesoleva määruse nõuetele, jälgib sponsor nõuetekohaselt kliinilise uuringu teostamist. Järelevalve ulatuse ja sisu kindlaksmääramisel võtab sponsor aluseks hinnangu, mis arvestab kõiki kliinilist uuringut iseloomustavaid näitajaid, sealhulgas järgmisi:

a) kas kliiniline uuring on vähesekkuv kliiniline uuring;

b) kliinilise uuringu eesmärk ja metoodika, ning

c) sekkumise tavapärasest kliinilistest praktikast kõrvalekaldumise ulatus.

Artikkel 49

Kliinilise uuringu teostamisega seotud isikute sobivus

Uurija on siseriiklikele õigusnormidele vastav arst või isik, kellel on uuringute teostamiseks asjakohase liikmesriigi nõuetele vastav eriala oma teadustöö ja patsientide ravimiskogemuse tõttu.

Muudel isikutel, kes on seotud kliinilise uuringu teostamisega, on oma ülesannete täitmisele vastav haridus, koolitus ja kogemus.

▼B

Artikkel 50

Kliinilise uuringu teostamiskoha sobivus

Kliinilise uuringu teostamise kohad peavad olema kooskõlas käesoleva määruse nõuetega sobivad kliinilise uuringu teostamiseks.

Artikkel 51

Uuritavate ravimite jälgitavus, säilitamine, tagastamine ja hävitamine

1. Uuritavad ravimid peavad olema jälgitavad. Nende säilitamine, tagastamine ja/või hävitamine on asjakohane ning nende kasutamine proportsionaalne, et tagada uuringus osaleja ohutus ning kliinilise uuringu käigus kogutud andmete usaldusväärsus ja stabiilsus, eelkõige võttes arvesse seda, kas uuritaval ravimil on müügiluba, ja seda, kas kliiniline uuring on vähesekkuv kliiniline uuring.

Esimest lõiku kohaldatakse ka müügiloata täiendavate ravimite suhtes.

2. Asjakohane teave, mis on seotud ravimite lõikes 1 osutatud jälgitavuse, säilitamise, tagastamise ja hävitamisega, esitatakse taotlustoimikus.

Artikkel 52

Teatamine tõsistest rikkumistest

1. Sponsor teatab asjaomastele liikmesriikidele käesoleva määruse või rikkumise ajal kohaldatava uuringuplaani versiooni tõsisest rikkumisest ELi portaali kaudu põhjendamatu viivituseta, kuid hiljemalt seitsme päeva jooksul pärast rikkumisest teadasaamist.

2. Tõsine rikkumine on käesoleva artikli tähenduses rikkumine, mis võib mõjutada olulisel määral uuringus osalejate ohutust ja õigusi või kliinilise uuringu käigus kogutud andmete usaldusväärsust ja stabiilsust.

Artikkel 53

Muud uuringus osaleja ohutusega seotud aruandekohustused

1. Sponsor teatab asjaomastele liikmesriikidele ELi portaali kaudu kõigist ettearvamatutest asjaoludest, mis mõjutavad kliinilise uuringu riski ja kasu suhet, kuid ei ole artiklis 42 osutatud võimalikud seniteadmata tõsised kõrvaltoimed. Teatamine toimub põhjendamatu viivituseta, kuid mitte hiljem kui 15 päeva pärast seda, kui sponsor sai olukorrast teadlikuks.

2. Sponsor esitab asjaomastele liikmesriikidele ELi portaali kaudu kõik kolmandate riikide ametiasutuste koostatud inspekteerimisaruanded, mis on seotud kliinilise uuringuga. Asjaomase liikmesriigi taotlusel esitab sponsor aruande või selle kokkuvõtte tõlke taotluses osutatud liidu ametlikus keeles.

▼B

Artikkel 54

Kiireloomulised ohutusmeetmed

1. Kui on tõenäoline, et ettearvamatu kõrvalnäht võib oluliselt mõjutada riski ja kasu suhet, võtavad sponsor ja uurija kiireloomulised ohutusmeetmed uuringus osalejate kaitsmiseks.

2. Sponsor teavitab asjaomaseid liikmesriike ELi portaali kaudu kõrvalnähust ja võetud meetmetest.

Teavitamine toimub põhjendamatu viivituseta, kuid mitte hiljem kui seitse päeva pärast meetmete võtmise kuupäeva.

3. Käesolev artikkel ei piira III ja VII peatüki kohaldamist.

Artikkel 55

Uurijateatmik

1. Sponsor koostab uurija jaoks uurijateatmiku.

2. Uurijateatmikku ajakohastatakse, kui muutuvad kättesaadavaks uued ja asjakohased ohutusalased andmed, ja sponsor vaatab selle läbi vähemalt kord aastas.

Artikkel 56

Teabe salvestamine, töötlemine, käitlemine ja säilitamine

1. Vajaduse korral talletab, töötleb, käitleb ja säilitab sponsor või uurija kogu kliinilise uuringuga seotud teabe nii, et selle kohta saab täpselt aru anda, seda saab tõlgendada ja kontrollida, kuid uuringus osalejaid käsitlevate andmete konfidentsiaalsus on kaitstud vastavalt isikuandmete töötlemise valdkonnas kohaldatavatele õigusele.

2. Rakendatakse asjakohaseid tehnilisi ja korralduslikke meetmeid, et kaitsta käideldavat teavet ja isikuandmeid volitamata või ebaseadusliku juurdepääsu, avalikustamise, levitamise, muutmise, hävitamise või juhusliku kaotsimineku eest, eelkõige juhul, kui töötlemine hõlmab andmete edastamist võrgu kaudu.

Artikkel 57

Kliinilise uuringu peatoimik

Sponsor ja uurija täidavad kliinilise uuringu peatoimikut. Kliinilise uuringu peatoimik sisaldab alati kliinilise uuringuga seotud põhidokumente, mis võimaldavad kontrollida kliinilise uuringu teostamist ja saadud andmete kvaliteeti, võttes arvesse kõiki kliinilist uuringut iseloomustavaid näitajaid ja eelkõige seda, kas kliiniline uuring on vähesekkuv kliiniline uuring. Toimik peab olema hõlpsasti kättesaadav ja liikmesriikide taotluse korral otseselt nende käsutuses.

Sponsori ja uurija peetava kliinilise uuringu peatoimiku sisu võib olla erinev, kui see on põhjendatud erinevustega uurija ja sponsori kohustustes.

▼B

Artikkel 58

Kliinilise uuringu peatoimiku säilitamine

Välja arvatud juhul, kui muu liidu õigusega nähakse ette pikem arhiveerimisperiood, säilitavad sponsor ja uurija kliinilise uuringu peatoimikut vähemalt 25 aastat pärast kliinilise uuringu lõppu. Uuringus osalejate tervisekaarte säilitatakse vastavalt siseriiklikule õigusele.

Kliinilise uuringu peatoimikut säilitatakse viisil, mis tagab, et see on taotluse korral pädevatele asutustele hõlpsasti kättesaadav ja juurdepääsetav.

Kliinilise uuringu peatoimiku sisu omandiõiguse üleminek dokumenteeritakse. Uus omanik võtab käesolevas artiklis sätestatud kohustuste täitmise üle.

Sponsor määrab organisatsioonisiseselt arhiivide eest vastutavad isikud. Juurdepääs arhiivile on ainult kõnealustel isikutel.

Kliinilise uuringu peatoimikut säilitatakse andmekandjal, mis tagab sisu täielikkuse ja loetavuse kogu esimeses lõigus osutatud tähtaja jooksul.

Kliinilise uuringu peatoimikus tehtud muudatused peavad olema jälgitavad.

Artikkel 59

Täiendavad ravimid

1. Kliinilistes uuringutes tohib kasutada ainult müügiloaga täiendavaid ravimeid.

2. Lõiget 1 ei kohaldata, kui liidus puudub müügiloaga täiendav ravim või kui sponsorilt ei saa põhjendatult eeldada, et ta kasutataks müügiloaga täiendavat ravimit. Sellekohased põhjendused esitatakse uuringuplaanis.

3. Liikmesriigid tagavad, et nende territooriumile ei saa siseneda kliinilises uuringus kasutamise eesmärgil ravimid, millel puudub müügiluba kooskõlas lõikega 2.

IX PEATÜKK

UURITAVATE JA TÄIENDAVATE RAVIMITE TOOTMINE JA IMPORT

Artikkel 60

Peatüki kohaldamisala

Käesolevat peatükki kohaldatakse uuritavate ravimite ja lisaravimite tootmise ja impordi suhtes.

Artikkel 61

Tootmis- ja impordiluba

1. Uuritavate ravimite tootmiseks liidus ja liitu importimiseks on vaja luba.

▼M1

Uuritavate ravimite importimisel Ühendkuningriigi muudest osadest Põhja-Iirimaale ning kuni 31. detsembrini 2024 Küprosele, Iirimaale ja Maltale ei kehti siiski sellise loa omamise nõue, kui on täidetud kõik järgmised tingimused:

▼M1

a) uuritavad ravimid on saanud partii vabasse ringlusse lubamise sertifikaadi kas liidus või Ühendkuningriigi nendes osades, mis ei ole Põhja-Iirimaa, et kontrollida vastavust artikli 63 lõikes 1 sätestatud nõuetele;

b) uuritavad ravimid tehakse kättesaadavaks üksnes uuringus osalejatele liikmesriigis, kuhu uuritavad ravimid imporditakse, või kui need imporditakse Põhja-Iirimaale, tehakse need kättesaadavaks üksnes uuringus osalejatele Põhja-Iirimaal.

▼B

2. Lõikes 1 osutatud loa saamiseks peab taotleja vastama järgmistele nõuetele:

a) tema käsutuses on tootmiseks või importimiseks sobivad ja piisavad ruumid, tehnilised seadmed ja kontrollivahendid, mis vastavad käesolevas määruses sätestatud tingimustele;

b) ta saab alaliselt ja pidevalt kasutada vähemalt ühe pädeva isiku teenuseid, kes vastab direktiivi 2001/83/EÜ artikli 49 lõigetes 2 ja 3 sätestatud kvalifikatsioonitingimustele („nõuetekohase ettevalmistusega isik”).

3. Taotleja täpsustab loataotluses toodetava või imporditava uuritava ravimi tüübid ja ravimvormid, tootmis- või imporditoimingud, vajaduse korral tootmisprotsessi, uuritavate ravimite eeldatava tootmiskoha või selle koha liidus, kuhu neid imporditakse, ja üksikasjaliku teabe pädevate isikute kohta.

4. Lõikes 1 osutatud loa suhtes kohaldatakse direktiivi 2001/83/EÜ artikleid 42 kuni 45 ja artikli 46 punkti e *mutatis mutandis*.

5. Lõiget 1 ei kohaldata järgmiste toimingute suhtes:

a) ümbermärgistamine või ümberpakendamine, kui seda teevad apteekrid või asjaomastes liikmesriikides selleks juriidilist õigust omavad isikud haiglates, tervishoiukeskustes või kliinikutes ning kui uuritavad ravimid on mõeldud kasutamiseks ainult haiglates, tervishoiukeskustes või kliinikutes, mis osalevad samas liikmesriigis läbi viidavas samas kliinilises uuringus;

b) uuritava diagnostilise ravimi katsetamisel kasutatavate radiofarmatseutiliste preparaatide valmistamine, kui seda viivad läbi apteekrid või liikmesriikides selle toimingu läbiviimiseks juriidilist õigust omavad isikud haiglates, tervishoiukeskustes või kliinikutes ning kui uuritavad ravimid on mõeldud kasutamiseks ainult haiglates, tervishoiukeskustes või kliinikutes, mis osalevad samas liikmesriigis läbi viidavas samas kliinilises uuringus;

c) direktiivi 2001/83/EÜ artikli 3 lõigetes 1 ja 2 osutatud uuritavate ravimitena kasutatavate ravimite valmistamine, kui neid valmistavad asjaomases liikmesriigis nende valmistamiseks juriidilist õigust omavad isikud haiglates, tervishoiukeskustes või kliinikutes ning kui uuritavad ravimid on mõeldud kasutamiseks ainult haiglates, tervishoiukeskustes või kliinikutes, mis osalevad samas liikmesriigis läbi viidavas samas kliinilises uuringus.

6. Liikmesriigid kehtestavad lõikes 5 sätestatud toimingute suhtes asjakohased ja proportsionaalsed nõuded, millega tagatakse uuringus osaleja ohutus ning kliinilise uuringu käigus saadud andmete usaldusväärsus ja stabiilsus. Toiminguid inspekteeritakse korrapäraselt.

▼B

Artikkel 62

Pädeva isiku kohustused

1. Pädev isik veendub, et iga uuritava ravimi liidus valmistatud või liitu imporditud partii vastab artiklis 63 sätestatud nõuetele ja kinnitab, et kõnealused nõuded on täidetud.

2. Asjaomase liikmesriigi taotluse korral teeb sponsor lõikes 1 osutatud kinnituse kättesaadavaks.

Artikkel 63

Tootmine ja import

1. Uuritavate ravimite tootmisel kohaldatakse tootmistava, mis kindlustab nimetatud ravimite kvaliteedi, et tagada uuringus osaleja ohutus ning kliinilise uuringu käigus saadud andmete usaldusväärsus ja stabiilsus („hea tootmistava”). Komisjonile antakse õigus võtta kooskõlas artikliga 89 vastu delegeeritud õigusakte hea tootmistava põhimõtete ja suuniste ning inspekteerimise üksikasjaliku korra täpsustamiseks, et tagada uuritavate ravimite kvaliteet, võttes arvesse uuringus osaleja ohutust, andmete usaldusväärsust ja tõepärasust, tehnika arengut ja ülemaailmset regulatiivset arengut, mis puudutab liitu või liikmesriike.

Lisaks võtab komisjon vastu ja avaldab nende hea tootmistava põhimõtetega kooskõlastatud üksikasjalikud suunised ja vaatab need vajadusel läbi, et võtta arvesse teaduse ja tehnika arengut.

2. Lõiget 1 ei kohaldata artikli 61 lõikes 5 osutatud toimingute suhtes.

3. Liitu imporditavate uuritavate ravimite tootmisel kohaldatavad kvaliteedistandardid on vähemalt samaväärsed standarditega, mis on kehtestatud vastavalt lõikele 1.

4. Liikmesriigid tagavad inspekteerimisega käesoleva artikli sätete täitmise.

Artikkel 64

Müügiloaga uuritava ravimi muutmine

Artikleid 61, 62 ja 63 kohaldatakse müügiloaga uuritavate ravimite suhtes ainult võimalike muutuste osas, mis ei ole müügiloaga hõlmatud.

Artikkel 65

Täiendavate ravimite tootmine

Kui täiendaval ravimil puudub müügiluba või kui müügiloaga täiendavat ravimit muudetakse, kuid müügiluba ei hõlma kõnealust muudatust, toodetakse ravimit kooskõlas artikli 63 lõikes 1 osutatud hea tootmistavaga või vähemalt sellega samaväärse normiga, et tagada vajalik kvaliteet.

▼B

X PEATÜKK

MÄRGISTAMINE

Artikkel 66

Müügiloata uuritavad ja täiendavad ravimid

1. Müügiloata uuritavate ja täiendavate ravimite puhul märgitakse välis- ja sisepakendile järgmine teave:

a) kliinilise uuringuga seotud kontaktisikute või kliinilisse uuringusse kaasatud isikute tunnusandmed;

b) kliinilise uuringu tunnusandmed;

c) ravimi tunnusandmed;

d) teave ravimi kasutamise kohta.

2. Välis- ja sisepakendile märgitud teave tagab uuringus osaleja ohutuse ning kliinilise uuringu käigus kogutud andmete usaldusväärsuse ja stabiilsuse, võttes arvesse kliinilise uuringu korraldust ja seda, kas toode on uuritav või täiendav ravim ning kas nendel toodetel on mingeid eriomadusi.

Välis- ja sisepakendile märgitud teave peab olema selgelt loetav.

Välis- ja sisepakendile märgitava teabe loetelu on esitatud VI lisas.

Artikkel 67

Müügiloaga uuritavad ja täiendavad ravimid,

1. Müügiloaga uuritavad ja täiendavad ravimid märgistatakse

a) vastavalt artikli 66 lõikele 1 või

b) vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ V jaotisele.

2. Olenemata lõike 1 punktist b, kui kliinilise uuringu plaanis sätestatud konkreetsed asjaolud seda nõuavad, et tagada uuringus osaleja ohutus ning kliinilise uuringu käigus kogutud andmete usaldusväärsus ja stabiilsus, märgitakse müügiloaga uuritavate ravimite välis- ja sisepakendile täiendavad tunnusandmed kliinilise uuringu ja kontaktisiku kohta. Välis- ja sisepakendile märgitavate täiendavate tunnusandmete loetelu on esitatud VI lisa jaotises C.

Artikkel 68

Meditsiinilisel diagnoosimisel uuritava ravimina või täiendava ravimina kasutatavad radiofarmatseutilised preparaadid

Artikleid 66 ja 67 ei kohaldata uuritava diagnostilise ravimina või diagnostilise täiendava ravimina kasutatavate radiofarmatseutiliste preparaatide suhtes.

▼B

Esimeses lõigus osutatud tooted märgistatakse nõuetekohaselt, et tagada uuringus osaleja ohutus ning kliinilise uuringu käigus kogutud andmete usaldusväärsus ja tõepärasus.

Artikkel 69

Keel

Märgistusel oleva teabe keele määrab kindlaks asjaomane liikmesriik. Ravimi märgistus võib olla mitmes keeles.

Artikkel 70

Delegeeritud õigusakt

Komisjonile antakse õigus võtta kooskõlas artikliga 89 vastu delegeeritud õigusakte VI lisa muutmiseks, et tagada uuringus osalejate ohutus ning kliinilise uuringu käigus saadud andmete usaldusväärsus ja tõepärasus või võtta arvesse tehnika arengut.

XI PEATÜKK

SPONSOR JA UURIJA

Artikkel 71

Sponsor

Kliinilisel uuringul võib olla üks või mitu sponsorit.

Sponsor võib kirjaliku lepinguga delegeerida mõne või kõik oma ülesanded eraisikule, ettevõttele, asutusele või organisatsioonile. Selline delegeerimine ei piira sponsori vastutust, eelkõige seoses uuringus osalejate ohutusega ning kliinilise uuringu käigus saadud andmete usaldusväärsuse ja tõepärasusega.

Uurija ja sponsor võivad olla üks ja sama isik.

Artikkel 72

Kaassponsorlus

1. Kui kliinilisel uuringul on rohkem kui üks sponsor, kannavad nad kõik sponsorile käesoleva määrusega pandud kohustusi, välja arvatud juhul, kui sponsorid otsustavad teisiti ja sätestavad kirjalikus lepingus iga sponsori kohustused, ilma et see piiraks artikli 74 kohaldamist. Kui lepingus ei ole täpsustatud, kes sponsoritest teatava kohustuse eest vastutab, vastutavad kõik sponsorid.

2. Erandina lõikest 1 vastutavad sponsorid ühiselt selle eest, et nimetatakse:

a) sponsori, kelle ülesandeks on tagada loamenetluse käigus vastavus sponsori kohustustega, mis on sätestatud I ja II peatükis;

▼B

b) sponsor, kelle ülesandeks on olla kontaktpunkt, kellele saadetakse kõik uuringutes osalejate, uurijate või asjaomase liikmesriigi kliinilisi uuringuid käsitlevad küsimused ja kes nendele vastab;

c) sponsor, kelle ülesandeks on rakendada artikli 77 kohaselt võetud meetmeid.

Artikkel 73

Vastutav uurija

Vastutav uurija peab tagama kliinilise uuringu kohas toimuva kliinilise uuringu vastavuse käesoleva määruse nõuetele.

Vastutav uurija jagab ülesanded uurijate meeskonnale laiali nii, et need ei ohusta uuringus osalejate ohutust ning kliinilise uuringu kohas toimunud kliinilise uuringu käigus saadud andmete stabiilsust ja usaldusväärsust.

Artikkel 74

Sponsori seaduslik esindaja liidus

1. Kui kliinilise uuringu sponsor ei asu liidus, tagab ta, et liidus asub füüsiline või juriidiline isik, kes on tema seaduslik esindaja. Seaduslik esindaja vastutab sponsori käesolevast määrusest tulenevate kohustuste täitmise tagamise eest ja talle edastatakse kogu sponsorile suunatud teabevahetus, mis toimub käesoleva määruse kohaselt. Seaduslikule esindajale edastatud teavet käsitletakse sponsorile edastatud teabena.

2. Liikmesriigid võivad otsustada mitte kohaldada lõiget 1 kliiniliste uuringute suhtes, mis toimuvad ainult nende territooriumil või nende territooriumil ja kolmandate riikide territooriumil, kui nad tagavad, et sponsor määrab nende territooriumil vähemalt ühe kliinilise uuringuga seotud kontaktisiku, kellele edastatakse kogu käesolevas määruses sätestatud sponsorile suunatud teabevahetus.

3. Kui kliinilisi uuringuid viiakse läbi rohkem kui ühes liikmesriigis, võivad kõik need liikmesriigid otsustada mitte kohaldada lõiget 1, kui nad tagavad, et sponsor määrab nende territooriumil vähemalt ühe kliinilise uuringuga seotud kontaktisiku, kellele edastatakse kogu käesolevas määruses sätestatud sponsorile suunatud teabevahetus.

Artikkel 75

Vastutus

Käesolev peatükk ei mõjuta sponsori, uurija või sellise isiku, kellele sponsor on delegeerinud oma ülesanded, tsiviil- või kriminaalvastutust.

▼B

XII PEATÜKK

KAHJU HÜVITAMINE

Artikkel 76

Kahju hüvitamine

1. Liikmesriigid tagavad, et nende territooriumil toimunud kliinilises uuringus osalejale uuringus osalemise tõttu tekkinud kahju hüvitamiseks on kehtestatud süsteem kindlustuse, tagatise või sarnase korraldusega, mis on samaväärne oma otstarbe poolest ning vastab riski olemusele ja ulatusele.

2. Sponsor ja uurija kasutavad lõikes 1 osutatud süsteemi sellele liikmesriigile sobivas vormis, kus kliinilist uuringut teostatakse.

3. Liikmesriigid ei nõua sponsorilt lõikes 1 osutatud süsteemi täiendavat kasutamist vähesekkuvate kliiniliste uuringute puhul, kui uuringus osaleja võimalik kahjustamine, mis tuleneb uuritava ravimi kasutamisest vastavalt selle konkreetse kliinilise uuringu uuringuplaanile selle liikmesriigi territooriumil, on kaetud juba kehtestatud hüvitussüsteemiga.

XIII PEATÜKK

LIIKMESRIIKIDE TEOSTATAV JÄRELEVALVE NING LIIDU TEOSTATAV INSPEKTEERIMINE JA KONTROLL

Artikkel 77

Liikmesriikide parandusmeetmed

1. Kui asjaomasel liikmesriigil on põhjendatud alus arvata, et käesolevas määruses sätestatud nõudeid enam ei täideta, võib ta võtta oma territooriumil järgmisi meetmeid:

a) kliinilise uuringu teostamisloa tühistada;

b) kliinilise uuringu peatamine;

c) sponsorilt kliinilise uuringu mis tahes aspektide muutmise nõudmine.

2. Enne seda, kui asjaomane liikmesriik võtab lõikes 1 osutatud meetme, küsib ta, välja arvatud viivitamatult võetavate meetmete korral, sponsori ja/või uurija arvamust. Nimetatud arvamus esitatakse seitsme päeva jooksul.

3. Peale meetme võtmist teavitab asjaomane liikmesriik sellest viivitamata ELi portaali kaudu kõigi asjaomaseid liikmesriike.

4. Kõik asjaomased liikmesriigid võivad enne lõikes 1 osutatud meetmete võtmist konsulteerida teiste asjaomaste liikmesriikidega.

▼B

Artikkel 78

Liikmesriikide inspekteerimised

1. Liikmesriigid nimetavad inspektorid, kes kontrollivad käesolevast määrusest kinnipidamist. Liikmesriigid tagavad inspektorite piisava ettevalmistuse ja koolituse.

2. Inspekteerimiste eest vastutab liikmesriik, kus inspektsioon toimub.

3. Kui asjaomasel liikmesriigil on kavas inspekteerida oma territooriumil või kolmandas riigis ühe või mitme kliinilise uuringu teostamist, mis hõlmavad rohkem kui ühte asjaomast liikmesriiki, teatab ta oma kavatsusest ELi portaali kaudu teistele asjaomastele liikmesriikidele, komisjonile ja ravimiametile ning edastab neile pärast inspektsiooni oma järeldused.

4. Mitteärilisel eesmärgil tegutsevad sponsorid võidakse vabastada inspekteerimistasudest, kui neid kohaldatakse.

5. Et kasutada tulemuslikult eraldatud vahendeid ja vältida dubleerimist, kooskõlastab ravimiamet asjaomaste liikmesriikide vahelist koostööd, mis on seotud liikmesriikides tehtavate inspektsioonidega, kolmandates riikides tehtavate inspektsioonidega ja määruse (EÜ) nr 726/2004 kohaselt esitatud müügiloataotlustega seotud inspektsioonidega.

6. Liikmesriik, kelle vastutusel inspekteerimine läbi viidi, koostab pärast inspektsiooni inspekteerimisakti. Liikmesriik teeb inspekteerimisakti kättesaadavaks asjaomase kliinilise uuringuga seotud inspekteeritud üksusele ja sponsorile ja esitab selle ELi portaali kaudu.

7. Komisjon täpsustab rakendusaktidega inspekteerimise üksikasjaliku korra, mis hõlmab inspektorite kvalifikatsiooni ja koolitust. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 88 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.

Artikkel 79

Liidu teostatavad kontrollid

1. Komisjon võib teostada kontrolle, et veenduda:

a) kas liikmesriigid jälgivad nõuetekohaselt vastavust käesolevale määrusele;

b) kas kolmandates riikides teostatud kliiniliste uuringute suhtes kohaldatav õigussüsteem tagab vastavuse direktiivi 2001/83/EÜ I lisa sissejuhatuse ja üldpõhimõtete punktile 8;

c) kas kolmandates riikides teostatud kliiniliste uuringute suhtes kohaldatav õigussüsteem tagab vastavuse käesoleva määruse artikli 25 lõikele 5.

2. Lõike 1 punktis a osutatud liidu kontrollid viiakse läbi koostöös asjaomase liikmesriigiga.

Komisjon koostab koostöös liikmesriigiga lõike 1 punktides b ja c osutatud liidu kontrollide jaoks programmi.

▼B

Komisjon annab aru iga läbi viidud liidu kontrolli tulemuste kohta. Komisjoni aruanded sisaldavad vajaduse korral soovitusi. Komisjon edastab need aruanded ELi portaali kaudu.

XIV PEATÜKK

IT-TARISTU

Artikkel 80

ELi portaal

Ravimiamet loob ja haldab kootöös liikmesriikide ja komisjoniga liidu tasandil portaali, mis on käesoleva määruse kohaselt ainus kliiniliste uuringutega seotud teabe- ja andmesisestusportaal. ELi portaal peab olema kõrge tehnilise tasemega ja kasutajasõbralik, et vältida asjatut tööd.

ELi portaali kaudu esitatud andmeid ja teavet säilitatakse ELi andmebaasis.

Artikkel 81

ELi andmebaas

1. Komisjon loob ja haldab kootöös liikmesriikide ja komisjoniga liidu tasandil ELi andmebaasi. Ravimiamet on ELi andmebaasi vastutav töötleja ja vastutab selle eest, et ei oleks asjatut dubleerimist ELi andmebaasi ning andmebaaside EudraCT ja Eudravigilance vahel.

ELi andmebaas sisaldab käesoleva määruse kohaselt esitatud andmeid ja teavet.

ELi andmebaasis antakse igale kliinilisele uuringule ainulaadne ELi uuringunumber. Sponsor viitab iga järgneva selle kliinilise uuringuga seotud andmete esitamise korral sellele ELi uuringunumbrile.

2. ELi andmebaas võimaldab asjaomaste liikmesriikide pädevatel asutustel teha koostööd sellises ulatuses, mis on vajalik käesoleva määruse kohaldamiseks, ning otsida teavet konkreetsete kliiniliste uuringute kohta. Samuti lihtsustab see sponsorite ja asjaomaste liikmesriikide vahelist teabevahetust ning võimaldab sponsoritel viidata varasematele taotlustele kliiniliste uuringute lubamiseks või oluliseks muutmiseks. Samuti võimaldab see liidu kodanikel pääseda juurde kliinilisele teabele ravimite kohta. Sel eesmärgil ELi andmebaasis hoitavad andmed peavad olema kergesti leitavas formaadis, kõik seotud andmed peavad olema koondatud ELi uuringunumbri alusel ühte rühma ning ELi andmebaasis ja muudes ravimiameti hallatavates andmebaasides seotud andmed peavad olema omavahel ühendatud hüperlinkidega.

3. ELi andmebaas toetab Eudravigilance andmebaasi ravimite kataloogis sellise teabe säilitamist ja kataloogile esitamist, mis käsitleb ravimeid, mille ei ole liidus müügiluba ja toimeained, millel puudub liidus müügiluba ravimi osana, ning mis on selle kataloogi säilitamiseks vajalik. Seetõttu ja selleks, et võimaldada sponsoril teha ristviiteid varasematele taotlustele tuleb iga ravimi jaoks, millel puudub liidus müügiluba, väljastada ELi raviminumber ning iga uue toimeaine jaoks, mis ei

▼B

ole varem liidus ravimi osana müügiluba saanud, tuleb väljastada ELi toimeainete kood. Seda tuleb teha enne selle ravimi või toimeainega tehtava esimese kliinilise uuringu jaoks käesoleva määruse kohaselt esitatava taotluse esitamist või selle esitamise ajal. Neid numbreid tuleb kõikides järgnevates kliiniliste uuringute taotlustes ja olulistes muudatustes mainida.

Ravimite ja toimeainete kohta vastavalt esimesele lõigule esitatud andmed peavad vastama ravimite ja toimeainete identifitseerimise liidu ja rahvusvahelistele standarditele. Juhul kui kliinilises uuringus kasutatakse uuritavat ravimit, millel on juba liidus müügiluba, ja/või toimeainet, mis on osa ravimist, millel on liidus müügiluba, viidatakse kliinilise uuringu taotluses asjakohasele toote ja toimeaine numbrile.

4. ELi andmebaas on üldsusele kättesaadav, välja arvatud seal sisalduvad andmed, mille täielik või osaline konfidentsiaalsus on õigustatud järgmistel põhjustel:

a) määruse (EÜ) nr 45/2001 kohase isikuandmete kaitse tagamine;

b) konfidentsiaalsete kaubanduslike andmete kaitse tagamine, võttes eelkõige arvesse ravimi müügiloa staatust, kui välja arvatud juhul, kui avaldamine teenib ülekaalukaid üldisi huve;

c) liikmesriikide vahel toimuva konfidentsiaalse teabevahetuse kaitsmine seoses hindamisaruande koostamisega;

d) liikmesriikide poolt tõhusa järelevalve tagamine kliinilise uuringu teostamise üle.

5. Ilma et see piiraks lõike 4 kohaldamist, ei avalikustata taotlustoimiku andmeid enne, kui otsus kliinilise uuringu kohta on tehtud, välja arvatud juhul, kui avaldamine teenib ülekaalukaid üldisi huve.

6. ELi andmebaas sisaldab isikuandmeid ainult juhul, kui see on vajalik lõike 2 kohaldamisel.

7. Uuringus osaleja isikuandmeid ei tehta avalikkusele kättesaadavaks.

8. ELi andmebaasi kasutajaliides on kasutatav kõigis liidu ametlikes keeltes.

9. Sponsor ajakohastab pidevalt ELi andmebaasis olevat teavet kliiniliste uuringute kõigi muudatuste kohta, mis ei ole olulised muudatused, kuid on vajalikud kliinilise uuringute üle järelevalve teostamiseks asjaomaste liikmesriikide poolt.

10. Ravimiamet, komisjon ja liikmesriigid tagavad, et andmesubjekt võib tõhusalt kasutada oma õigust saada teavet, tutvuda andmetega, teha neisse parandusi ja esitada vastuväiteid kooskõlas määrusega (EÜ) nr 45/2001 ning riiklike andmekaitsealaste õigusaktidega, millega rakendatakse direktiivi 95/46/EÜ. Nad tagavad, et andmesubjekt võib tõhusalt

▼B

kasutada oma õigust pääseda juurde endaga seotud andmetele ning parandada või kustutada ebaõigeid või ebatäpseid andmeid. Vastavalt oma pädevusele tagavad ravimiamet, komisjon ja liikmesriigid, et vigased ja ebaseaduslikult töödeldud isikuandmed kustutatakse kooskõlas kohaldatava õigusega. Parandused ja kustutamised tehakse nii kiiresti kui võimalik, kuid mitte hiljem kui 60 päeva jooksul pärast taotluse esitamist andmesubjekti poolt.

Artikkel 82

ELi portaali ja ELi andmebaasi toimivus

1. Ravimiamet koostab koostöös liikmesriikide ja komisjoniga ELi portaali ja ELi andmebaasi toimimiskirjelduse koos nende rakendamise ajakavaga.

2. Ravimiameti haldusnõukogu teavitab sõltumatu auditiaruande alusel komisjoni, kui ta on kindlaks teinud, et ELi portaal ja ELi andmebaas on saavutanud täieliku toimivuse ning süsteemid vastavad lõike 1 kohaselt koostatud toimimiskirjeldusele.

3. Komisjon avaldab juhul, kui ta on veendunud, et lõikes 2 osutatud tingimused on täidetud, *Euroopa Liidu Teatajas* selle kohta teate.

XV PEATÜKK

LIIKMESRIIKIDE KOOSTÖÖ

Artikkel 83

Riiklikud kontaktpunktid

1. Iga liikmesriik määrab ühe riikliku kontaktpunkti, et hõlbustada II ja III peatükis sätestatud menetluste toimimist.

2. Iga liikmesriik teatab komisjonile lõikes 1 osutatud kontaktpunkti andmed. Komisjon avaldab riiklike kontaktpunktide loetelu.

Artikkel 84

Ravimiameti ja komisjoni toetus

Ravimiamet toetab käesoleva määruse II ja III peatükis sätestatud loamenetluse raames tehtavat liikmesriikidevahelist koostööd, pidades ja ajakohastades ELi portaali ja ELi andmebaasi kooskõlas käesoleva määruse rakendamisest saadud kogemusega.

Komisjon toetab liikmesriikide vahel tehtavat koostööd, millele on osutatud artikli 44 lõikes 2.

Artikkel 85

Kliiniliste uuringute koordineerimis- ja nõuanderühm

1. Käesolevaga luuakse kliiniliste uuringute koordineerimis- ja nõuanderühm (edaspidi „nõuanderühm”), mis koosneb artiklis 83 osutatud riiklikest kontaktpunktidest.

▼B

2. Nõuanderühmal on järgmised ülesanded:

a) toetada teabevahetust liikmesriikide ja komisjoni vahel käesoleva määruse rakendamisel omandatud kogemuste kohta;

b) aidata komisjoni artikli 84 teises lõigus osutatud toetuse tagamisel;

c) koostada soovitused aruandva liikmesriigi valimise kriteeriumite kohta.

3. Nõuanderühma juhib komisjoni esindaja.

4. Nõuanderühm tuleb komisjoni või liikmesriigi taotlusel kokku korrapäraselt ja alati, kui olukord nõuab. Koosoleku päevakorda võetakse punktid komisjoni või liikmesriigi taotluse alusel.

5. Sekretariaaditeenuseid osutab komisjon.

6. Nõuanderühm koostab oma töökorra. Töökord tehakse avalikkusele kättesaadavaks.

XVI PEATÜKK

TASUD

Artikkel 86

Üldpõhimõte

Käesolev määrus ei piira liikmesriikide võimalust nõuda käesolevas määruses sätestatud tegevuste eest tasu, tingimusel, et tasu määramine on läbipaistev ja toimub kulude katmise põhimõttel. Liikmesriigid võivad mittekasumliku eesmärgiga kliinilistele uuringutele kehtestada vähendatud tasu.

Artikkel 87

Üks makse ühe tegevuse eest liikmesriigi kohta

Liikmesriik ei nõua II ja III peatükis osutatud hindamise eest maksmist eraldi mitmele hindamises osalevale asutusele.

XVII PEATÜKK

RAKENDUSAKTID JA DELEGEERITUD ÕIGUSAKTID

Artikkel 88

Komiteemenetlus

1. Komisjoni abistab inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee, mis on loodud direktiivi 2001/83/EÜ alusel. Nimetatud komitee on komitee määruse (EL) nr 182/2011 tähenduses.

2. Käesolevale lõikele viitamisel kohaldatakse määruse (EL) nr 182/2011 artiklit 5.

Kui komitee arvamust ei esita, ei võta komisjon rakendusakti eelnõu vastu ja kohaldatakse määruse (EL) nr 182/2011 artikli 5 lõike 4 kolmandat lõiku.

▼B

Artikkel 89

Delegeeritud volituste rakendamine

1. Komisjonile antakse õigus võtta vastu delegeeritud õigusakte käesolevas artiklis sätestatud tingimustel.

2. Artiklites 27, 39 ja 45, artikli 63 lõikes 1 ja artiklis 70 osutatud õigus võtta vastu delegeeritud õigusakte antakse komisjonile viieks aastaks alates artikli 99 teises lõigus osutatud kuupäevast. Komisjon esitab delegeeritud volituste kohta aruande hiljemalt kuus kuud enne viieaastase tähtaja möödumist. Volituste delegeerimist pikendatakse automaatselt samaks ajavahemikuks, välja arvatud juhul, kui Euroopa Parlament või nõukogu esitab selle suhtes vastuväite kolm kuud enne iga ajavahemiku lõppemist.

3. Euroopa Parlament või nõukogu võivad artiklites 27, 39 ja 45, artikli 63 lõikes 1 ja artiklis 70 osutatud volituste delegeerimise igal ajal tagasi võtta. Tagasivõtmise otsusega lõpetatakse otsuses nimetatud volituste delegeerimine. Otsus jõustub järgmisel päeval pärast selle avaldamist *Euroopa Liidu Teatajas* või otsuses nimetatud hilisemal kuupäeval. See ei mõjuta juba jõustunud delegeeritud õigusaktide kehtivust.

4. Niipea kui komisjon on delegeeritud õigusakti vastu võtnud, teeb ta selle samal ajal teatavaks Euroopa Parlamendile ja nõukogule.

5. Artiklite 27, 39 ja 45, artikli 63 lõike 1 ja artikli 70 alusel vastu võetud delegeeritud õigusakt jõustub üksnes juhul, kui Euroopa Parlament ega nõukogu ei ole kahe kuu jooksul pärast õigusakti teatavakstegemist Euroopa Parlamendile ja nõukogule esitanud selle suhtes vastuväidet või kui Euroopa Parlament ja nõukogu on enne selle tähtaja möödumist komisjonile teatanud, et nad ei esita vastuväidet. Euroopa Parlamendi või nõukogu algatusel pikendatakse seda tähtaega kahe kuu võrra.

XVIII PEATÜKK

MUUD SÄTTED

Artikkel 90

Ravimite erirühmade erinõuded

Käesolev määrus ei piira selliste siseriikliku õiguse kohaldamist, millega keelustatakse või mis tahes konkreetset tüüpi inimrakkude või loomsete rakkude kasutamine või piiratakse seda, või millega keelustatakse neid rakke sisaldavate, neist koosnevate või neist saadud ravimite või abordi esilekutsumiseks kasutatavate ravimite või kehtivate asjakohaste rahvusvaheliste konventsioonide, näiteks ÜRO 1961. aasta narkootiliste ainete ühtse konventsiooni tähenduses narkootilisi aineid sisaldavate ravimite müük, tarnimine või kasutamine või piiratakse seda. Liikmesriigid teavitavad komisjoni kõnealusest õigusest.

Geeniteraapia alaseid kliinilisi uuringuid, mille tulemuseks on uuringus osaleja algse geneetilise identiteedi muutmine, ei tohi läbi viia.

▼B

Artikkel 91

Seosed muude liidu õigusaktidega

Käesolev määrus ei piira nõukogu direktiivi 97/43/Euratom, ([1]) nõukogu direktiivi 96/29/Euratom, ([2]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/18/EÜ, ([3]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2004/23/EÜ, ([4]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2002/98/EÜ, ([5]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2010/53/EÜ ([6]) ja Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2009/41/EÜ ([7]) kohaldamist.

Artikkel 92

Uuritav ravim, muud tooted ja menetlused, mis on uuringus osalejale tasuta

Ilma et see piiraks liikmesriikide pädevust oma tervishoiupoliitika määratlemisel ning tervishoiuteenuste ja arstiabi korraldamisel ning kättesaadavaks muutmisel, ei nõuta uuringus osalejalt uuritava ravimi, täiendava ravimi, nende manustamiseks kasutatavate meditsiiniseadmete ja uuringuplaanis konkreetselt nõutud protseduuride eest tasu, välja arvatud kui liikmesriigi õiguses on sätestatud teisiti.

Artikkel 93

Andmekaitse

1. Liikmesriigid kohaldavad käesoleva määruse alusel liikmesriikides teostatava isikuandmete töötlemise suhtes direktiivi 95/46/EÜ.

2. Käesoleva määruse alusel komisjoni ja ravimiameti poolt teostatava isikuandmete töötlemise suhtes kohaldatakse määrust (EÜ) nr 45/2001.

([1]) Nõukogu 30. juuni 1997. aasta direktiiv 97/43/Euratom, mis käsitleb üksikisikute kaitset ioniseeriva kiirguse ohtude eest seoses meditsiinikiiritusega ja millega tunnistatakse kehtetuks direktiiv 84/466/Euratom (EÜT L 180, 9.7.1997, lk 22).

([2]) Nõukogu 13. mai 1996. aasta direktiiv 96/29/Euratom, millega sätestatakse põhilised ohutusnormid töötajate ja muu elanikkonna tervise kaitsmiseks ioniseerivast kiirgusest tulenevate ohtude eest (EÜT L 159, 29.6.1996, lk 1).

([3]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 12. märtsi 2001. aasta direktiiv 2001/18/EÜ geneetiliselt muundatud organismide tahtliku keskkonda viimise kohta ja nõukogu direktiivi 90/220/EMÜ kehtetuks tunnistamise kohta (EÜT L 106, 17.4.2001, lk 1).

([4]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 31. märtsi 2004. aasta direktiiv 2004/23/EÜ inimkudede ja -rakkude annetamise, hankimise, uurimise, töötlemise, säilitamise, ladustamise ja jaotamise kvaliteedi- ja ohutusstandardite kehtestamise kohta (ELT L 102, 7.4.2004, lk 48).

([5]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 27. jaanuari 2003. aasta direktiiv 2002/98/EÜ, millega kehtestatakse inimvere ja verekomponentide kogumise, uurimise, töötlemise, säilitamise ja jaotamise kvaliteedi- ja ohutusnõuded ning muudetakse direktiivi 2001/83/EÜ (ELT L 33, 8.2.2003, lk 30).

([6]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 7. juuli 2010. aasta direktiiv 2010/53/EL siirdamiseks ettenähtud inimelundite kvaliteedi- ja ohutusstandardite kohta (ELT L 207, 6.8.2010, lk 14).

([7]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. mai 2009. aasta direktiiv 2009/41/EÜ geneetiliselt muundatud mikroorganismide suletud keskkonnas kasutamise kohta (ELT L 125, 21.5.2009, lk 75).

▼B

Artikkel 94

Karistused

1. Liikmesriigid kehtestavad käesoleva määruse sätete rikkumiste eest karistamise eeskirjad ja võtavad kõik vajalikud meetmed nende rakendamise tagamiseks. Karistused peavad olema mõjusad, proportsionaalsed ja hoiatavad.

2. Lõikes 1 osutatud eeskirjad puudutavad muu hulgas järgmist:

a) ELi andmebaasi kaudu avalikustamiseks mõeldud andmete esitamist reguleerivate käesoleva määruse sätete rikkumine;

b) uuringus osaleja ohutust reguleerivate käesoleva määruse sätete rikkumine.

Artikkel 95

Tsiviil- ja kriminaalvastutus

Käesolev määrus ei piira siseriikliku või liidu õiguse kohaldamist sponsori või uurija tsiviil- ja kriminaalvastutuse suhtes.

XIX PEATÜKK

LÕPPSÄTTED

Artikkel 96

Kehtetuks tunnistamine

1. Direktiiv 2001/20/EÜ tunnistatakse kehtetuks alates artikli 99 teises lõigus kehtestatud kuupäevast.

2. Viiteid direktiivile 2001/20/EÜ tõlgendatakse viidetena käesolevale määrusele ja loetakse vastavalt VII lisas esitatud vastavustabelile.

Artikkel 97

Läbivaatamine

Viie aasta möödumisel artikli 99 teises lõigus osutatud kuupäevast ja seejärel iga viie aasta tagant esitab komisjon Euroopa Parlamendile ja nõukogule aruande käesoleva määruse kohaldamise kohta. Kõnealune aruanne hõlmab hinnangut mõju kohta, mida määrus on avaldanud teaduse ja tehnoloogia arengule, põhjalikku teavet käesoleva määruse kohaselt lubatud eri liiki kliiniliste uuringute kohta ning meetmeid, mis on vajalikud selleks, et säilitada Euroopa kliiniliste teadusuuringute konkurentsivõime. Vajaduse korral esitab komisjon aruandel põhineva seadusandliku ettepaneku, et ajakohastada käesoleva määruse sätteid.

Artikkel 98

Üleminekusätted

1. Erandina käesoleva määruse artikli 96 lõikest 1, kui kliinilise uuringu loataotlus on esitatud kooskõlas direktiiviga 2001/20/EÜ enne

▼B

käesoleva määruse artikli 99 teises lõigus sätestatud kuupäeva, kohaldatakse selle kliinilise uuringu suhtes jätkuvalt nimetatud direktiivi kuni kolme aasta jooksul alates nimetatud kuupäevast.

2. Erandina käesoleva määruse artikli 96 lõikest 1, kui kliinilise uuringu loataotlus on esitatud ajavahemikus kuus kuni 18 kuud pärast käesoleva määruse artikli 82 lõikes 3 osutatud teate avaldamiskuupäeva või kui see teade avaldatakse varem kui 28. novembril 2015 nendel juhtudel, kui taotlus esitati 28. mai 2016 ja 28. mai 2017 vahel, võib kliinilist uuringut alustada kooskõlas direktiivi 2001/20/EÜ artiklitega 6, 7 ja 9. Kõnealuse kliinilise uuringu suhtes kohaldatakse nimetatud direktiivi kuni 42 kuud pärast käesoleva määruse artikli 82 lõikes 3 osutatud teate avaldamiskuupäeva või juhul, kui avaldamine toimub varem kui 28. novembril 2015, kuid kuni 28. maini 2019.

Artikkel 99

Jõustumine

Käesolev määrus jõustub kahekümnendal päeval pärast selle avaldamist *Euroopa Liidu Teatajas*.

Seda kohaldatakse alates kuue kuu möödumisest artikli 82 lõikes 3 osutatud teate avaldamisest, kuid mitte varem kui 28. maist 2016.

Käesolev määrus on tervikuna siduv ja vahetult kohaldatav kõikides liikmesriikides.

▼B

I LISA

ESMASE TAOTLUSE TOIMIK

A. SISSEJUHATUS JA ÜLDPÕHIMÕTTED

1. Olemasolu korral viitab sponsor kõikidele eelnevatele taotlustele. Kui kõnealused taotlused on esitanud mõni teine sponsor, esitatakse kirjalik kokkulepe selle sponsoriga.

2. Kui kliinilisel uuringul on rohkem kui üks sponsor, esitatakse taotlustoimikus üksikasjalik teave iga sponsori vastutuse kohta.

3. Taotluse allkirjastab sponsor või sponsori esindaja. Allkirjaga kinnitatakse, et sponsor on veendunud, et:

   a) esitatud teave on täielik;

   b) lisatud dokumendid sisaldavad täpset ülevaadet olemasolevast teabest;

   c) kliiniline uuring viiakse läbi vastavalt uuringuplaanile ja

   d) kliiniline uuring viiakse läbi vastavalt käesolevale määrusele.

4. Artiklis 11 osutatud hindamisaruande I osaga piirneva taotluse taotlustoimik piirneb käesoleva lisa osadega B–J ja Q.

5. Ilma et see piiraks artikli 26 kohaldamist, piirneb artiklis 11 osutatud hindamisaruande II osaga piirneva taotluse taotlustoimik ja artiklis 14 osutatud taotluse taotlustoimik käesoleva lisa punktidega K–R.

B. KAASKIRI

6. Kaaskirjas tuuakse ära ELi uuringunumber ja universaalne uuringunumber ning juhitakse tähelepanu kliinilise uuringu mis tahes eripäradele.

7. Kaaskirjas ei ole siiski vaja uuesti esitada teavet, mis juba sisaldub ELi taotlusvormil, välja arvatud järgmised erandid:

   a) kliinilises uuringus osalejate eripärad, sh kliinilises uuringus osalejad, kes ei ole võimelised andma teadvat nõusolekut, alaealised, rasedad või imetavad naised;

   b) kliinilise uuringu puhul on tegemist uue toimeaine esmakordse manustamisega inimestele;

   c) kliinilise uuringu või uuritava ravimiga seotud teaduslikud nõuanded on andnud ravimiamet, liikmesriik või kolmas riik;

   d) kliiniline uuring moodustab osa või peab hakkama moodustama osa määruse (EÜ) nr 1901/2006 II jaotise 3. peatükis osutatud pediaatrilise uuringu programmist (kui ravimiamet on pediaatrilise uuringu programmi kohta otsuse juba teinud, sisaldab kaaskiri viidet ravimiameti otsusele selle veebisaidil);

   e) uuritav või täiendav ravim on narkootiline või psühhotroopne aine või radiofarmatseutiline preparaat;

▼B

f) uuritav ravim koosneb geneetiliselt muundatud organismist või organismidest või sisaldab sellist organismi või selliseid organisme;

g) sponsori taotluse alusel on harvikhaiguse jaoks mõeldud uuritav ravim määratletud harvikravimina;

h) kõigi uuritavate ravimite põhjalik loetelu, milles sisaldub nende õiguslik staatus, ja loetelu kõigist täiendavatest ravimitest, ning

i) loetelu kõigist meditsiiniseadmetest, mida on kavas kliinilises uuringus uurida, kuid mis ei ole osa uuritavast ravimist või uuritavatest ravimitest, koos avaldusega selle kohta, kas meditsiiniseadmetel on kavandatud kasutusviisiks CE-märgis.

8. Taotleja märgib, millises taotlustoimiku osas on punktis 7 loetletud teave esitatud.

9. Kaaskirjas märgitakse, kas sponsor peab kliinilist uuringut vähesekkuvaks, ja esitatakse selle kohta üksikasjalik põhjendus.

10. Kaaskirjas märgitakse, kas kliinilise uuringu metoodika nõuab, et erinevaid uuringu objektiks olevaid ravimeid saavad osalejate rühmad, mitte üksikud osalejad, kas sellisel puhul võib teadva nõusoleku saada lihtsustatud korras.

11. Kaaskirjas märgitakse asukoht, kus asub taotlustoimikus vajalik teave, et hinnata, kas kõrvaltoime puhul on tegemist võimaliku seniteadmata tõsise kõrvaltoimega, st ohutusteave.

12. Taotluse uuestiesitamist käsitlevas kirjas tuuakse ära ELi uuringunumber eelmise kliinilise uuringu taotluse jaoks, tuuakse esile muudatused võrreldes eelmise taotlusega ning vajaduse korral selgitatakse, kuidas esimeses taotluses jäänud küsitavused on lahendatud.

C. ELi TAOTLUSVORM

13. Korrektselt täidetud ELi taotlusvorm.

D. UURINGUPLAAN

14. Uuringuplaanis kirjeldatakse kliinilise uuringu eesmärki, kavandamist, metoodikat, statistilisi kaalutlusi, otstarvet ja korraldust.

15. Uuringuplaan peab olema identifitseeritav järgmiste tunnuste järgi:

a) kliinilise uuringu pealkiri;

b) ELi uuringunumber;

c) sponsori uuringuplaani kood, mis on selle iga versiooni puhul erinev (vajaduse korral);

d) kuupäev ja muudatuste korral ajakohastatav versiooninumber;

e) uuringuplaani lühike pealkiri või nimetus ning

f) sponsori nimi ja aadress ning sponsori selle esindaja või nende esindajate nimi ja ametikoht, kes on volitatud allkirjastama uuringuplaani või uuringuplaani olulist muudatust.

▼B

16. Uuringuplaan esitatakse võimalusel kergesti juurdepääsetavas ja otsingut võimaldavas vormingus, mitte skannitud kujutistena.

17. Uuringuplaan sisaldab vähemalt järgmist:

a) avaldus selle kohta, et kliiniline uuring teostatakse vastavalt uuringuplaanile, kooskõlas käesoleva määruse ja hea kliinilise tava põhimõtetega;

b) kõigi uuritavate ravimite ja täiendavate ravimite põhjalik loetelu;

c) kokkuvõte selliste mittekliiniliste uurimuste tulemustest, mis võivad olla kliiniliselt tähenduslikud, ja selliste muude kliiniliste uuringute tulemustest, mis on kõnealuse kliinilise uuringu jaoks asjakohased;

d) kokkuvõte teadaolevatest ja võimalikest riskidest ja kasust, sealhulgas kliinilise uuringu eeldatava kasulikkuse ja riskide hindamine, et võimaldada artikli 6 kohast hindamist, erakorralise abi olukorras olevate kliinilises uuringus osalejate jaoks dokumenteeritakse teaduslikud põhjendused, mis annavad alust eeldada, et nende osalemine uuringus annab osalejale tõenäoliselt kliiniliselt olulist kasu;

e) juhul kui patsiendid olid kaasatud kliinilise uuringu kavandamisse, kirjeldus selle kohta;

f) kõigi uuritavate ravimite ja täiendavate ravimite annuste kirjeldus ja põhjendus, annustamisrežiim, manustamistee ja -viis ning ravi kestus;

g) avaldus selle kohta, kas kliinilises uuringus kasutatavatel uuritavatel ravimitel ja täiendavatel ravimitel on müügiluba; juhul kui müügiluba on, siis kas neid tuleb uuringus kasutada vastavalt müügiloa tingimustele, ning põhjendus müügiloata täiendavate ravimite kasutamiseks kliinilises uuringus;

h) kliinilises uuringus osalejate rühmade ja alarühmade, sealhulgas vajaduse korral erivajadustega isikute rühmade kirjeldus, näiteks vanus, sugu ja asjaolu, kas osalejad on terved vabatahtlikud või haruldasi ja üliharuldasi haiguseid põdevad osalejad);

i) viited kirjandusele ja andmetele, mis on kliinilise uuringu jaoks asjakohased ja selgitavad kliinilise uuringu tausta;

j) arutelu kliinilise uuringu asjakohasuse üle, et võimaldada artikli 6 kohast hindamist;

k) teostatava kliinilise uuringu tüübi kirjeldus ja arutelu uuringu kavandamise üle (vajadusel lisatakse uuringu kavandamise, protseduuride ja etappide skemaatiline kujutis);

l) kliinilise uuringu käigus mõõdetavate võimalike esmaste ja teiseste tulemusnäitajate täpsustus;

m) kallutuste minimeerimiseks võetavate meetmete kirjeldus, sealhulgas vajaduse korral juhuslikustamine ja pimemenetlus;

n) osalejate osalemise eeldatava kestuse kirjeldus ja kõigi kliinilise uuringu etappide — sealhulgas vajadusel järelmeetmed — järjestuse ja kestuse kirjeldus;

▼B

o) asjaomase kliinilise uuringu lõpu selge ja üheselt mõistetav määrang, ja kui see ei lange kokku viimase ravimiuuringus osaleja viimase arstivisiidi kuupäevaga, siis märgitakse eeldatava lõpukuupäev ja selle põhjendus;

p) kliinilise uuringu osade või kogu kliinilise uuringu lõpetamise kriteeriumide kirjeldus;

q) vajadusel kliinilise uuringu juhuslikustamisel kasutatud koodide säilitamise kord ja koodide avamise menetlus;

r) lähteandmetena käsitatavate vahetult osaleja andmekaardi vormidele talletatavate andmete tuvastamise menetluse kirjeldus;

s) kord, millega tagatakse kliinilises uuringus osalejatelt bioloogiliste proovide kogumise, säilitamise ja edaspidise kasutamise suhtes kohaldatavate eeskirjade järgimine, kui see on asjakohane ja kui see ei sisaldu eraldi dokumendis;

t) artiklile 51 vastav uuritavate ja müügiloata täiendavate ravimite jälgitavuse, säilitamise, hävitamise ja tagastamise korra kirjeldus;

u) kasutatavate statistiliste meetodite kirjeldus, sealhulgas (kui see on asjakohane):

— kavandatud vaheanalüüside ajastus ja planeeritud osalejate arv;

— valimi mahu valiku põhjendus;

— kliinilise uuringu võimsuse ja kliinilise asjakohasuse arvutused;

— kasutatav olulisuse nivoo;

— kliinilise uuringu varasema lõpetamise kriteeriumid;

— puuduolevate, kasutamata ja valeandmete kohta aruandmise menetlus ning algsest statistilisest kavast kõrvalekaldumisest teatamise menetlus ning

— analüüsidega hõlmatavate osalejate valik;

v) osaleja kliinilisse uuringusse kaasamise või mittekaasamise kriteeriumid, sealhulgas üksikute osalejate ravi lõpetamise või nende kliinilises uuringus osalemise lõpetamise kriteeriumid;

w) osalejate ravi lõpetamise või nende kliinilises uuringus osalemise lõpetamisega seotud menetluste kirjeldus, mis hõlmab selliseid osalejaid puudutavate andmete kogumise menetlust, osalejate asendamise menetlust ja neid osalisi puudutavaid järelmeetmeid, kelle ravi või osalemine kliinilises uuringus lõpetati;

x) põhjendus, miks osalevad kliinilises uuringus isikud, kes ei ole võimelised andma teadvat nõusolekut, või muud erirühmad, näiteks alaealised;

▼B

y) osalejate soolise ja vanuselise jaotuse põhjendus ning välistamiskriteeriumide põhjendused ja põhjuste selgitused, kui kliiniline uuring ei hõlma teatavat konkreetset soo- või vanuserühma või kui niisugune rühm on uuringus alaesindatud;

z) värbamis- ja teadva nõusoleku andmise korra üksikasjalik kirjeldus eelkõige juhul, kui osalejad ei ole võimelised andma teadvat nõusolekut;

aa) raviviisid, sealhulgas ravimid, mis on või ei ole lubatud enne kliinilist uuringut või uuringu ajal;

ab) osalejate ravimitega varustamise ja osalejatele ravimite manustamise aruandluse kord, sealhulgas pimemenetluse jätkamine, kui see on asjakohane;

ac) vajadusel osalejate ravijärgimuse korra jjärelevalvemenetlus;

ad) kliinilise uuringu teostamise järelevalve kord;

ae) uuringus osalejate hooldamise kord, kui nad vajavad pärast uuringus osalemist ja selle tõttu täiendavat hooldust, juhul kui see erineb tavapäraselt eeldatavast hooldusest võttes arvesse konkreetse kliinilises uuringus osaleja terviseprobleemi;

af) ohutus- ja tõhususparameetrid ning nende parameetrite hindamise, talletamise ja analüüsimise meetodid ja ajastus;

ag) kliinilise uuringuga seotud eetiliste kaalutluste selgitus, kui neid ei ole mujal selgitatud;

ah) sponsori avaldus (kas uuringuplaanis või eraldi dokumendis), milles kinnitatakse, et kliinilisse uuringusse kaasatud uurijad ja asutused lubavad kliinilise uuringuga seotud järelevalvet, auditeerimist ja õigusalast kontrolli, võimaldades muu hulgas vahetut juurdepääsu lähteandmetele ja dokumentidele;

ai) avaldamispoliitika kirjeldus;

aj) nõuetekohased põhjendused, kui ravimiuuringu tulemuste kokkuvõte esitatakse rohkem kui ühe aasta pärast;

ak) kord, millega tagatakse isikuandmete kaitse suhtes kohaldatavate eeskirjade järgimine; eelkõige kohaldatav organisatsiooniline ja tehniline korraldus, et vältida loata juurdepääsu töödeldud teabele ja isikuandmetele ning nende avalikustamist, levitamist, muutmist või kaotsiminekut;

al) rakendatavad meetmed, et tagada osaleja isikuandmete konfidentsiaalsus;

am) andmete turvalisuse rikkumise korral rakendatavad meetmed, et vähendada võimalikku kahjulikku mõju.

▼B

18. Kui kliiniline uuring viiakse läbi toimeainega, mis on liidus saadaval erineva kaubanime all mitmes müügiloaga ravimis, võib uuringuplaanis määratleda ravi üksnes seoses toimeainega või anatoomilis-terapeutilise keemilise koodiga („ATC-kood”) (tase 3–5) ning mitte täpsustada iga toote kaubamärki.

19. Seoses kõrvalnähtudest teatamisega määratletakse uuringuplaanis järgmised kategooriad:

    a) kõrvalnähud või laboriuuringute tulemuste kõrvalekalded, mida peetakse ohutushinnangute seisukohalt kriitilisteks ja millest uurija peab teatama sponsorile, ning

    b) tõsised kõrvalnähud, mis ei nõua viivitamatut uurijapoolset aruandlust sponsorile.

20. Uuringuplaanis kirjeldatakse järgmisi menetlusi:

    a) uurija toob esile ja märgib üles kõrvalnähud ning teavitab asjakohastest kõrvalnähtudest sponsorit;

    b) uurija teavitab sponsorit sellistest tõsistest kõrvalnähtudest, millest ei ole uuringuplaani kohaselt vaja viivitamata teatada;

    c) sponsor annab võimalikust seniteadmata tõsisest kõrvaltoimest teada andmebaasile Eudravigilance ning

    d) uuringus osalejate jälgimine pärast kõrvalnähtude ilmnemist, sealhulgas järelmeetmete liik ja kestus.

21. Juhul kui sponsor kavatseb vastavalt artikli 43 lõikele 2 esitada kõigi kliinilises uuringus kasutatavate ravimite ohutuse kohta ühise aruande, tuuakse uuringuplaanis ära selle põhjendus.

22. Vajaduse korral selgitatakse uuringuplaanis uuritavate ravimite märgistamise ja pimemenetluse katkestamisega seotud küsimusi.

23. Uuringuplaanile lisatakse vajadusel andmeohutuse järelevalvekomisjoni põhikiri.

24. Uuringuplaanile lisatakse uuringuplaani lühikokkuvõte.

E. UURIJATEATMIK

25. Esitatakse kooskõlas teaduse hetkeseisu ja rahvusvaheliste juhenddokumentidega väljatöötatud uurijateatmik.

26. Uurijateatmiku eesmärk on anda uurijatele ja teistele kliinilise uuringuga seotud isikutele teavet, et aidata neil mõista uuringuplaani põhielemente (sh annus, annustamise sagedus, manustamisviise ja ohutuse järelevalve korda) ja põhielementidega seotud põhjendusi ning neid põhielemente järgida.

27. Uurijateatmikus esitatud teave on esitatud sisutihedas, lihtsas, objektiivses, tasakaalustatud ja mitte-müügiedenduslikus vormis, mis võimaldab arstil või uurijal seda mõista ja koostada erapooletut riskianalüüsi kavandatud kliinilise uuringu sobivuse kohta. Uurijateatmik koostatakse kogu olemasoleva teabe ja tõendusmaterjali põhjal, mis

▼B

toetavad kavandatava kliinilise uuringu põhjendusi ja uuritava ravimi ohutut kasutamist kliinilise uuringu käigus ning need tuleb esitada kokkuvõtvalt.

28. Kui uuritaval ravimil on müügiluba ja ravimit kasutatakse vastavalt müügiloale, on uurijateatmikuks ravimi omaduste kinnitatud kokkuvõte. Kui ravimi kliinilises uuringus kasutamise tingimused erinevad loas täpsustatud tingimustest, täiendatakse ravimi omaduste kokkuvõtet asjakohaste mittekliiniliste ja kliiniliste andmete kokkuvõttega, mis toetavad uuritava ravimi kasutamist kliinilises uuringus. Kui uuritavat ravimit identifitseeritakse uuringuplaanis üksnes toimeaine alusel, valib sponsor ühe ravimi omaduste kokkuvõtte, mis on uurijateatmikus samaväärne kõikide ravimite jaoks, mis sisaldavad asjaomast toimeainet ja mida kasutatakse igas kliinilise uuringu teostamiskohas.

29. Mitut riiki hõlmava kliinilise uuringu puhul, kui igas liikmesriigis kasutatav ravim on sama, mis riigi tasandil müügiloa saanud ravim, kuid ravimi omaduste kokkuvõte on asjaomastes liikmesriikides erinev, valib sponsor ühe ravimi omaduste kokkuvõtte kogu kliinilise uuringu jaoks. Kõnealune ravimi omaduste kokkuvõte peaks tagama patsiendi ohutuse kõige kindlamini.

30. Kui uurijateatmik ei ole ravimi omaduste kokkuvõte, sisaldab see selgelt eristatavat osa pealkirjaga „Ohutusteave”. Vastavalt III lisa punktidele 10 ja 11 sisaldab ohutusteave uuritava ravimi kohta tooteinfot ja teavet selle kohta, kuidas määratleda, milliseid kõrvaltoimeid võib pidada oodatavateks kõrvaltoimeteks, ning teavet nende kõrvaltoimete esinemissageduse ja iseloomu kohta.

F. DOKUMENDID, MIS TÕENDAVAD HEADE TOOTMISTAVADE JÄRGIMIST UURITAVA RAVIMI PUHUL

31. Dokumentide suhtes, mis tõendavad heade tootmistavade järgimist, kohaldatakse järgmisi nõudeid:

32. dokumente ei pea esitama, kui uuritaval ravimil on müügiluba ja uuritavat ravimit ei ole muudetud, olenemata sellest, kas see on toodetud liidus.

33. Kui uuritaval ravimil puudub nii ELi kui ka inimravimite tehniliste registreerimisnõuete rahvusvahelisel ühtlustamiskonverentsil (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH*) osaleva kolmanda riigi müügiluba ja uuritav ravim ei ole valmistatud liidus, esitatakse järgmised dokumendid:

a) artiklis 61 osutatud loa koopia ning

b) liidus esindava pädeva isiku kinnitus, et tootmisel on järgitud häid tootmistavasid, mis on vähemalt võrdsed liidu heade tootmistavadega, juhul kui puudub liidu ja kolmandate riikide vahelise vastastikuse tunnustamise lepinguga ette nähtud erikord.

34. Kõigil muudel juhtudel esitatakse artiklis 61 osutatud loa koopia.

35. Uuritava ravimiga seotud artikli 61 lõikes 5 viidatud toimingute puhul, milleks ei ole artikli 61 kohaselt luba vaja, esitatakse dokumendid, mis tõendavad vastavust artikli 61 lõikes 6 esitatud nõuetele.

▼B

G. UURITAVA RAVIMI TOIMIK

36. Uuritava ravimi toimikus esitatakse teave iga uuritava ravimi kvaliteedi kohta, uuritava ravimi tootmise ja kontrollimise kohta ning mittekliiniliste uurimustega ja kliinilise kasutamisega seotud andmed.

1.1. **Andmed uuritava ravimi kohta**

Sissejuhatus

37. Andmete osas võib uuritava ravimi toimiku asemel esitada muud dokumendid, kas eraldi või koos uuritava ravimi lihtsustatud toimikuga. Uuritava ravimi lihtsustatud toimiku üksikasjalik kirjeldus on esitatud punktis 1.2 „Uuritava ravimi lihtsustatud toimik ja muud dokumendid".

38. Uuritava ravimi toimiku iga osa algab üksikasjaliku sisukorra ja kasutatavate terminite sõnastikuga.

39. Uuritava ravimi toimikus esitatud teave on kokkuvõtlik. Uuritava ravimi toimik ei tohi olla liiga mahukas. Andmed on soovitatav esitada tabeli kujul ja lisada kirjeldav kokkuvõte tähtsamatest punktidest.

Andmed kvaliteedi kohta

40. Kvaliteeti käsitlevate andmete esitamisel järgitakse loogilist struktuuri, võttes aluseks ICH ühise tehnilise dokumendi (*Common Technical Document*) 3. mooduli formaadi.

Mittekliinilised farmakoloogilised ja toksikoloogilised andmed

41. Lisaks esitatakse uuritava ravimi toimikus kooskõlas rahvusvaheliste juhenddokumentidega mittekliiniliste farmakoloogiliste ja toksikoloogiliste andmete kokkuvõtted kliinilises uuringus kasutatud iga uuritava ravimi kohta. Toimik peab sisaldama ka läbiviidud uurimuste ja asjakohaste kirjandusviidete loetelu. Vajaduse korral esitatakse andmed tabeli kujul ja lisatakse kirjeldav kokkuvõte tähtsamatest punktidest. Läbiviidud uurimusi käsitlevad kokkuvõtted võimaldavad hinnata uurimuse asjakohasust ja seda, kas uurimus on teostatud vastuvõetava uuringuplaani kohaselt.

42. Mittekliiniliste farmakoloogiliste ja toksikoloogiliste andmete esitamisel järgitakse loogilist struktuuri, võttes aluseks näiteks ICH ühise tehnilise dokumendi (*Common Technical Document*) 4. mooduli formaadi.

43. Uuritava ravimi toimikus esitatakse uurimusi käsitlevate faktide kokkuvõtte asemel pigem andmete kriitiline analüüs, mis hõlmaks põhjendusi puudulike andmete kohta ning toote ohutuse hinnangut kavandatava kliinilise uuringu kontekstis.

44. Uuritava ravimi toimik sisaldab kinnitust hea laboritava või sellega samaväärsete standardite järgimise kohta, kooskõlas artikli 25 lõikega 3.

45. Toksilisuse uurimustes kasutatud katsematerjal on lisandite kvalitatiivsete ja kvantitatiivsete koostise osas võrreldav kliinilises uuringus kasutamiseks ettenähtud materjaliga. Katsematerjali ettevalmistamisel tuleb selle tagamiseks teha vajalikke kontrolle ja seega toetada uurimuse valiidsust.

▼B

Eelmiste kliiniliste uuringute ja ravimite kasutamise kogemuste andmed.

46. Eelmiste kliiniliste uuringute ja inimestega seotud kogemuste andmete esitamisel järgitakse loogilist struktuuri, võttes aluseks näiteks ühise tehnilise dokumendi (Common Technical Document) 5. mooduli formaadi.

47. Kõnealuses punktis esitatakse kokkuvõtted kõigi olemasolevate andmete kohta, mis on saadud uuritavate ravimitega seotud eelmistest kliinilistest uuringutest ja inimestega seotud kogemustest.

    See hõlmab ka kinnitust hea kliinilise tava järgimise kohta kõnealuste eelmiste kliiniliste uuringute puhul ja viidet artikli 25 lõikes 6 osutatud avaliku kande kohta.

Üleüldine riskide ja kasu hinnang

48. Selles punktis esitatakse lühike integreeritud kokkuvõte, milles analüüsitakse kriitiliselt mittekliinilisi ja kliinilisi andmeid seoses kavandatavas kliinilises uuringus uuritava ravimi võimalike riskide ja kasuga, kui seda teavet ei ole uuringuplaanis juba esitatud. Viimasel juhul viidatakse uuringuplaani asjaomasele osale. Tekstis tuuakse esile uurimused, mis lõpetati ennetähtaegselt ning analüüsitakse selle põhjuseid. Alaealiste või piiratud teovõimega isikutega läbiviidud uurimustega seotud prognoositavaid ohte ja eeldatavat kasu käsitlevate hinnangute puhul võetakse arvesse käesoleva määruse sätteid.

49. Vajaduse korral ei analüüsi sponsor ohutuse piire mitte kasutatud annuse alusel, vaid lähtudes suhtelisest süsteemsest kokkupuutest uuritava ravimiga, kasutades soovitatavalt kontsentratsiooni-aja kõvera alust pindala (AUC) käsitlevaid või maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}) andmeid, olenevalt sellest, milliseid neist peetakse asjakohasemaks. Samuti analüüsitakse nii mittekliiniliste kui ka kliiniliste uurimuste kõikide leidude kliinilist tähtsust ning kõiki soovitusi toime edasise jälgimise ja kliiniliste uuringute ohutuse kohta.

1.2. **Uuritava ravimi lihtsustatud toimik ja muud dokumendid**

50. Taotleja võib viidata muudele dokumentidele, mis on esitatud eraldi või koos uuritava ravimi lihtsustatud toimikuga.

Võimalus viidata uurijateatmikule

51. Taotleja võib ohutusteabe ja uuritava ravimi toimiku prekliiniliste ja kliiniliste osade kokkuvõtete puhul esitada kas eraldiseisva uuritava ravimi toimiku või viidata uurijateatmikule. Viimasel juhul sisaldavad prekliinilise ja kliinilise teabe kokkuvõtted piisavalt üksikasjalikke andmeid, soovitatavalt tabelite kujul, mis võimaldavad hindajatel teha otsuse uuritava ravimi võimaliku toksilisuse kohta ja selle ravimi kasutamise ohutuse kohta kavandatavas kliinilises uuringus. Kui prekliiniliste või kliiniliste andmete teatava konkreetse aspekti puhul on vaja eksperdi üksikasjalikku selgitust või põhjalikumat analüüsi kui see, mis uurijateatmikusse tavapäraselt lisatakse, esitab taotleja prekliinilise ja kliinilise teabe uuritava ravimi toimiku osana.

Võimalus viidata ravimi omaduste kokkuvõttele

52. Kui uuritaval ravimil on müügiluba, võib taotleja esitada uuritava ravimi toimikuna ravimi omaduste kokkuvõtte versiooni, mis on taotluse ajal kehtiv. Täpsed nõuded on esitatud tabelis 1. Uute andmete esitamise korral tuleks need selgelt ära näidata. Tabel 1. Uuritava ravimi lihtsustatud toimiku sisu (S: andmed toimeaine kohta; P: andmed uuritava ravimi kohta; A: lisateave ruumide ja seadmete, juhuslike lisandite ohutuse hinnangu, uute abiainete, manustamiskõlblikuks muutmiseks vajalike lahustite ja lahjendusvedelike kohta.)

▼B

Tabel 1. Uuritava ravimi lihtsustatud toimiku sisu

Eelmise hinnangu tüübid	Andmed kvaliteedi kohta	Mittekliinilised andmed	Kliinilised andmed
Uuritaval ravimil on ELi või ICH-riigi müügiluba ja seda kasutatakse kliinilises uuringus:			
— ravimi omaduste kokkuvõtte tingimusi järgides	Ravimi omaduste kokkuvõte		
— ravimi omaduste kokkuvõtte tingimusi järgimata	Ravimi omaduste kokkuvõte	Vajaduse korral	Vajaduse korral
— pärast muutmist (nt pimemenetlus)	P+A	Ravimi omaduste kokkuvõte	Ravimi omaduste kokkuvõte
Uuritava ravimi muul ravimivormil või tugevusel on ELi või ICH-riigi müügiluba ja uuritava ravimi tarnib müügiloa valdaja	Ravimi omaduste kokkuvõte+-P+A	Jah	Jah
Uuritaval ravimil ei ole ELi või ICH-riigi müügiluba, kuid toimeainet kasutatakse mõnes müügiluba omavas ravimis ja			
— seda tarnib sama tootja	Ravimi omaduste kokkuvõte+-P+A	Jah	Jah
— seda tarnib muu tootja	Ravimi omaduste kokkuvõte+-S+P+A	Jah	Jah
Uuritav ravim on seotud eelmise kliinilise uuringu taotlusega, sellel on asjaomases liikmesriigis müügiluba ja seda ei ole modifitseeritud ning			
— pärast kliinilise uuringu taotluse viimast muudatust puuduvad uued andmed	Viide eelmisele taotlusele		
— pärast kliinilise uuringu taotluse viimast muudatust on kättesaadavad uued andmed	Uued andmed	Uued andmed	Uued andmed
— seda kasutatakse erinevatel tingimustel	Kui see on asjakohane	Kui see on asjakohane	Kui see on asjakohane

(S: andmed toimeaine kohta; P: andmed uuritava ravimi kohta; A: lisateave ruumide ja seadmete, juhuslike lisandite ohutuse hinnangu, uute abiainete, manustamiskõlblikuks muutmiseks vajalike lahustite ja lahjendusvedelike kohta.)

53. Kui uuringuplaanis määratletakse uuritavat ravimit toimeaine või ATC-koodi alusel (vt eespool punkt 18), võib taotleja asendada uuritava ravimi toimiku ühe esindava ravimi omaduste kokkuvõttega iga toimeaine/kõnealusesse ATC-rühma kuuluva toimeaine puhul. Teise võimalusena võib ta esitada võrdlusdokumendi, mis sisaldab esindava ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud teabega samaväärset teavet iga toimeaine kohta, mida kliinilises uuringus võidakse kasutada uuritava ravimina.

1.3. **Uuritava ravimi toimik platseebo korral**

54. Kui uuritav ravim on platseebo, esitatakse ainult kvaliteediga seotud andmed. Lisadokumente ei nõuta, kui platseebol on sama koostis kui testitaval uuritaval ravimil (välja arvatud toimeaine), selle on tootnud sama tootja ja see ei ole steriilne.

▼B

H. TÄIENDAVA RAVIMI TOIMIK

55. Ilma et see piiraks artikli 65 kohaldamist, kohaldatakse punktides F ja G sätestatud dokumenteerimisnõudeid ka täiendavate ravimite suhtes. Lisateavet ei nõuta, kui täiendaval ravimil on asjaomases liikmesriigis müügiluba.

I. TEADUSLIK NÕUANNE JA PEDIAATRILISE UURINGU PROGRAMM

56. Võimaluse korral esitatakse koopia mis tahes liikmesriigi või kolmanda riigi ravimiameti teaduslikust nõuandest kliinilise uuringu kohta.

57. Kui kliiniline uuring on osa pediaatrilise uuringu programmist, esitatakse koopia ravimiameti otsusest pediaatrilise uuringu programmi käsitleva lepingu kohta ja pediaatriakomitee arvamus, välja arvatud juhul, kui need dokumendid on Internetis täielikult kättesaadavad. Viimasel juhul piisab kaaskirjas esitatud viidast kõnealustele dokumentidele (vt punkt B).

J. UURITAVA RAVIMI MÄRGISTUSE SISU

58. Esitatakse uuritava ravimi VI lisale vastava märgistuse sisu kirjeldus.

K. VÄRBAMISE KORD (TEAVE IGA ASJAOMASE LIIKMESRIIGI KOHTA)

59. Uuringus osalejate kaasamise korda kirjeldatakse üksikasjalikult eraldi dokumendis, välja arvatud juhul, kui seda on juba kirjeldatud uuringuplaanis, ning näidatakse selgelt, milline on esimene värbamistoiming.

60. Kui uuringus osalejate värbamine toimub reklaami kaudu, esitatakse koopiad reklaammaterjalist, sealhulgas kõigist trükitud materjalidest ning heli- või visuaalsalvestustest. Kirjeldatakse ka reklaami peale saadetud vastuste käitlemise korda. See hõlmab koopiaid teatistest, millega kutsutakse isikuid kliinilises uuringus osalema, ja korda, et teavitada või nõustada vastajaid, kes leitakse olevat sobimatud kliinilisse uuringusse kaasamiseks.

L. RAVIMIUURINGUS OSALEJATE TEAVITAMINE, TEADVA NÕUSOLEKU VORM JA TEADVA NÕUSOLEKU MENETLUS (TEAVE IGA ASJAOMASE LIIKMESRIIGI KOHTA)

61. Kogu teave, mis antakse ravimiuuringus osalejatele (või, kui see on asjakohane, nende seaduslikele esindajatele) enne otsuse langetamist uuringus osalemise või osalemisest loobumise kohta esitatakse koos teadva nõusoleku kirjaliku vormiga või muu artikli 29 lõikele 1 vastava alternatiivse vahendiga, et registreerida teadlik nõusolek.

62. Teadva nõusoleku menetluse kirjeldus kõigile osalejatele ja eelkõige järgmistel juhtudel:

a) alaealise või piiratud teovõimega isiku kaasamisel kliinilisse uuringusse kirjeldatakse seaduslikult esindajalt teadva nõusoleku küsimise menetlust ning alaealise või piiratud teovõimega isiku kaasamist sellesse menetlusse;

▼B

b) kui teadva nõusoleku andmine toimub erapooletu tunnistaja juuresolekul, esitatakse asjakohane teave erapooletu tunnistaja kasutamise, tema valiku ja teadva nõusoleku saamise menetluse kohta;

c) artiklis 35 osutatud erakorralise abi olukorras teostatavate kliiniliste uuringute puhul kirjeldatakse menetlust kliinilises uuringus osaleja või seadusliku esindaja teadva nõusoleku saamiseks, et jätkata kliinilist uuringut;

d) artiklis 35 osutatud erakorralise abi olukorras teostatavate kliiniliste uuringute puhul kirjeldatakse menetlust, mida järgitakse erakorralise abi olukorra kindlaksmääramisel ja dokumenteerimisel;

e) kliiniliste uuringute puhul, mille metoodika nõuab, et erinevaid kliinilise uuringu objektiks olevaid ravimeid, millele on osutatud artiklis 30, saavad osalejate rühmad, mitte üksikud osalejad ja mille puhul saadakse teadev nõusolek lihtsustatud korras, kirjeldatakse lihtsustatud korda.

63. Punktis 62 sätestatud juhul esitatakse teave, mida antakse uuringus osalejale ning seaduslikule esindajale.

M. UURIJA SOBIVUS (TEAVE IGA ASJAOMASE LIIKMESRIIGI KOHTA)

64. Esitatakse kliinilise uuringu kavandatud teostamiskohtade loend, uurijate nimed ja ametikohad ja uuringus osalejate kavandatud arv teostamiskohtade lõikes.

65. Esitatakse uurijate elulookirjeldused koos nende kvalifikatsiooni kirjelduse ja muude asjakohaste dokumentidega. Kirjeldatakse kõiki eelnevaid head kliinilist tava käsitlevaid koolitusi ning kliiniliste uuringute käigus ja patsientide hooldamisel saadud kogemusi.

66. Kirjeldatakse kõiki tingimusi, näiteks majanduslikke huve ja institutsioonilist kuuluvust, mis võivad mõjutada uurija erapooletust.

N. UURINGUKOHA SOBIVUS (TEAVE IGA ASJAOMASE LIIKMESRIIGI KOHTA)

67. Vastavalt asjaomases liikmesriigis kohaldatavale korrale esitatakse kliinilise uuringu teostamiskohaks oleva kliiniku/asutuse juhataja või mõne muu vastutava isiku poolt väljastatud nõuetekohaselt põhjendatud kirjalik kinnitus teostamiskoha kliinilisteks uuringuteks sobivuse kohta vastavalt uuritava ravimi olemusele ja kasutusviisile; kinnitus sisaldab rajatiste, varustuse ja personali sobivuse kirjeldust ja eksperditeadmiste kirjeldust.

O. Tõend kindlustuskaitse või kahjude hüvitamise kohta (teave iga asjaomase liikmesriigi kohta)

68. Kui see on nõutav, esitatakse tõend kindlustuse, garantii või sarnase korralduse kohta.

P. RAHASTAMISKORD JA MUU KORD (TEAVE IGA ASJAOMASE LIIKMESRIIGI KOHTA)

69. Kliinilise uuringu rahastamise lühikirjeldus.

▼B

70. Esitatakse teave finantstehingute kohta ning uuringus osalejatele, uurijatele ja uuringu teostamiskohtadele kliinilises uuringus osalemise eest makstud hüvitiste kohta.

71. Esitatakse sponsori ja uuringu teostamiskoha vahel sõlmitud kõigi muude kokkulepete kirjeldus.

Q. TÕENDUS TASUDE MAKSMISE KOHTA (TEAVE IGA ASJAOMASE LIIKMESRIIGI KOHTA)

72. Vajadusel esitatakse maksetõendid.

R. TÕENDUS SELLE KOHTA, ET ANDMEID TÖÖDELDAKSE KOOSKÕLAS LIIDU ANDMEKAITSEÕIGUSEGA

73. Esitatakse sponsori või tema esindaja kinnitus selle kohta, et andmeid kogutakse ja töödeldakse kooskõlas direktiiviga 95/46/EMÜ.

▼B

II LISA

OLULISTE MUUDATUSTE TAOTLUSTOIMIK

A. SISSEJUHATUS JA ÜLDPÕHIMÕTTED

1. Kui oluline muudatus hõlmab rohkem kui ühte sama sponsori ja sama uuritava ravimiga seotud kliinilist uuringut, võib sponsor esitada olulise muudatuse jaoks ühtse loataotluse. Kaaskirjas esitatakse kõigi nende kliiniliste uuringute loetelu, mida olulise muudatuse taotlus hõlmab koos kõigi ELi kliinilise uuringu numbritega ja vastavate muudatuste koodidega.

2. Taotluse allkirjastab sponsor või sponsori esindaja. Allkirjaga kinnitatakse, et sponsor on veendunud, et:

   a) esitatud teave on täielik;

   b) lisatud dokumendid sisaldavad täpset ülevaadet olemasolevast teabest, ning

   c) kliinilist uuringut jätkatakse vastavalt muudetud dokumentidele.

B. KAASKIRI

3. Kaaskirjas esitatakse järgmine teave:

   a) teema real esitatakse ELi kliinilise uuringu number, kliinilise uuringu nimetus ja olulise muudatuse kood, mis on muudatuse unikaalne tunnus ning mida tuleb järjekindlalt kasutada kogu taotlustoimikus;

   b) taotleja tunnusandmed;

   c) olulise muudatuse identimisnumber (sponsori tehtud muudatuse kood ja kuupäev); üks muudatus võib viidata mitmele väiksemale muudatusele uuringuplaanis või teaduslikes tõendavates dokumentides;

   d) esile toodud märge mis tahes eriküsimuste kohta seoses muudatusega ning märge selle kohta, kus asjakohane teave või tekst asub algses taotlustoimikus;

   e) viide mis tahes teabele, mis ei sisaldu muudatuse taotlusvormil ja mis võiks mõjutada uuringus osalejatele avalduvat ohtu, ning

   f) vajaduse korral kõigi oluliselt muudetud kliiniliste uuringute loetelu ELi uuringunumbrite ja asjakohaste muudatuste koodidega.

C. MUUDATUSE TAOTLUSVORM

4. Korrektselt täidetud muudatuse taotlusvorm.

D. MUUDATUSE KIRJELDUS

5. Muudatusi esitatakse ja kirjeldatakse järgmiselt:

   a) muudetavate dokumentide väljavõte, milles on jälita muutusi funktsiooni abil näha varasem ja uus sõnastus, ning selline väljavõte, milles on näha üksnes uus sõnastus, ning muudatuste selgitus, ning

   b) olenemata punktist a tuleb juhul, kui parandused on nii laiaulatuslikud, et need õigustavad dokumendi uut versiooni, esitada kogu dokumendi uus versioon (sellisel juhul esitatakse dokumendis tehtud muudatuste loetelu lisatabelis, loetelus võib identseid parandusi rühmitada).

▼B

6. Dokumendi uuele versioonile märgitakse kuupäev ja ajakohastatud versiooninumber.

E. TÕENDAV TEAVE

7. Vajaduse korral hõlmab täiendav tõendav teave vähemalt järgmist:

a) kokkuvõtteid andmete kohta;

b) ajakohastatud üleüldist riski ja kasu suhte hinnangut;

c) võimalikke tagajärgi kliinilises uuringus juba osalevatele isikutele;

d) võimalikke tagajärgi tulemuste hindamisele;

e) dokumente uuringus osalejatele antava teabe muudatuste, teadva nõusoleku menetluse, teadva nõusoleku vormide, teabelehtede või kirjalike kutsete kohta, ning

f) olulise muudatuse taotluses taotletud muudatuste põhjendus.

F. ELI TAOTLUSVORMI AJAKOHASTAMINE

8. Kui oluline muudatus hõlmab parandusi I lisas viidatud kliinilise uuringu ELi taotlusvormil, esitatakse taotlusvormi muudetud versioon. Muudetud versioonis esitatakse oluliste muudatustega osad esile toodult.

G. TÕENDUS TASUDE MAKSMISE KOHTA (TEAVE IGA ASJAOMASE LIIKMESRIIGI KOHTA)

9. Vajadusel esitatakse maksetõendid.

▼B

III LISA

OHUTUSARUANNE

1. SPONSORI TEAVITAMINE UURIJA POOLT TÕSISTE KÕRVALNÄHTUDE KORRAL

1. Pärast kliinilise uuringu lõppemist ei pea uurija aktiivselt jälgima tema poolt ravitud uuringus osalejaid kõrvalnähtude suhtes, kui uuringuplaanis ei ole sätestatud teisiti.

2. RAVIMAMETI TEAVITAMINE SPONSORI POOLT VÕIMALIKUST SENITEADMATA TÕSISEST KÕRVALTOIMEST VASTAVALT ARTIKLILE 42

2.1. **Kõrvalnähud ja põhjuslik seos**

2. Ravivigadest, rasedustest ja uuringuplaanis ette nägemata kasutamistest, sealhulgas toote väärkasutusest ja kuritarvitamisest tuleb teatada samas korras nagu kõrvaltoimetest.

3. Otsustades, kas kõrvalnäht on kõrvaltoime, võetakse arvesse, kas on olemas põhjendatud võimalus leida kõrvalnähu ja uuritava ravimi vahel põhjuslik seos, võttes aluseks olemasoleva tõendusmaterjali.

4. Kui kõrvaltoimest teatanud uurija ei ole esitanud teavet põhjusliku seose kohta, peab sponsor temaga nõu ja julgustab teda väljendama oma arvamust kõnealuses küsimuses. Sponsor ei langeta uurija hinnangut põhjusliku seose kohta. Kui sponsor ei nõustu uurija hinnanguga põhjusliku seose kohta, esitatakse teavitamisel nii uurija kui ka sponsori arvamus.

2.2. **Oletatavus, ettearvamatus ja ohutusteave**

5. Otsustades, kas kõrvalnäht on ettearvamatu, võetakse arvesse, kas näht annab olulist lisateavet teadaolevate varem dokumenteeritud tõsiste kõrvaltoimete spetsiifilisuse, esinemuse suurenemise või raskusastme kohta.

6. Sponsor määratleb kõrvaltoime ootuspärasuse ohutusteabes. Ootuspärasuse määramisel võetakse aluseks toimeainega seotud varem registreeritud nähte ja mitte ravimi eeldatavate farmakoloogiliste omaduste või uuringus osaleja haigusega seotud nähte.

7. Ohutusteave esitatakse ravimi omaduste kokkuvõttes või uurijateatmikus. Kaaskirjas osutatakse ohutusteabe asukohale taotlustoimikus. Kui uuritaval ravimil on mitmes asjaomases liikmesriigis müügiluba, kuid ravimi omaduste kokkuvõtted on erinevad, valib sponsor ohutusteabeks ravimi omaduste kokkuvõtte, mis on uuringus osaleja ohutuse suhtes kõige asjakohasem.

8. Kliinilise uuringu teostamise käigus võib ohutusteavet muuta. Võimalikust seniteadmata tõsisest kõrvaltoimest teatamisel lähtutakse selle kõrvaltoime ilmnemise ajal kehtivast ohutusteabest. Seega mõjutab ohutusteabe muutmine nende kõrvaltoimete arvu, millest tuleb teatada kui võimalikest seniteadmata tõsistest kõrvaltoimetest. Iga-aastase ohutusaruande eesmärgil kohaldatava ohutusteabe kohta vt käesoleva lisa punkti 3.

9. Kui kõrvaltoimest teatanud uurija on andnud teavet ootuspärasuse kohta, võtab sponsor seda arvesse.

▼B

2.3. **Teave võimalikest seniteadmata tõsistest kõrvaltoimetest teatamise kohta**

10. Kõnealune teave hõlmab vähemalt järgmist:

a) kehtiv ELi uuringunumber;

b) sponsori uurimuse number;

c) üks identitav kodeeritud uuringus osaleja;

d) üks identitav teataja;

e) üks võimalik seniteadmata tõsine kõrvaltoime;

f) üks kahtlusalune uuritav ravim (sealhulgas toimeaine nimi/kood);

g) hinnang põhjusliku seose kohta.

11. Lisaks esitatakse teate elektroonilise töötlemise huvides järgmised administratiivandmed:

a) saatja (juhtumi) ohutusaruande unikaalne tähis;

b) algse teabe esmasest allikast saamise kuupäev;

c) kõige hiljutisema teabe saamise kuupäev;

d) juhtumi üleilmne unikaalne identimisnumber;

e) saatja tähis.

2.4. **Võimalike seniteadmata tõsiste kõrvaltoimete järelaruanded**

12. Kui esialgne aruanne artikli 42 lõike 2 punktis a viidatud võimaliku seniteadmata tõsise kõrvaltoime, näiteks surmaga lõppev või eluohtlik kohta ei ole täielik, näiteks kui sponsor ei ole esitanud kogu teavet seitsme päeva jooksul, esitab sponsor järgmise kaheksa päeva jooksul esialgsel teabel põhineva täieliku aruande.

13. Ajaarvestus esialgse aruande esitamiseks (menetluse 0. päev = Di 0) algab niipea, kui sponsor saab teabe aruande koostamiseks vajalike miinimumkriteeriumid kohta.

14. Kui sponsor saab uut ja olulist teavet juhtumi kohta, millest on juba teatatud, algab ajaarvestus jälle päevast null ehk uue teabe vastuvõtmise päevast. Kõnealune teave esitatakse järelaruandena 15 päeva jooksul.

15. Kui artikli 42 lõike 2 punktis c viidatud võimaliku seniteadmata tõsise kõrvaltoime (mis esialgse arvamuse kohaselt ei olnud ei surmav ega eluohtlik, kuid mis lõpeb surmaga või osutub eluohtlikuks) esialgne aruanne ei ole täielik, esitatakse järelaruanne niipea kui võimalik, kuid kõige hiljem seitsme päeva jooksul pärast esmakordset teadasaamist, et kõrvaltoime lõppes surmaga või oli eluohtlik. Sponsor esitab täieliku aruande järgmise kaheksa päeva jooksul.

16. Kui võimalik seniteadmata tõsine kõrvaltoime, mis esialgse arvamuse kohaselt ei olnud ei surmav ega eluohtlik, lõpeb surmaga või osutub eluohtlikuks enne, kui esialgne aruanne on ära saadetud, koostatakse koondaruanne.

2.5. **Ravirühmadesse jaotuse pimemenetluse katkestamine**

17. Uurija katkestab uuringus osaleja ravirühmadesse jaotuse pimemenetluse kliinilise uuringu käigus üksnes siis, kui pimemenetluse katkestamine on vajalik uuringus osaleja ohutuse tagamiseks.

▼B

18. Võimalikust seniteadmata tõsisest kõrvaltoimest ravimiametile teatades katkestab uurija üksnes selle uuringus osaleja ravirühmadesse jaotuse pimemenetluse, kellel kõrvaltoime ilmnes.

19. Kui tegemist võib olla võimaliku seniteadmata tõsise kõrvaltoimega, katkestab sponsor pimemenetluse üksnes selle üksiku uuringus osaleja suhtes. Pimemenetlus säilitatakse teiste isikute suhtes, kes vastutavad käimasoleva kliinilise uuringu teostamise eest (juhtkond, järelevalve teostajad, uurijad), ja nende isikute suhtes, kes vastutavad andmeanalüüsi ja tulemuste tõlgenduse eest kliinilise uuringu lõppedes (näiteks biomeetria spetsialistid).

20. Pimemenetluse katkestamisel saadud teabele on juurdepääs üksnes isikutel, kes on seotud ohutusaruande esitamisega ravimiametile, andmeohutuse järelevalvenõukogudele või isikutele, kes koostavad käimasoleva kliinilise uuringu ohutushinnangut.

21. Kõrge haigestumuse või suremusega seotud haiguse kohta teostatavates kliinilistes uuringutes, milles efektiivsustulemusnäitajad võivad olla ka võimalikud seniteadmata tõsised kõrvaltoimed, või kui suremus või muu tõsine tagajärg, millest on võimalik teatada kui võimalikust seniteadmata tõsisest kõrvaltoimest, on kliinilise uuringu efektiivsustulemusnäitaja, siis võib pimemenetluse süstemaatiline katkestamine ohtu seada kliinilise uuringu terviklikkuse. Kõnealuste ja sarnaste asjaolude puhul märgib sponsor uuringuplaanis, milliseid tõsiseid kõrvalnähte käsitatakse haigusega seotuna ning milliste puhul ei ole vaja süstemaatilist pimemenetluse katkestamist ja kiirteavitamist.

22. Juhul kui pärast pimemenetluse katkestamist osutus kõrvalnäht võimalikuks seniteadmata tõsiseks kõrvaltoimeks, kohaldatakse võimalikest seniteadmata tõsistest kõrvaltoimetest teatamise korda vastavalt artiklile 42 ja käesoleva lisa osale 2.

3. SPONSORI IGA-AASTANE OHUTUSARUANNE

23. Ohutusaruandele lisatakse aruandlusperioodi alguses kehtinud ohutusteave.

24. Aruandlusperioodi alguses kehtinud ohutusteave on kogu aruandlusperioodi ohutusteave.

25. Kui ohutusteabesse tehakse olulisi muudatusi aruandlusperioodi jooksul, loetletakse need iga-aastases ohutusaruandes. Sel juhul lisatakse ohutusaruandele nii aruandlusperioodi alguses kehtinud ohutusteave kui ka läbivaadatud ohutusteave. Vaatamata ohutusteabe muudatusele on aruandlusperioodi alguses kehtinud ohutusteave kogu aruandlusperioodi ohutusteave.

▼B

IV LISA

KLIINILISE UURINGU TULEMUSTE KOKKUVÕTTE SISU

Kliinilise uuringu tulemuste kokkuvõte sisaldab teavet järgmiste elementide kohta:

A. KLIINILIST UURINGUT HÕLMAV TEAVE:

1. kliinilise uuringu tunnusandmed (sealhulgas uuringu nimetus ja uuringuplaani number);

2. tunnusandmed (sealhulgas ELi uuringunumber, muud tunnusandmed);

3. sponsori andmed (sealhulgas teaduslikud ja üldsuse kontaktpunktid);

4. pediaatrilised õigusalased üksikasjad (sealhulgas teave selle kohta, kas kliiniline uuring on osa pediaatrilise uuringu programmist);

5. tulemuste analüüsi etapp (sealhulgas teave andmete vaheanalüüsi lõppkuupäeva kohta ja vaheanalüüsi või lõppanalüüsi etapi kohta, kliinilise uuringu üleüldine lõppkuupäev). Kliiniliste uuringute puhul, mis dubleerivad uurimusi ravimite kohta, millel on juba müügiluba ja mida kasutatakse vastavalt müügiloa tingimustele, peaks tulemuste kokkuvõttes ära tooma ka kliinilise uuringu üldtulemuses ilmnenud küsitavused asjaga seotud ravimi tõhususe asjakohaste aspektide kohta;

6. üldine teave kliinilise uuringu kohta (sealhulgas teave uuringu põhieesmärkide, uuringu kavandamise ja teadusliku tausta kohta ja uuringu põhjendus; uuringu algkuupäev, uuringus osalejate kaitse meetmed, taustravi ning kasutatud statistilised meetodid);

7. uuringus osalejate kogum (sealhulgas teave tegelikult kliinilises uuringus osalenute arvu kohta asjaomases liikmesriigis, liidus ja kolmandates riikides; vanuseline jaotus, sooline jaotus).

B. UURINGUS OSALEJATE ARVESTUS:

1. värbamine (sealhulgas teave kontrollitud, värvatud ja uuringust eemaldatud osalejate arvu kohta; kaasamise või mittekaasamise kriteeriumid; juhuslikustamise ja pimemenetluse üksikasjad; kasutatud uuritavad ravimid).

2. ravi määramise eelne periood;

3. ravi määramise järgsed perioodid.

C. PÕHIANDMED:

1. põhiandmed (nõutav) — vanus;

2. põhiandmed (nõutav) — sugu;

3. põhiandmed (vabatahtlik) — uurimuspõhised andmed.

D. TULEMUSNÄITAJAD:

1. tulemusnäitajate määratlused ([1])

2. tulemusnäitaja nr 1

statistilised analüüsid

([1]) Teave esitatakse kõigi uuringuplaanis määratletud tulemusnäitajate kohta.

▼B

3. tulemusnäitaja nr 2

statistilised analüüsid

E. KÕRVALNÄHUD:

1. kõrvalnähtusid käsitlev teave;

2. kõrvalnähtude aruandlusrühm;

3. tõsine kõrvalnäht;

4. mittetõsine kõrvalnäht.

F. TÄIENDAV TEAVE:

1. üldised olulised muudatused;

2. üldised katkestused ja taasalustamised;

3. piirangud, võimalike kallutuste ja ebatäpsuste allikate käsitlemine ning vastuväited;

4. teabe esitaja kinnitus esitatud teabe täpsuse kohta.

▼B

V LISA

KLIINILISE UURINGU TULEMUSTE KOKKUVÕTTE SISU TAVAKASUTAJATE JAOKS

Kliinilise uuringu tulemuste kokkuvõte tavakasutajate jaoks sisaldab teavet järgmiste elementide kohta:

1. kliinilise uuringu tunnusandmed (sealhulgas uuringu nimetus, uuringuplaani number, ELi uuringunumber ja muud tunnusandmed);

2. sponsori nimi ja kontaktandmed;

3. üldine teave kliinilise uuringu kohta (sealhulgas teave uuringu läbiviimine koha ja aja kohta, teave uuringu põhieesmärkide kohta ja uuringu läbiviimise põhjuste selgitus);

4. uuringus osalejate kogum (sealhulgas teave tegelikult uuringus osalenute arvu kohta asjaomases liikmesriigis, liidus ja kolmandates riikides; vanuseline ja sooline jaotus, kaasamise või mittekaasamise kriteeriumid);

5. kasutatud uuritavad ravimid;

6. kõrvaltoimete kirjeldus ja esinemissagedus;

7. kliinilise uuringu üldtulemused;

8. kommentaarid kliinilise uuringu tulemuse kohta;

9. viide selle kohta, kas on kavas kliinilised järeluuringud;

10. viide selle kohta, kust leida lisateavet.

▼B

VI LISA

UURITAVA JA TÄIENDAVA RAVIMI MÄRGISTAMINE

A. MÜÜGILOATA UURITAVAD RAVIMID

A.1. **Üldeeskirjad**

1. Sise- ja välispakendile märgitakse järgmine teave:

a) peamise kontaktpunkti nimi, aadress ja telefoninumber, et küsida teavet ravimi, kliinilise uuringu ja pimemenetluse erakorralise katkestamise kohta; peamine kontaktpunkt võib olla sponsor, lepinguline uurimisorganisatsioon või uurija (käesolevas lisas edaspidi „peamine kontaktpunkt”);

b) aine nimetus ja tugevus või tõhusus, ning pimemenetlusega kliiniliste uuringute puhul on aine nimetus kirjas koos võrdlusravimi või platseebo nimega nii müügiloata uuritava ravimi pakendil kui võrdlusravimi või platseebo pakendil;

c) ravimivorm, manustamisviis, üksikannuste kogus;

d) partiinumber või kood, mis võimaldab tuvastada sisu ja pakendamisega seonduvat;

e) kliinilise uuringu tunnuskood, mis võimaldab tuvastada uuringut, selle teostamiskohta, uurijat ja sponsorit, kui seda ei ole mujal märgitud;

f) uuringus osaleja identimisnumber ja/või ravi number ning vajaduse korral visiidi number;

g) uurija nimi (kui seda ei ole esitatud punktides a või e);

h) ravimi kasutamisjuhis (viide pakendi infolehele või muule selgitavale dokumendile, mis on suunatud uuringus osalejale või ravimit manustavale isikule);

i) märge „Kasutamiseks ainult kliinilistes uuringutes” või samalaadne märge;

j) hoiustamistingimused;

k) kasutusaeg (kõlblikkusaja lõpp või vajaduse korral uuesti kontrollimise kuupäev) vormingus „kuu ja aasta”, mis välistaks igasuguse mitmetähenduslikkuse, ning

l) märge „Hoida lastele kättesaamatus kohas”, välja arvatud juhul, kui ravimit kasutatakse uuringus, kus uuringus osaleja ei võta ravimit koju kaasa.

2. Eespool nimetatud teabe selgitamiseks võib lisada sümboleid või piktogramme. Lisada võib täiendavat teavet, hoiatusi või käitlemisjuhendeid.

3. Peamise kontaktpunkti aadress ja telefoninumber ei ole märgistusel nõutavad, kui ravimiuuringus osalejale antakse kõnealuste andmetega infoleht või kaart ja osalejale on selgitatud, et seda tuleb kogu aeg kaasas kanda.

A.2. **Esmapakendi piiratud märgistamine**

A.2.1. *Kokkukuuluv sise- ja välispakend*

4. Kui ravim antakse uuringus osalejale või ravimit manustavale isikule sise- ja välispakendis, mis kuuluvad kokku, ja välispakendil on

▼B

esitatud punktis A.1 osutatud teave, märgitakse sisepakendile (või sisepakendis olevale pitseeritud doseerimisseadele) järgmine teave:

a) peamise kontaktpunkti nimi;

b) ravimivorm, manustamisviis (ei pea märkima suukaudu manustatava tahke doseeritud ravimi puhul), üksikannuste kogus ja kliinilise uuringu korral, mille puhul märistust ei peideta, ka ravimi nimi/-tähis ja tugevus/tõhusus;

c) partiinumber või kood, mis võimaldab tuvastada sisu ja pakendamisega seonduvat;

d) kliinilise uuringu tunnuskood, mis võimaldab tuvastada uuringut, selle teostamiskohta, uurijat ja sponsorit, kui seda ei ole mujal märgitud;

e) uuringus osaleja identimisnumber ja/või ravi number ning vajaduse korral visiidi number ning

f) kasutusaeg (kõlblikkusaja lõpp või vajaduse korral uuesti kontrollimise kuupäev) vormingus „kuu ja aasta”, mis välistaks igasuguse mitmetähenduslikkuse.

A.2.2. *Väike sisepakend*

5. Kui sisepakend on mullpakend või väikepakend (nt ampull), millele ei saa märkida punkti A.1. kohast teavet, lisatakse välispakend, millele märgitakse kõnealune teave. Sisepakendile märgitakse:

a) peamise kontaktpunkti nimi;

b) manustamisviis (ei pea märkima suukaudu manustatava tahke doseeritud ravimi puhul) ja avatud kliinilise uuringu korral, mille puhul märistust ei peideta, ka ravimi nimi/tähis ja tugevus/tõhusus;

c) partiinumber või kood, mis võimaldab tuvastada sisu ja pakendamisega seonduvat;

d) kliinilise uuringu tunnuskood, mis võimaldab tuvastada uuringut, selle teostamiskohta, uurijat ja sponsorit, kui seda ei ole mujal märgitud;

e) uuringus osaleja identimisnumber/ravi number ning vajaduse korral visiidi number;

f) kasutusaeg (kõlblikkusaja lõpp või vajaduse korral uuesti kontrollimise kuupäev) vormingus „kuu ja aasta”, mis välistaks igasuguse mitmetähenduslikkuse.

B. MÜÜGILOATA TÄIENDAV RAVIM

6. Sise- ja välispakendile märgitakse järgmine teave:

a) peamise kontaktpunkti nimi;

b) ravimi nimetus, tugevus ja ravimivorm;

c) toimeainete kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ühe doosiühiku kohta;

d) partiinumber või kood, mis võimaldab tuvastada sisu ja pakendamisega seonduvat;

e) kliinilise uuringu tunnuskood, mis võimaldab tuvastada kliinilise uuringu teostamiskohta, uurijat ja uuringus osalejat;

▼B

f) ravimi kasutamisjuhis (viide pakendi infolehele või muule selgitavale dokumendile, mis on suunatud uuringus osalejale või ravimit manustavale isikule);

g) märge „Kasutamiseks ainult kliinilistes uuringutes” või samalaadne märge;

h) hoiustamistingimused ning

i) kasutusaeg (kõlblikkusaja lõpp või vajaduse korral uuesti kontrollimise kuupäev).

C. MÜÜGILOAGA UURITAVATE RAVIMITE TÄIENDAV MÄRGISTAMINE

7. Vastavalt artikli 67 lõikele 2 märgitakse sise- ja välispakendile järgmine teave:

a) peamise kontaktpunkti nimi;

b) kliinilise uuringu tunnuskood, mis võimaldab tuvastada kliinilise uuringu teostamiskohta, uurijat, sponsorit ja uuringus osalejat;

c) märge „Kasutamiseks ainult kliinilistes uuringutes” või samalaadne märge.

D. TEABE ASENDAMINE

8. Osades A, B ja C nimetatud osateabe, välja arvatud lõikes 9 nimetatud osateabe, võib ravimi märgistusest välja jätta ja teha selle kättesaadavaks muude vahendite kaudu, näiteks kasutades tsentraliseeritud elektroonilist juhuslikustamise süsteemi või tsentraliseeritud teabesüsteemi) tingimusel, et see ei kahjusta uuringus osaleja ohutust ega andmete usaldusväärsust ja stabiilsust. Teabe väljajätmist põhjendatakse uuringuplaanis.

9. Järgmistes punktides osutatud osateavet ei või ravimi märgistusest välja jätta:

a) lõike 1 punktid b, c, d, f, j ja k;

b) lõike 4 punktid b, c, e ja f;

c) lõike 5 punktid b, c, e ja f;

d) lõike 6 punktid b, d, f, h ja j.

▼B

VII LISA

VASTAVUSTABEL

Direktiiv 2001/20/EÜ	Käesolev määrus
Artikli 1 lõige 1	Artikkel 1, artikli 2 lõige 1 ja lõike 2 punktid 1, 2 ja 4
Artikli 1 lõige 2	Artikli 2 lõike 2 punkt 30
Artikli 1 lõike 3 esimene lõik	—
Artikli 1 lõike 3 teine lõik	Artikli 47 kolmas lõik
Artikli 1 lõige 4	Artikli 47 teine lõik
Artikkel 2	Artikkel 2
Artikli 3 lõige 1	—
Artikli 3 lõige 2	Artiklid 4 ja 28, 29 ja 76
Artikli 3 lõige 3	Artikli 28 lõike 1 punkt f
Artikli 3 lõige 4	Artikli 28 lõike 1 punkt g
Artikkel 4	Artikli 10 lõige 1, artiklid 28, 29 ja 32
Artikkel 5	Artikli 10 lõige 2, artiklid 28, 29 ja 31
Artikkel 6	Artiklid 4–14
Artikkel 7	Artiklid 4–14
Artikkel 8	—
Artikkel 9	Artiklid 4–14
Artikli 10 punkt a	Artiklid 15–24
Artikli 10 punkt b	Artikkel 54
Artikli 10 punkt c	Artiklid 37 ja 38
Artikkel 11	Artikkel 81
Artikkel 12	Artikkel 77
Artikli 13 lõige 1	Artikli 61 lõiked 1–4
Artikli 13 lõige 2	Artikli 61 lõige 2
Artikli 13 lõike 3 esimene lõik	Artikli 62 lõige 1 artikli 63 lõiked 1 ja 3
Artikli 13 lõike 3 teine lõik	Artikli 63 lõige 1
Artikli 13 lõike 3 kolmas lõik	—
Artikli 13 lõige 4	Artikkel 62
Artikli 13 lõige 5	—
Artikkel 14	Artiklid 66–70
Artikli 15 lõige 1	Artikli 78 lõiked 1, 2 ja 5
Artikli 15 lõige 2	Artikli 78 lõige 6

▼B

Direktiiv 2001/20/EÜ	Käesolev määrus
Artikli 15 lõige 3	—
Artikli 15 lõige 4	—
Artikli 15 lõige 5	Artiklid 57, 58 ja artikli 78 lõige 7
Artikkel 16	Artikkel 41
Artikli 17 lõike 1 punktid a–c	Artikkel 42
Artikli 17 lõike 1 punkt d	—
Artikli 17 lõige 2	Artikkel 43
Artikli 17 lõike 3 punkt a	—
Artikli 17 lõike 3 punkt b	Artikli 44 lõige 1
Artikkel 18	—
Artikli 19 esimese lõigu esimene lause	Artikkel 75
Artikli 19 esimese lõigu teine lause	Artikkel 74
Artikli 19 teine lõik	Artikkel 92
Artikli 19 kolmas lõik	—
Artikkel 20	—
Artikkel 21	Artikkel 88
Artikkel 22	—
Artikkel 23	—
Artikkel 24	—