

II

(Forberedende retsakter)

KOMMISSIONEN

Ændret forslag til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning og administrative bestemmelser om anvendelse af god klinisk praksis (GCP) ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug⁽¹⁾

(1999/C 161/05)

(EØS-relevant tekst)

KOM(1999) 193 endelig udg. — 97/0197(COD)

(Forelagt af Kommissionen i henhold til EF-traktatens artikel 189 A, stk. 2 af 27. april 1999)

⁽¹⁾ EFT C 306 af 8.10.1997, s. 9.

OPRINDELIGT FORSLAG

Forslag til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning og administrative bestemmelser om gennemførelse af god klinisk praksis (GCP) ved gennemførelse af kliniske afprøvninger af lægemidler til human brugEUROPA-PARLAMENTET OG RÅDET FOR DEN
EUROPÆISKE UNION HAR —

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab, særlig artikel 100 A,

under henvisning til forslag fra Kommissionen,

under henvisning til udtalelse fra Det Økonomiske og Sociale Udvalg,

i henhold til fremgangsmåden i artikel 189 B i traktaten, og

ud fra følgende betragtninger:

Rådets direktiv 65/65/EØF⁽¹⁾ indeholder krav om, at ansøgninger om markedsføringstilladelse for lægemidler skal omfatte oplysninger og dokumentation for resultaterne af forsøg og kliniske afprøvninger, der er gennemført med præparatet; Rådets direktiv 75/318/EØF⁽²⁾ fastlægger ensartede bestemmelser om indsamling af disse oplysninger samt deres udformning;

⁽¹⁾ EFT L 22 af 9.2.1965, s. 1.⁽²⁾ EFT L 147 af 9.6.1975, s. 1.

ÆNDRET FORSLAG

Forslag til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning og administrative bestemmelser om anvendelse af god klinisk praksis (GCP) ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brugEUROPA-PARLAMENTET OG RÅDET FOR DEN
EUROPÆISKE UNION HAR —

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab, særlig artikel 100 A,

under henvisning til forslag fra Kommissionen⁽¹⁾,under henvisning til udtalelse fra Det Økonomiske og Sociale Udvalg⁽²⁾,

i henhold til fremgangsmåden i artikel 189 B i traktaten, og

ud fra følgende betragtninger:

(1) (uændret)

⁽¹⁾ EFT C 306 af 8.10.1997, s. 9.⁽²⁾ EFT C 95 af 30.3.1998, s. 1.

OPRINDELIGT FORSLAG

det anerkendte grundlag for gennemførelse af kliniske afprøvninger på mennesker bygger på den nuværende udgave af Helsinki-erklæringen og Europarådets udkast til konvention om beskyttelse af menneskerettighederne og værdighed for mennesker med hensyn til anvendelse af biologi og medicin; beskyttelsen af forsøgspersonerne sikres via risikovurdering, der er baseret på toksikologiske forsøg forud for enhver klinisk afprøvning, screening via etiske komiteer, medlemsstaternes myndigheder og beskyttelse af personlige data;

for at opnå den maksimale sundhedsbeskyttelse bør de ressourcer, der afsættes til lægemiddelforskning, ikke spredes på unyttige eller gentagne forsøg hverken inden for Fællesskabet eller i tredjelande; harmoniseringen af tekniske krav til udvikling af lægemidler bør derfor fortsættes inden for de egnede fora, herunder den internationale harmoniseringskonference

ved multicenterafprøvninger, der gennemføres i mere end en medlemsstat med mange forskellige undersøgelsessteder, kan der opstå forsinkelser med hensyn til afprøvningens påbegyndelse på grund af de mange forskellige procedurer, der findes, med henblik på at opnå udtalelser fra de etiske komiteer; ved sådanne afprøvninger vil en enkelt udtalelse for hvert berørt medlemsstat kunne mindske forsinkelserne, uden at forsøgspersonernes velfærd derved forringes, og der vil være mulighed for at afvise den på specifikke steder, hvis faciliteterne ikke er egnede;

ÆNDRET FORSLAG

(2) det anerkendte grundlag for gennemførelse af kliniske forsøg på mennesker bygger på den nuværende udgave af Helsinki-erklæringen og Europarådets konvention om beskyttelse af menneskerettighederne og værdighed for mennesker med hensyn til anvendelse af biologi og medicin; beskyttelsen af forsøgspersonerne sikres via risikovurdering, der er baseret på resultaterne af toksikologiske forsøg forud for enhver klinisk forsøg, screening via etiske komiteer, medlemsstaternes myndigheder og beskyttelse af personlige data;

(3) medlemsstaterne bør fastsætte bestemmelser til beskyttelse af personer, der ikke er stand til at give deres samtykke til at deltage, såsom mindreårige og umyndiggjorte; sådanne personer er ude af stand til frit at give deres samtykke til at deltage i kliniske forsøg, og derfor bør et sådant samtykke gives skriftligt af deres forældre, værge eller en tilsvarende repræsentant;

(4) (uændret)

(5) for lægemidler, der er omfattet af del A i bilaget til Rådets forordning (EØF) nr. 2309/93 ⁽¹⁾ — hvilket er tilfældet for lægemidler bestemt til gen- og celledterapi — skal Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) i samarbejde med Udvalget for Farmaceutiske Specialiteter foretage en videnskabelig evaluering, inden Kommissionen udsteder en markedsføringstilladelse; som led i denne evaluering kan udvalget kræve udtømmende oplysninger om resultaterne af de kliniske forsøg, der danner grundlag for ansøgningen om markedsføringstilladelse, herunder hvorledes disse forsøg er blevet gennemført, og udvalget kan desuden kræve, at ansøgeren gennemfører supplerende kliniske forsøg; derfor bør det fastsættes, at EMA skal have stillet alle oplysninger vedrørende gennemførelse af et påtænkt klinisk forsøg med sådanne lægemidler til rådighed;

(6) ved multicenterforsøg, der gennemføres i mere end en medlemsstat med mange forskellige undersøgelsessteder, kan der opstå forsinkelser med hensyn til forsøgets påbegyndelse på grund af de mange forskellige procedurer, der findes, med henblik på at opnå udtalelser fra de etiske komiteer; ved sådanne forsøg vil en enkelt udtalelse for hvert berørt medlemsstat kunne mindske forsinkelserne, uden at forsøgspersonernes velfærd derved forringes, og der vil være mulighed for at afvise det på specifikke steder, hvis faciliteterne ikke er egnede;

⁽¹⁾ EFT L 214 af 24.8.1993, s. 1.

OPRINDELIGT FORSLAG

de medlemsstater, på hvis område afprøvningen finder sted, bør underrettes om, hvornår den kliniske afprøvning påbegyndes og afsluttes, og der bør udveksles relevante oplysninger om kliniske afprøvninger mellem medlemsstaterne indbyrdes;

standarderne for god fremstillingspraksis (GMP) bør anvendes i forbindelse med testpræparater; der bør fastsættes særlige bestemmelser for mærkning af testpræparater;

verifikation af at der er overensstemmelse med standarderne for god klinisk praksis (GCP) og behovet for at underkaste alle data, oplysninger og dokumenter inspektion for at bekræfte, at de er blevet rigtigt udarbejdet, registreret og rapporteret, er en væsentlig forudsætning for at gøre det berettiget at lade mennesker deltage i kliniske afprøvninger; de personer, der deltager i en afprøvning, skal orienteres om og give tilladelse til, at deres personlige oplysninger bliver gennemgået ved kompetente myndigheders og behørigt bemyndigede personers inspektion, forudsat at de personlige oplysninger behandles som strengt fortrolige og ikke gøres offentligt tilgængelige;

dette direktiv gælder ikke forud for Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 95/46/EF af 24. oktober 1995 om beskyttelse af fysiske personer i forbindelse med behandling af personoplysninger og om fri udveksling af sådanne oplysninger⁽¹⁾;

det er også nødvendigt at fastsætte bestemmelser for kontrol med bivirkninger, der opstår ved kliniske afprøvninger, ved at anvende Fællesskabets lægemiddelovervågningsprocedurer for at sikre, at en klinisk afprøvning straks bringes til ophør, hvis der er et uacceptabelt højt risikoniveau;

ÆNDRING FORSLAG

(7) de medlemsstater, på hvis område forsøg finder sted, bør underrettes om, hvad det kliniske forsøg går ud på, og hvornår det påbegyndes og afsluttes, og de andre medlemsstater bør have de samme oplysninger, hvilket de har absolut behov for med henblik på den gensidige anerkendelse af markedsføringstilladelser til det eller de pågældende lægemidler; derfor bør der oprettes en europæisk database over sådanne fortrolige oplysninger;

(8) kliniske forsøg er komplekse processer, der som regel varer over et eller flere år og oftest involverer mange parter og flere undersøgelsessteder, der ofte er beliggende i flere medlemsstater; på nuværende tidspunkt har medlemsstaterne meget divergerende praksis, for så vidt angår regler for påbegyndelse og gennemførelse af kliniske forsøg, og de krav, der stilles for deres afslutning, hvilket medfører forsinkelser og komplikationer, der er til skade for en effektiv gennemførelse inden for Fællesskabet; derfor forekommer det nødvendigt at harmonisere disse praksisser for at forenkle dem og nedbringe fristerne, idet der etableres en klar og gennemsigtig procedure og skabes gunstige betingelser, for at de berørte instanser i Fællesskabet kan foretage en effektiv koordinering af kliniske forsøg, hvilket vil fremme gennemførelsen af det indre marked;

(9) (uændret)

(10) verifikation af at der er overensstemmelse med standarderne for god klinisk praksis (GCP) og behovet for at underkaste alle data, oplysninger og dokumenter inspektion for at bekræfte, at de er blevet rigtigt udarbejdet, registreret og rapporteret, er en væsentlig forudsætning for at gøre det berettiget at lade mennesker deltage i kliniske forsøg; de personer, der deltager i et forsøg, skal orienteres om og give tilladelse til, at deres personlige oplysninger bliver gennemgået ved kompetente myndigheders og behørigt bemyndigede personers inspektion, forudsat at de personlige oplysninger behandles som strengt fortrolige og ikke gøres offentligt tilgængelige;

(11) (uændret)

(12) det er også nødvendigt at fastsætte bestemmelser for kontrol med bivirkninger, der opstår ved kliniske forsøg, ved at anvende Fællesskabets lægemiddelovervågningsprocedurer for at sikre, at et klinisk forsøg straks bringes til ophør, hvis der er et uacceptabelt højt risikoniveau;

⁽¹⁾ EFT L 281 af 23.11.1995, s. 31.

OPRINDELIGT FORSLAG

ÆNDRET FORSLAG

gennemførelsen af kliniske afprøvninger skal regelmæssigt tilpasses til de videnskabelige og tekniske fremskridt for at sikre størst muligt beskyttelse af forsøgspersonerne; det er derfor nødvendigt at indføre en hurtig procedure for tilpasning til de tekniske fremskridt af kravene vedrørende gennemførelse af kliniske afprøvninger, samtidig med at de sikres et nært samarbejde mellem Kommissionen og medlemsstaterne inden for et »stående udvalg for humanmedicinske lægemidler« —

(13) gennemførelsen af kliniske forsøg skal regelmæssigt tilpasses til de videnskabelige og tekniske fremskridt for at sikre størst muligt beskyttelse af forsøgspersonerne; det er derfor nødvendigt at indføre en hurtig procedure for tilpasning til de tekniske fremskridt af kravene vedrørende gennemførelse af kliniske forsøg, samtidig med at der sikres et nært samarbejde mellem Kommissionen og medlemsstaterne inden for et »stående udvalg for humanmedicinske lægemidler« —

UDSTEDT FØLGENDE DIREKTIV:

UDSTEDT FØLGENDE DIREKTIV:

KAPITEL I

Definition og anvendelsesområde*Artikel 1*

1. Dette direktiv vedrører kliniske afprøvninger, herunder multicenterafprøvninger, på mennesker af lægemidler, som defineret i artikel 1 i direktiv 65/65/EØF, men udelukker ikke-interventionsafprøvninger.

2. God klinisk praksis (GCP) er en international etisk og videnskabelig kvalitetsstandard for udformning, gennemførelse, registrering og rapportering af afprøvninger, som indebærer deltagelse af forsøgspersoner. Overholdelse af denne standard sikrer offentligheden, at forsøgspersonernes rettigheder, sikkerhed og velfærd beskyttes i henhold til de principper, der bygger på Helsinki-erklæringen (1964), og at data fra de kliniske afprøvninger er troværdige.

3. Principperne og retningslinjerne for god klinisk praksis vedtages i form af et direktiv rettet til medlemsstaterne i overensstemmelse med den fremgangsmåde, der er fastlagt i artikel 2c i direktiv 75/318/EØF. Kommissionen vil offentliggøre detaljerede vejledninger på grundlag af disse principper, og de vil i fornødent omfang blive revideret i henhold til den tekniske og videnskabelige udvikling.

4. Alle kliniske afprøvninger, inklusive undersøgelser af biotilgængelighed og bioækvivalens, skal udformes, gennemføres og rapporteres i overensstemmelse med standarden for god klinisk praksis.

Anvendelsesområde*Artikel 1*

1. I dette direktiv fastsættes bestemmelser om gennemførelse af god klinisk praksis (GCP) ved gennemførelse af kliniske forsøg, herunder multicenterforsøg, på mennesker med henblik på praktisk anvendeliggørelse af lægemidler, som defineret i artikel 1 i Rådets direktiv 65/65/EØF. Ikke-interventionsforsøg er udelukket fra dette direktivs anvendelsesområde.

2. God klinisk praksis (GCP) er en international etisk og videnskabelig kvalitetsstandard for udformning, gennemførelse, registrering og anmeldelse af forsøg, som indebærer deltagelse af forsøgspersoner. Overholdelse af denne standard sikrer, at forsøgspersonernes rettigheder, sikkerhed og velfærd beskyttes i henhold til de principper, der bygger på Helsinki-erklæringen af 1964 med senere ændringer, og at data fra de kliniske forsøg er troværdige.

3. uændret

4. Alle kliniske forsøg, inklusive undersøgelser af biotilgængelighed og bioækvivalens, skal udformes, gennemføres og anmeldes i overensstemmelse med standarden for god klinisk praksis.

OPRINDELIGT FORSLAG

ÆNDRING FORSLAG

Artikel 2

I dette direktiv anvendes følgende definitioner:

Uønsket hændelse: enhver uheldig medicinsk hændelse, der tilstøder en patient eller en forsøgsperson, der tilføres et lægemiddel, og som ikke nødvendigvis har nogen årsagssammenhæng med denne behandling.

Bivirkning: enhver skadelig og utilsigtet reaktion på et testpræparat, uanset den indgivne dosis.

Klinisk afprøvning: enhver afprøvning på mennesker, der har til formål at afdække eller efterprøve de kliniske, farmakologiske og/eller andre farmakodynamiske virkninger af et testpræparat, og/eller at identificere bivirkninger ved et testpræparat, og/eller at undersøge absorption, distribution, metabolisme og udskillelse af et testpræparat med henblik på at vurdere dets sikkerhed og/eller effekt.

Det omfatter kliniske afprøvninger, der foretages på ét eller flere steder, hvad enten der er tale om én eller flere medlemsstater; ikke-interventionsafprøvninger er ikke omfattet.

Etisk komité: et uafhængigt organ, der består af personer fra sundhedsprofessionerne og lægfolk, der har til opgave at sikre, at personer, der deltager i en afprøvning, beskyttes med hensyn til rettigheder, sikkerhed og velfærd, samt at fremtræde som garant over for offentligheden for denne beskyttelse, bl.a. ved at fremsætte udtalelser om forsøgsprotokollen, investigators egnethed, faciliteter, og de metoder og det materiale, der skal anvendes med henblik på at opnå og dokumentere forsøgspersonernes informerede samtykke.

Definitioner

Artikel 2

I dette direktiv anvendes følgende definitioner:

1) *Klinisk forsøg:* ethvert forsøg på mennesker, der har til formål at afdække eller efterprøve de kliniske, farmakologiske og/eller andre farmakodynamiske virkninger af et testpræparat, og/eller at identificere bivirkninger ved et testpræparat, og/eller at undersøge absorption, distribution, metabolisme og udskillelse af et eller flere testpræparater med henblik på at vurdere sikkerhed og/eller effekt.

Det omfatter kliniske forsøg, der foretages på et sted eller på flere steder i løbet af den periode, hvor disse kliniske forsøg gennemføres.

2) *Multicenterforsøg:* et klinisk forsøg, der gennemføres efter én og samme forsøgsprotokol, men på forskellige steder og dermed af flere investigatore; forsøgsstederne kan være beliggende i en enkelt medlemsstat, i flere medlemsstater og/eller i nogle medlemsstater og nogle tredjelande.

3) *Ikke-interventionsforsøg:* et klinisk forsøg, hvor udvælgelse af forsøgspersoner eller tildeling af lægemidler eller de undersøgelser, der gennemføres, eller den medicinske eller biologiske opfølgning af forsøgspersoner falder inden for normal medicinsk praksis.

4) *Testpræparat:* en lægemiddelform af et aktivt stof eller placebo, der afprøves eller anvendes som referencepræparat i et klinisk forsøg, herunder et præparat med en markedsføringstilladelse, når det anvendes eller samles (formuleret eller pakket) på en anden måde end den godkendte form, eller når det anvendes til en ikke-godkendt indikation, eller når det anvendes for at opnå yderligere oplysninger om en godkendt anvendelse.

OPRINDELIGT FORSLAG

Inspektion: den handling, hvorved en kompetent myndighed gennemfører en officiel kontrol af dokumenter, faciliteter, journaler, kvalitetssikringsordninger og alle andre hjælpemidler, som den kompetente myndighed anser for at have relation til den kliniske afprøvning, og som kan være lokaliseret på afprøvningsstedet, hos sponsor og/eller kontraktforskningsorganisationen, eller på andre faciliteter, som den kompetente myndighed finder relevante.

Testpræparat: en lægemiddelform af et aktivt stof eller placebo, der afprøves eller anvendes som referencepræparat i en klinisk afprøvning, herunder et præparat med en markedsføringstilladelse, når det anvendes eller samles (formuleret eller pakket) på en anden måde end den godkendte form, eller når det anvendes til en ikke-godkendt indikation, eller når det anvendes for at opnå yderligere oplysninger om en godkendt anvendelse.

Investigator: en person, der er ansvarlig for den praktiske gennemførelse af en klinisk afprøvning på et afprøvningssted. Hvis en afprøvning gennemføres af et hold af enkeltpersoner på et afprøvningssted, er investigator den ansvarlige leder af holdet og han kan benævnes hovedinvestigator.

Investigators brochure: en samling af kliniske og ikke-kliniske data om testpræparatet, som er relevante for undersøgelsen af testpræparatets virkning på mennesker.

Multicenterafprøvning: en klinisk afprøvning, der gennemføres efter en og samme forsøgsprotokol, men på mere end et sted, og som derfor gennemføres af mere end en investigator. Afprøvningsstederne kan være beliggende i en enkelt medlemsstat, i en række medlemsstater og/eller i medlemsstater og tredjelande.

Ikke-interventionsafprøvning: en klinisk afprøvning, hvor udvælgelse af forsøgspersoner eller tildeling af lægemidler eller de undersøgelser, der gennemføres, eller den medicinske eller biologiske opfølgning af forsøgspersoner falder inden for normal medicinsk praksis.

ÆNDRET FORSLAG

- 5) *Sponsor:* en person, et firma, en institution eller en organisation, der tager ansvaret for igangsætning, ledelse af og/eller finansiering af et klinisk forsøg.
- 6) *Investigator:* en person, der er ansvarlig for den praktiske gennemførelse af et klinisk forsøg på et bestemt forsøgssted. Hvis et forsøg gennemføres af et hold af enkeltpersoner på et forsøgssted, er investigator den ansvarlige leder af holdet, og han kan benævnes hovedinvestigator.
- 7) *Investigators brochure:* en samling af kliniske og ikke-kliniske data om testpræparatet, som er relevante for undersøgelsen af testpræparatets eller — præparaternes virkning på mennesker.
- 8) *Forsøgsprotokol:* et dokument, som beskriver målsætningerne, udformning, metodologi, statistiske overvejelser og tilrettelæggelse af et forsøg; udtrykket forsøgsprotokol henviser til forsøgsprotokollen, efterfølgende versioner af protokollen og protokolændringer.
- 9) *Forsøgsperson:* en person, der deltager i et klinisk forsøg, uanset om han er modtager af testpræparatet eller deltager som kontrol ved at modtage et placebopræparat eller et andet lægemiddel.
- 10) *Informeret samtykke:* det tilsagn om at deltage i et klinisk forsøg, som en voksen, normalt fungerende person — eller, alt efter tilfældet, forældre værge eller en tilsvarende repræsentant på mindreårige eller umyndiggjorte forsøgspersoners vegne — afgiver af egen fri vilje og i skriftlig form efter at have modtaget fyldestgørende oplysninger om alt hvad det pågældende forsøg kan indebære;

OPRINDELIGT FORSLAG

Forsøgsprotokol: et dokument som beskriver målsætningerne, udformning, metodologi, statistiske overvejelser og tilrettelæggelse af en afprøvning. Udtrykket forsøgsprotokol henviser til forsøgsprotokollen, efterfølgende versioner af protokollen og protokolændringer.

Alvorlig uønsket hændelse eller alvorlig bivirkning: enhver uheldig medicinsk hændelse, som uanset dosis resulterer i dødsfald, er livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlænget hospitalsoophold, resulterer i vedvarende eller væsentlig handicap/invaliditet, eller er en medfødt misdannelse eller fødselsdefekt.

Sponsor: en person, et firma, en institution eller en organisation, der tager ansvaret for igangsætning, ledelse af og/eller finansiering af en klinisk afprøvning.

Forsøgsperson: en person, der deltager i en klinisk afprøvning, enten som modtager en testpræparatet eller som kontrol.

Uventet bivirkning: en bivirkning, som ikke er nævnt i investigators brochure eller i resumeet af produkttegenskaberne, hvis et sådant foreligger.

ÆNDRET FORSLAG

11) *Etisk komité:* et uafhængigt organ, der består af personer fra sundhedsprofessionerne og lægfolk, der har til opgave at sikre, at personer, der deltager i et forsøg, beskyttes med hensyn til rettigheder, sikkerhed og velfærd, samt at fremtræde som garant over for offentligheden for denne beskyttelse, bl.a. ved at fremsætte udtalelser om forsøgsprotokollen, investigators egnethed, faciliteter, og de metoder og det materiale, der skal anvendes med henblik på at opnå og dokumentere forsøgspersonernes informerede samtykke.

12) *Inspektion:* den handling, hvorved en kompetent myndighed gennemfører en officiel kontrol af dokumenter, faciliteter, journaler, kvalitetssikringsordninger og alle andre hjælpemidler, som den kompetente myndighed anser for at have relation til det kliniske forsøg, og som kan være lokaliseret på forsøgsstedet, hos sponsor og/eller kontraktforskningsorganisationen, eller på andre steder, som den kompetente myndighed finder det relevant at inspicere.

13) *Uønsket hændelse:* ethvert udslag af klinisk art hos en patient eller forsøgsperson, der behandles med et lægemiddel, uden at det nødvendigvis har relation til denne behandling.

14) *Bivirkning:* enhver uheldig og uønsket reaktion på et testpræparat, uanset hvilken dosis der er anvendt.

15) *Alvorlig, uønsket hændelse eller alvorlig bivirkning:* enhver uønsket medicinsk hændelse eller bivirkning, som uanset dosis resulterer i dødsfald, er livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlænget hospitalsoophold, resulterer i vedvarende eller væsentlig handicap/invaliditet, eller viser sig som en medfødt misdannelse eller fødselsdefekt.

16) *Uventet bivirkning:* en bivirkning, som ikke er nævnt i investigators brochure eller i resumeet af produkttegenskaberne, hvis det drejer sig om et lægemiddel, som allerede er godkendt.

OPRINDELIGT FORSLAG

ÆNDRET FORSLAG

KAPITEL II

Beskyttelse af forsøgspersoner*Artikel 3*

1. Dette direktiv går ikke forud for de foranstaltninger, som medlemsstaterne har fastsat med henblik på beskyttelse af forsøgspersoner.

2. En klinisk afprøvning må først påbegyndes, når risikoen for forsøgspersonerne ikke står i et urimeligt forhold til de potentielle fordele ved den medicinske forskning. Forsøgspersonens ret til fysisk og mental integritet samt retten til privatlivets fred skal respekteres.

3. Den ansvarlige for den behandling, der gives til, og de behandlingsmæssige beslutninger, der træffes, vedrørende forsøgspersoner, skal være en tilstrækkelig kvalificeret sundhedsperson eller eventuelt en kvalificeret tandlæge.

4. Forsøgspersonen skal have adgang til et kontaktpunkt, som er uafhængigt af investigatorholdet, og hvorfra der kan fås yderligere oplysninger.

Udtalelse fra en etisk komité*Artikel 4*

1. Det er en etisk komités opgave og ansvar at sikre alle forsøgspersoners rettigheder, sikkerhed og velfærd.

Ved udarbejdelsen af udtalelser skal den etiske komité i det mindste vurdere afprøvningens relevans og afprøvningens udformning, forsøgsprotokollen, investigators egnethed, støttepersonale og disponible faciliteter; desuden skal den vurdere, i hvor høj grad de skriftlige oplysninger, som gives til forsøgspersoner, deres pårørende, værger og eventuelt lovlige repræsentanter, og som udgør grundlaget for samtykket, er velegnede og fuldstændige; bestemmelser om erstatning/behandling i tilfælde af en forsøgspersons tilskadekomst eller dødsfald, som skyldes en klinisk afprøvning, og forsikring eller godtgørelse til dækning af investigators og sponsors ansvar; i hvor høj grad investigatorene og forsøgspersoner kan belønnes eller kompenseres for deltagelse i afprøvningen.

Beskyttelse af forsøgspersoner*Artikel 3*

1. Dette direktiv går ikke forud for de foranstaltninger, som medlemsstaterne har fastsat med henblik på beskyttelse af forsøgspersoner, forudsat at de pågældende bestemmelser går videre end dette direktiv, og at de i øvrigt er i overensstemmelse med de heri fastlagte procedurer og frister.

2. Et klinisk forsøg må kun påbegyndes,

- a) hvis risikoen for forsøgspersonerne ikke står i et urimeligt forhold til de fordele, der forventes opnået for menneskers sundhed
- b) hvis forsøgspersonernes ret til fysisk og mental integritet samt retten til privatlivets fred respekteres
- c) hvis forsøgspersonerne har afgivet informeret samtykke i overensstemmelse med de fastsatte regler
- d) hvis forsøgspersonerne når som helst, og uden at det er til skade for dem, ved at trække deres informerede samtykke, jf. artikel 2, tilbage kan udgå af det kliniske forsøg.

3. (uændret)

4. Sponsor har ansvar for at tilrettelægge forsøget, således at forsøgspersoner har adgang til et kontaktpunkt, som er uafhængigt af investigatorholdet, og hvorfra der kan indhentes yderligere oplysninger om forløbet af det kliniske forsøg, når de vil kunne blive personligt berørt heraf.

Udtalelse fra en etisk komité*Artikel 4*

1. Med henblik på gennemførelse af de kliniske forsøg, der er omfattet af dette direktiv, træffer medlemsstaterne de nødvendige foranstaltninger for at sikre, at der oprettes etiske komitéer, jf. artikel 2, og at disse kan fungere.

OPRINDELIGT FORSLAG

2. Den kliniske afprøvning må først påbegyndes, når der foreligger udtalelse fra en etisk komité.

3. For at kunne ansøge om en udtalelse fra en etisk komité, skal der forelægges en ansøgning med dokumentation. Udtalelsen fra den etiske komité skal afgives skriftligt til ansøgeren inden 30 dage efter modtagelse af en gyldig ansøgning.

4. Inden for denne periode kan den etiske komité fremsende én enkelt anmodning om oplysninger, udover hvad der allerede er forelagt. I så fald forlænges perioden med yderligere 30 dage

Artikel 5

1. Medlemsstaterne indfører en procedure, hvorved der kan fremsættes en enkelt udtalelse fra en etisk komité for den pågældende medlemsstat. For kliniske multicenterafprøvninger, som gennemføres i mere end en medlemsstat, skal denne procedure sikre, at der er én enkelt udtalelse, der gælder for den pågældende medlemsstat.

ÆNDRET FORSLAG

2. En etisk komité har pligt til at afgive udtalelse om et klinisk forsøg, som den har fået forelagt, inden forsøget påbegyndes.

3. Den etiske komité afgiver udtalelse især under hensyntagen til følgende:

- a) forsøgets relevans og dets udformning,
- b) forsøgsprotokollen,
- c) investigators og støttepersonalets egnethed,
- d) de disponible faciliteter,
- e) de skriftlige oplysninger, som skal udleveres til forsøgspersoner, deres pårørende, værger eller i givet fald, til en tilsvarende repræsentant i retlig henseende med det formål at danne grundlag for et informeret samtykke,
- f) bestemmelser om erstatning/behandling i tilfælde af en forsøgspersons tilskadekomst eller dødsfald, som skyldes et klinisk forsøg,
- g) forsikring eller godtgørelse til dækning af investigators og sponsors ansvar
- h) regler om belønning eller compensation til investigatore og forsøgspersoner for deltagelse i det kliniske forsøg.

4. Med henblik på at få en udtalelse fra en etisk komité indgiver sponsor en ansøgning med udførlig dokumentation om det planlagte kliniske forsøg til komitéen. Inden for en frist på højst 30 dage efter indgivelsen af ansøgningen meddeler den etiske komité en begrundet udtalelse til sponsoren og til den kompetente myndighed i den berørte medlemsstat.

5. Inden for den periode, hvor ansøgningen behandles, kan den etiske komité højst fremsende én enkelt anmodning om oplysninger, udover hvad sponsoren allerede har forelagt. I så fald har komitéen yderligere 30 dage regnet fra modtagelsen af de supplerende oplysninger til at afgive en endelig udtalelse om det planlagte kliniske forsøg.

Artikel 5

1. For multicenterforsøg, som kun gennemføres i én medlemsstat, fastlægger medlemsstaterne en procedure for en enkeltudtalelse for den berørte medlemsstat. Når det drejer sig om multicenterforsøg, der berører flere medlemsstater, afgives der lige så mange enkeltudtalelser, som der er medlemsstater involveret i det pågældende kliniske forsøg.

OPRINDELIGT FORSLAG

2. Medlemsstaterne kan desuden sørge for, at der fremsættes en udtalelse fra den etiske komité for hvert afprøvningssted om dette steds faciliteter og muligheder i forbindelse med den foreslåede kliniske afprøvning. Inden 15 dage efter modtagelse af den i stk. 1 omtalte udtalelse, skal den etiske komité for afprøvningsstedet ved at fremsætte en udtalelse enten godkende eller afvise gennemførelse af afprøvningen på det pågældende sted.

Artikel 6

Kommissionen skal efter høring af medlemsstaterne og de berørte parter udarbejde detaljerede retningslinjer for, hvordan en ansøgning skal udformes, og hvilken dokumentation der skal forelægges i forbindelse med en ansøgning om udtalelse fra en etisk komité, og hvilke sikkerhedsforanstaltninger der skal træffes til beskyttelse af personlige data, især vedrørende de oplysninger, som forsøgspersonerne modtager.

KAPITEL III

Påbegyndelse af en klinisk afprøvning

Artikel 7

1. Inden en klinisk afprøvning påbegyndes, skal sponsor forelægge de medlemsstater, hvor afprøvningen skal finde sted, en ansøgning.

2. Når den etiske komité har fremsat en positiv udtalelse, skal medlemsstaterne give sponsorerne tilladelse til at påbegynde de kliniske afprøvninger. Medlemsstaterne kan imidlertid beslutte, at visse kliniske afprøvninger skal være omfattet af bestemmelserne i stk. 3.

3. I forbindelse med kliniske afprøvninger, der ikke er omfattet af bestemmelserne i stk. 2, skal medlemsstaterne give en sponsor tilladelse til at påbegynde kliniske afprøvninger efter udløbet af en periode på 30 dage efter modtagelse af en gyldig ansøgning, medmindre der inden for denne periode er blevet givet en begrundelse for ikke at godkende afprøvningen.

ÆNDRET FORSLAG

2. Når det drejer sig om multicenterforsøg, kan medlemsstaterne bestemme, at den etiske komité, som et givet center henhører under, kun skal fremsætte udtalelse om, hvor vidt det pågældende center råder over de nødvendige faciliteter og kapacitet til at gennemføre forsøget. Denne etiske komité har en frist på højst 15 dage fra modtagelsen af den i stk. 1 nævnte udtalelse til at afgive sin begrundede udtalelse; hvis den afgiver en negativ udtalelse, kan det kliniske forsøg ikke gennemføres af det pågældende center, men dette berører i øvrigt hverken situationen i de øvrige center eller den i stk. 1 nævnte udtalelse.

Artikel 6

(uændret)

Påbegyndelse af et klinisk forsøg

Artikel 7

Medlemsstaterne træffer de nødvendige foranstaltninger til at sikre, at et klinisk forsøg påbegyndes i overensstemmelse med følgende procedure:

- 1) Inden et klinisk forsøg påbegyndes, skal sponsor samtidig med indgivelsen af den i artikel 4, stk. 4 nævnte ansøgning om udtalelse anmelde ansøgningen til de kompetente myndigheder i den eller de medlemsstater, hvor han ønsker at gennemføre et klinisk forsøg.
- 2) Sponsor kan først påbegynde et klinisk forsøg, når der foreligger positiv udtalelse fra den etiske komité, og hvis de kompetente myndigheder i den berørte medlemsstat ikke inden for en frist på 30 dage efter modtagelsen af den i nr. 1 nævnte anmeldelse har sendt sponsoren en begrundet indsigelse mod forsøget.

OPRINDELIGT FORSLAG

Inden 30 dage efter modtagelse af ovennævnte begrundelse for at afprøvningen ikke godkendes, kan sponsor én enkelt gang ændre ansøgningen, så der tages hensyn til de grunde, der er fastsat i meddelelsen. Hvis sponsor ikke ændrer ansøgningen som ønsket, skal ansøgningen betragtes som værende afvist.

4. Medlemsstaterne skal underrettes om ændringer af protokollen. Disse ændringer anses for at være godkendt, medmindre den kompetente myndighed inden 30 dage giver en begrundelse for afvisningen.

I de tilfælde, hvor der anføres grunde til afvisning, følges proceduren i stk. 3.

5. Uanset stk. 4 kan sponsor træffe foreløbige nødsikkerhedsforanstaltninger for at fjerne en umiddelbar fare for forsøgspersoner.

ÆNDRET FORSLAG

I modsat fald har sponsor inden for en frist på 30 dage efter modtagelsen af de kompetente myndigheders begrundede indsigelse ret til at ændre indholdet i den i stk. 1 nævnte anmeldelse én gang for at tage hensyn til indsigelsen. Hvis sponsor ikke ændrer sin anmeldelse i overensstemmelse hermed, anses den for at være afvist, og det kliniske forsøg kan ikke iværksættes.

- 3) For kliniske forsøg med testpræparater, hvis egenskaber svarer til de lægemidler, der er omhandlet i del A i bilaget til forordning (EØF) nr. 2309/93, især lægemidler til gen- og celleterapi, indgives den i nr. 1 nævnte anmeldelse eller den i medfør af nr. 2 ændrede anmeldelse til EMEA.

For kliniske forsøg med testpræparater, hvis egenskaber kan svare til de lægemidler, der er omhandlet i del B i bilaget til forordning (EØF) nr. 2309/93 kan sponsor selv bestemme, om han vil oversende den i nr. 1 nævnte anmeldelse eller den i medfør af nr. 2 ændrede anmeldelse til EMEA.

- 4) Der skal dog foreligge en skriftlig forhåndstilladelse til kliniske forsøg med lægemidler, der er omhandlet i del A i bilaget til forordning (EØF) nr. 2309/93, samt med alle andre lægemidler med tilsvarende særlige egenskaber, som er omfattet af eller fastlagt i et direktiv, der er vedtaget efter fremgangsmåden i artikel 2c i direktiv 75/318/EØF.

Denne forhåndstilladelse udstedes af medlemsstaternes kompetente myndigheder inden for en frist på 60 dage fra den dato, hvor de har modtaget den i nr. 1 nævnte anmeldelse, og efter at den etiske komité har afgivet positiv udtalelse; dette berører dog ikke den fremgangsmåde, der anvendes, når der er gjort indsigelse som omhandlet i nr. 2.

Forhåndstilladelsen til klinisk forsøg rettes til sponsor. Den etiske komité og EMEA modtager meddelelse herom.

(se ny artikel 8, nr. 1)

(se ny artikel 8, nr. 2)

OPRINDELIGT FORSLAG

6. Inden 90 dage efter afslutningen af en klinisk afprøvning skal sponsor underrette medlemsstaterne om, at den kliniske afprøvning er afsluttet. Denne periode nedsættes til 15 dage, såfremt afprøvningen afsluttes før tiden.

7. Kommissionen skal i samarbejde med medlemsstaterne udarbejde detaljerede retningslinjer om form og indhold af ansøgninger samt den dokumentation, der skal forelægges med hensyn til testpræparatets kvalitet og fremstilling, ethvert toksikologisk og farmakologisk forsøg, protokol og kliniske oplysninger om testpræparatet, herunder investigators brochure samt indholdet af meddelelsen om afslutningen af den kliniske afprøvning.

ÆNDRET FORSLAG

(se ny artikel 8, nr. 3)

5) I samarbejde med medlemsstaterne udarbejder Kommissionen detaljerede retningslinjer for form og indhold af den i nr. 1 omhandlede anmeldelse samt den dokumentation, der skal forelægges med hensyn til testpræparatets kvalitet og fremstilling, alle toksikologiske og farmakologiske forsøg, forsøgsprotokollen og de kliniske oplysninger om testpræparatet, herunder investigators brochure samt indholdet af meddelelsen om afslutningen af det kliniske forsøg.

Gennemførelse af et klinisk forsøg*Artikel 8*

(ny)

Under gennemførelsen af et klinisk forsøg kan der foretages ændringer efter følgende regler:

1) Efter at et klinisk forsøg er påbegyndt, kan sponsor foretage ændringer i forsøgsprotokollen, der er så væsentlige, at det kan få indvirkning på deltagernes sikkerhed, og at det kan medføre ændringer af de videnskabelige evalueringskriterier, af kriterierne for, hvilke forsøgspersoner der skal deltage, og hvilke der skal udelukkes, hvor mange forsøgspersoner der skal være, hvor længe behandlingen skal vare, hvilken dosering af testpræparatet der skal anvendes, samt hvilke kliniske og biologiske undersøgelser forsøgspersonerne skal underkastes som led i opfølgningen. Når dette er tilfældet meddeler sponsor grundene til og indholdet af disse ændringer til de kompetente myndigheder i den eller de berørte medlemsstater, og han underretter den eller de berørte etiske komitéer herom, såvel som EMEA, når det drejer sig om et klinisk forsøg som omhandlet i artikel 7, punkt 4, første afsnit.

Ud fra de elementer, der er nævnt i artikel 4, stk. 3, og under hensyntagen til forskrifterne i artikel 5 afgiver den etiske komité udtalelse om ændringsforslaget senest 30 dage, efter at den har fået det forelagt. Hvis udtalelsen er negativ, må sponsor ikke iværksætte den ændrede forsøgsprotokol.

Hvis udtalelsen fra den etiske komité er positiv, og hvis medlemsstaternes kompetente myndigheder ikke inden for en frist på højst 30 dage efter meddelelsen af de ovennævnte væsentlige ændringer har afgivet en begrundet indsigelse mod de pågældende ændringer, viderefører sponsor det kliniske forsøg i overensstemmelse med den ændrede forsøgsprotokol. I modsat fald kan sponsor enten tage hensyn til indsigelsen og tilpasse den planlagte ændring af forsøgsprotokollen i overensstemmelse hermed eller trække sit ændringsforslag tilbage.

OPRINDELIGT FORSLAG

ÆNDRET FORSLAG

Når det drejer sig om kliniske forsøg, hvor der skal foreligge en forhåndstilladelse, jf. artikel 7, nr. 4, må sponsor ikke fortsætte det kliniske forsøg efter den ændrede forsøgsprotokol, medmindre der foreligger en positiv udtalelse fra den etiske komité, og medlemsstaternes kompetente myndigheder har udstedt en ny tilladelse på grundlag af ændringerne.

- 2) Med forbehold af bestemmelserne i nr. 1 træffer sponsor under særlige omstændigheder, især hvis der indtræder uventede bivirkninger eller uønskede hændelser, de nødvendige nødsikkerhedsforanstaltninger for at beskytte forsøgspersonerne mod en overhængende fare. Sponsor underretter de kompetente myndigheder og den etiske komité om de truffe foranstaltninger.
- 3) Højest 90 dage efter afslutningen af et klinisk forsøg, underretter sponsor de kompetente myndigheder i den eller de berørte medlemsstater samt den etiske komité herom. Når et klinisk forsøg må afbrydes, er fristen 15 dage, og der skal afgives en klar begrundelse for afbrydelsen.

Udveksling af oplysninger*Artikel 8*

1. Uddrag fra den oprindelige ansøgning, eventuelle ændringer hertil og meddelelsen om afslutning af den kliniske afprøvning skal af den medlemsstat, på hvis område afprøvningen finder sted, indføres i en database, hvortil kun medlemsstaterne, Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering og Kommissionen har adgang.

2. Efter anmodning fra en medlemsstat eller Kommissionen skal den kompetente myndighed, som blev underrettet om afprøvningen, fremlægge alle yderligere oplysninger vedrørende den pågældende kliniske afprøvning.

3. For kliniske multicenterafprøvninger, som gennemføres i mere end én medlemsstat kan Kommissionen, såfremt der er uoverensstemmelser mellem medlemsstaterne, anmode de berørte medlemsstater om at opstille årsagerne til uenigheden, som derefter behandles af alle medlemsstater.

Udveksling af oplysninger*Artikel 9*

(tidligere artikel 8)

1. Udvalgte data fra den i artikel 7, nr. 1, nævnte anmeldelse, eventuelle ændringer af denne anmeldelse, som er foretaget i overensstemmelse med artikel 7, nr. 2, eventuelle ændringer af forsøgsprotokollen, der er foretaget i overensstemmelse med artikel 8, nr. 1, den positive udtalelse fra den etiske komité og meddelelsen om afslutning af det kliniske forsøg skal af den eller de medlemsstater, på hvis område forsøget finder sted, indføres i en europæisk database, hvortil kun medlemsstaternes kompetente myndigheder, EMEA og Kommissionen har adgang.

2. Efter anmodning fra en medlemsstat, EMEA eller Kommissionen skal den kompetente myndighed, hvortil forsøget er anmeldt som omhandlet i artikel 7, nr. 1, ad over de data, der er indført i den europæiske database, fremlægge alle yderligere oplysninger vedrørende det pågældende kliniske forsøg.

3. Hvis der i forbindelse med kliniske multicenterforsøg, som gennemføres i mere end én medlemsstat, er observeret afvigelser mellem medlemsstaterne imellem, for så vidt angår påbegyndelsen og gennemførelsen heraf, kan Kommissionen anmode de berørte medlemsstater om at angive grundene til afvigelserne, som derefter behandles af alle medlemsstaterne som led i et samråd, hvortil Kommissionen indkalder sammen med EMEA.

OPRINDELIGT FORSLAG

4. Kommissionen udarbejder i samarbejde med medlemsstaterne detaljerede vejledninger om de relevante data, der skal medtages i denne database, samt om metoder til elektronisk fremsendelse af data.

Artikel 9

1. Såfremt betingelserne i ansøgningen ikke længere bliver overholdt, eller såfremt der fremkommer nye oplysninger, som giver anledning til tvivl vedrørende de sikkerhedsmæssige eller videnskabelige aspekter, kan medlemsstaten stille afprøvningen i bero eller forbyde den. Den skal straks underrette de øvrige medlemsstater og Kommissionen herom.

Medlemsstaten skal underrette de andre medlemsstater og Kommissionen om de beslutninger, der træffes, og om baggrunden for dem.

2. Såfremt en medlemsstat finder, at sponsor eller investigator ikke længere opfylder de fastsatte forpligtelser, skal den straks underrette de andre medlemsstater og Kommissionen herom og angive baggrunden herfor i detaljer samt handlingsforløbet.

Medlemsstaten skal straks underrette Kommissionen om, at der er blevet indledt en overtrædelsesprocedure.

KAPITEL IV

Fremstilling, import og mærkning af testpræparater

Artikel 10

1. Medlemsstaterne træffer egnede foranstaltninger til at sikre, at fremstilling op import af testpræparater er betinget af den i artikel 16 i Rådets direktiv 75/319/EØF⁽¹⁾ nævnte tilladelse.

⁽¹⁾ EFT L 147 af 9.6.1975, s. 13.

ÆNDRET FORSLAG

4. I samarbejde med medlemsstaterne udarbejder Kommissionen detaljerede vejledninger om de relevante data, der skal medtages i denne europæiske database, samt om metoder til elektronisk fremsendelse af data; databasen forvaltes af Kommissionen i samarbejde med EMEA. Disse detaljerede vejledninger udarbejdes under streng overholdelse af datahemmeligheden.

Overtrædelser

Artikel 10
(tidligere artikel 9)

1. Hvis en medlemsstat har objektive grunde til at mene, at betingelserne i den i artikel 7, nr. 1 omhandlede anmeldelse ikke længere bliver overholdt, eller hvis den har oplysninger, som giver anledning til tvivl vedrørende de sikkerhedsmæssige eller videnskabelige aspekter, kan den stille forsøget i bero eller forbyde det, idet den straks underretter sponsor herom.

Den berørte medlemsstat meddeler straks de øvrige medlemsstater, den berørte etiske komité, EMEA og Kommissionen om sin beslutning om at stille forsøget i bero eller forbyde det, samt om baggrunden herfor.

2. Hvis en medlemsstat har objektive grunde til at mene, at sponsor eller investigator ikke længere opfylder de fastsatte forpligtelser, skal den straks underrette sponsor og/eller investigator herom og forelægge ham/dem et forslag om, hvad den mener, der bør gøres for at råde bod på situationen. Den fremsender straks dette forslag til den etiske komité, de andre medlemsstater og Kommissionen.

3. Hvis en medlemsstat på grund af manglende overholdelse af bestemmelserne for gennemførelsen af et klinisk forsøg har måttet indlede en administrativ eller retlig procedure mod sponsor eller investigator, underretter den straks de andre medlemsstater, Kommissionen og i givet fald EMEA herom.

Fremstilling og import af testpræparater

Artikel 11
(tidligere artikel 10)

1. Medlemsstaterne træffer egnede foranstaltninger til at sikre, at fremstilling — uanset om den sker i en medlemsstat eller i et tredjeland — og import af testpræparater, der anvendes i kliniske forsøg i Det Europæiske Fællesskab, opfylder forskrifterne i Kommissionens direktiv 91/356/EØF om principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis for humanmedicinske lægemidler⁽¹⁾ og i de dertil knyttede gennemførelsesbestemmelser.

⁽¹⁾ EFT L 193 af 17.7.1991, s. 30.

OPRINDELIGT FORSLAG

2. Kapitel IV og V i direktiv 75/319/EØF gælder for testpræparater.

3. En person, der er beskæftiget med de aktiviteter, der udføres af den i artikel 21 i direktiv 75/319/EØF nævnte person i en medlemsstat med hensyn til testpræparater på det tidspunkt, hvor dette direktiv træder i kraft i den pågældende stat, men som ikke opfylder bestemmelserne i artikel 23 og 24 i direktiv 75/319/EØF, er berettiget til fortsat at være beskæftiget med sådanne aktiviteter med henblik på fremstilling af testpræparater i den pågældende medlemsstat.

Artikel 11

For testpræparater skal Kommissionen i vejledning om god fremstillingspraksis for testpræparater, som skal vedtages i henhold til artikel 19a i direktiv 75/319/EØF, offentliggøre de oplysninger, som mindst skal være anført på den pågældende lands sprog på den ydre emballage for testpræparater, eller, når der ikke er nogen ydre emballage, på den indre emballage.

KAPITEL V

Overensstemmelse

Artikel 12

1. Overensstemmelse med bestemmelserne om god klinisk praksis skal verificeres på Fællesskabets vegne ved inspektion på relevante steder, herunder afprøvningsstedet og fremstillingsstedet, ethvert laboratorium, der anvendes i afprøvningen og/eller sponsors lokaler, foretaget af inspektører, som medlemsstaterne har udpeget.

2. Efter inspektion udarbejdes der en inspektionsrapport, som efter anmodning skal skilles til rådighed for sponsor i enhver anden medlemsstat eller Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering.

ÆNDRET FORSLAG

2. Medlemsstaterne tillader import fra tredjelande og fri omsætning inden for Fællesskabet af testpræparater, hvis den i stk. 3 nævnte sagkyndige person kan godtgøre, at kvalitetskontrollen og frigivelsen af det tilsvarende parti er gennemført i overensstemmelse med bestemmelserne i stk. 1.

3. Når en person, der på det tidspunkt, hvor dette direktiv træder i kraft i den medlemsstat, hvor han er hjemmehørende, er beskæftiget med de aktiviteter, som udføres af den i artikel 21 i direktiv 75/319/EØF nævnte person — og når det drejer sig om testpræparater — ikke opfylder bestemmelserne i artikel 23 og 24 i direktiv 75/319/EØF, er han dog berettiget til fortsat at være beskæftiget med sådanne aktiviteter med henblik på fremstilling af testpræparater i den pågældende medlemsstat.

Mærkning

Artikel 12

(tidligere artikel 11)

(uændret)

Overensstemmelse med bestemmelserne om god klinisk praksis (GCP)

Artikel 13

(tidligere artikel 12)

1. For at verificere, om bestemmelserne om god klinisk praksis overholdes, udpeger medlemsstaterne særlige inspektører, som skal foretage inspektion på steder, der er berørt af et klinisk forsøg, især: selve forsøgsstedet eller — stederne, det sted, hvor testpræparaterne fremstilles, alle de analyselaboratorier, der gøres brug af og/eller sponsors lokaler, hvis analyserne foretages dér.

Inspektionerne foretages af en medlemsstat, som underretter EMEA; de gennemføres på Fællesskabets vegne og resultaterne godkendes af alle de andre medlemsstater. EMEA varetager koordineringen af inspektionerne.

2. Efter inspektion udarbejdes der en inspektionsrapport, som sendes til sponsor. EMEA modtager en kopi af rapporten. Efter begrundet anmodning kan rapporten stilles til rådighed for investigator, den etiske komité, enhver anden medlemsstat og Kommissionen.

OPRINDELIGT FORSLAG

3. Såfremt der er meningsforskelle mellem medlemsstaterne om, hvorvidt bestemmelserne i dette direktiv er blevet opfyldt, kan Kommissionen kræve en ny inspektion. Koordineringen af sådanne inspektioner foretages af Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering.

4. I henhold til eventuelle aftaler, som måtte være indgået mellem Fællesskabet og tredjelande, kan Kommissionen efter at have modtaget begrundet anmodning herom fra en medlemsstat eller på eget initiativ kræve, at afprøvningsstedet og/eller sponsors lokaler og/eller en fremstiller, der er etableret i et tredjeland, underkastes inspektion. Inspektion skal foretages af behørigt kvalificerede inspektører fra Fællesskabet.

5. Kommissionen skal i samråd med medlemsstaterne, Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering og de berørte parter udarbejde detaljerede retningslinjer om dokumentation, arkivering, tilstrækkelige kvalifikationer hos inspektører samt inspektionsprocedurer til påvisning af, at dette direktiv overholdes.

KAPITEL VI

Rapportering om klinisk sikkerhed*Artikel 13*

1. Investigator skal straks rapportere alle alvorlige, uønskede hændelser til sponsor, med undtagelse af de alvorlige, uønskede hændelser, som i protokollen eller investigators brochure er betegnet som hændelser, der ikke kræver øjeblikkelig rapportering. Den øjeblikkelige rapport skal opfølges af detaljerede, skriftlige rapporter. Den øjeblikkelige rapport og senere rapporter skal identificere forsøgspersonerne ved personlige kodenumre for forsøgspersonerne.

2. Uønskede hændelser og/eller laboratorieunormaliteter, som i protokollen er identificeret som værende kritiske for sikkerhedsevalueringerne, skal rapporteres til de etiske komitéer og sponsor i henhold til rapporteringskravene, og inden for de tidsfrister, der er anført i protokollen.

3. For rapporterede dødsfald skal investigator fremsende enhver form for yderligere oplysninger, som sponsor og den etiske komité måtte anmode om.

ÆNDRET FORSLAG

3. Efter anmodning fra EMEA kan Kommissionen kræve en ny inspektion, hvis der er observeret afvigelser medlemsstaterne imellem med hensyn til overholdelsen af bestemmelserne i dette direktiv.

4. I henhold til eventuelle aftaler, som måtte være indgået mellem Fællesskabet og tredjelande, kan Kommissionen efter at have modtaget begrundet anmodning herom fra en medlemsstat eller på eget initiativ kræve, at forsøgsstedet og/eller sponsors lokaler og/eller en fremstiller, der er etableret i et tredjeland, underkastes inspektion. Inspektion skal foretages af behørigt kvalificerede inspektører fra Fællesskabet.

5. Kommissionen skal i samråd med medlemsstaterne, EMEA og de berørte parter udarbejde detaljerede retningslinjer for ajourføring af dokumentation om kliniske forsøg, arkivering, tilstrækkelige kvalifikationer hos inspektører samt inspektionsprocedurer, der vedtages til påvisning af, at dette direktiv og de dertil knyttede gennemførelsesbestemmelser overholdes.

Indberetning af uønskede hændelser*Artikel 14*

(tidligere artikel 13)

1. Investigator skal straks indberette alle alvorlige, uønskede hændelser til sponsor, med undtagelse af de alvorlige, uønskede hændelser, som i forsøgsprotokollen eller investigators brochure er betegnet som hændelser, der ikke kræver øjeblikkelig indberetning. Den øjeblikkelige indberetning skal opfølges af detaljerede, skriftlige rapporter. I den øjeblikkelige indberetning og senere rapporter identificeres forsøgspersonerne ved et personligt kodenummer.

2. Uønskede hændelser og/eller laboratorieunormaliteter, som i forsøgsprotokollen er identificeret som værende kritiske for sikkerhedsevalueringerne, skal indberettes til de etiske komitéer og sponsor i henhold til indberetningsreglerne, og inden for de tidsfrister, der er anført i forsøgsprotokollen.

3. For indberettede dødsfald skal investigator fremsende enhver form for yderligere oplysninger, som sponsor og den etiske komité måtte anmode om.

OPRINDELIGT FORSLAG

ÆNDRING FORSLAG

4. Sponsor skal sikre, at alle relevante oplysninger om dødelige eller livstruende, uventede bivirkninger registreres og rapporteres hurtigst muligt til den medlemsstat, på hvis område bivirkningen indtraf, men under ingen omstændigheder senere end syv dage efter, at sponsor for første gang erfarer, at en sag skal rapporteres. Alle andre alvorlige bivirkninger, som ikke er dødelige eller livstruende, skal rapporteres hurtigst muligt, men ikke senere end inden for 15 dage. Sponsor skal også underrette alle investigatore.

5. Desuden skal sponsor opbevare detaljerede optegnelser over alle formodede uønskede hændelser, som investigator(er) har rapporteret til ham. Disse optegnelser skal forelægges de medlemsstater, på hvis område den kliniske afprøvning gennemføres.

6. Mindst hver tolvte måned skal sponsor under den kliniske afprøvning forsyne de medlemsstater, på hvis område den kliniske afprøvning gennemføres, med en liste over alle formodede, alvorlige bivirkninger, som er indtruffet under hele undersøgelsen, og en kort oversigt over forsøgspersonernes sikkerhed ved afprøvningen.

7. Hver medlemsstat skal sikre, at alle formodede, alvorlige, uventede bivirkninger, der indtræder på dens område med et testpræparat, som den bliver gjort opmærksom på, registreres og rapporteres øjeblikkeligt til Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering, og under ingen omstændigheder senere end 15 dage efter modtagelse af oplysningerne.

Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering skal underrette de kompetente myndigheder i de andre medlemsstater.

4. Sponsor skal opbevare detaljerede optegnelser over alle formodede uønskede hændelser, som investigator(er) har indberettet til ham. Disse optegnelser skal forelægges de medlemsstater, på hvis område det kliniske forsøg gennemføres.

Indberetning af bivirkninger*Artikel 15*

(tidligere artikel 13, stk. 4, 6 og 7)

1. Sponsor skal sikre, at alle relevante oplysninger om dødelige eller livstruende, alvorlige, uventede bivirkninger, registreres og indberettes hurtigst muligt til den medlemsstat, på hvis område bivirkningen indtraf, men under ingen omstændigheder senere end syv dage efter, at sponsor for første gang har fået kendskab til et sådant tilfælde.

Alle andre alvorlige, uventede bivirkninger, som ikke er dødelige eller livstruende, indberettes hurtigst muligt til den medlemsstat, på hvis område bivirkningen indtraf, men senest inden 15 dage.

Sponsor skal også underrette alle de andre investigatore om alvorlige og uventede bivirkninger af det pågældende lægemiddel.

(se ny artikel 14, stk. 4)

2. Én gang om året i hele forsøgsperioden meddeler sponsor de medlemsstater, på hvis område det kliniske forsøg gennemføres, en liste over alle formodede alvorlige, uventede bivirkninger, som er indtruffet i hele perioden, og en kort oversigt over forsøgspersonernes sikkerhed.

3. Hver medlemsstat skal sikre, at alle formodede alvorlige, uventede bivirkninger af et testpræparat, der indtræder på dens område, registreres senest 15 dage efter deres indtræden, og øjeblikkeligt indberettes til den og til EMEA, som straks underretter de kompetente myndigheder i de andre medlemsstater.

OPRINDELIGT FORSLAG

ÆNDRET FORSLAG

Artikel 16

(tidligere artikel 13, stk. 8)

8. Kommissionen skal i samarbejde med Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering, medlemsstaterne og berørte parter udarbejde vejledning om indsamling, verifikation og fremlæggelse af rapporter om uønskede hændelser og bivirkninger.

Kommissionen skal i samarbejde med EMEA, medlemsstaterne og de berørte parter udarbejde vejledning om indsamling, verifikation og fremlæggelse af rapporter om uønskede hændelser og bivirkninger.

KAPITEL VII

Generelle bestemmelser*Artikel 14*

Dette direktiv går ikke forud for sponsors eller investigators generelle, civile og strafferetlige ansvar.

Medmindre medlemsstaterne har fastsat præcise betingelser for særtilfælde, kan de lægemidler, der anvendes ved kliniske afprøvninger, ikke omsættes. Medlemsstaterne skal underrette Kommissionen om disse betingelser.

Artikel 15

Enhver ændring, som måtte være nødvendig for at ajourføre bestemmelserne i dette direktiv, så der tages hensyn til den videnskabelige og tekniske udvikling, vedtages i overensstemmelse med bestemmelserne i artikel 2c i direktiv 75/318/EØF.

Artikel 16

Medlemsstaterne træffer de nødvendige foranstaltninger for at efterkomme dette direktiv inden den 1. januar 1999. De underretter straks Kommissionen herom.

Når medlemsstaterne træffer disse foranstaltninger, skal de indeholde en henvisning til dette direktiv, eller de skal ved offentliggørelsen ledsages af en sådan henvisning. Nærmere regler for denne henvisning vedtages af medlemsstaterne.

Medlemsstaterne skal fremsende ordlyden af de bestemmelser i national lovgivning, som de vedtager på det område, som dette direktiv omfatter.

Artikel 17

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

Generelle bestemmelser*Artikel 17*

(tidligere artikel 14)

(uændret)

Medmindre medlemsstaterne har fastsat præcise betingelser for særtilfælde, kan de lægemidler, der anvendes ved kliniske forsøg, ikke omsættes. Medlemsstaterne skal underrette Kommissionen om disse betingelser.

Artikel 18

(tidligere artikel 15)

(uændret)

Artikel 19

(tidligere artikel 16)

Medlemsstaterne træffer de nødvendige foranstaltninger for at efterkomme dette direktiv inden den 1. . . . 2001. De underretter straks Kommissionen herom.

(uændret)

(uændret)

Artikel 20

(tidligere artikel 17)

(uændret)