

Το κείμενο αυτό αποτελεί απλώς εργαλείο τεκμηρίωσης και δεν έχει καμία νομική ισχύ. Τα θεσμικά όργανα της Ένωσης δεν φέρουν καμία ευθύνη για το περιεχόμενό του. Τα αυθεντικά κείμενα των σχετικών πράξεων, συμπεριλαμβανομένων των προοιμίων τους, είναι εκείνα που δημοσιεύονται στην Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης και είναι διαθέσιμα στο EUR-Lex. Αυτά τα επίσημα κείμενα είναι άμεσα προσβάσιμα μέσω των συνδέσμων που περιέχονται στο παρόν έγγραφο

► **B** ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) αριθ. 536/2014 ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

της 16ης Απριλίου 2014

για τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων που προορίζονται για τον άνθρωπο και για την κατάργηση της οδηγίας 2001/20/ΕΚ

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

(ΕΕ L 158 της 27.5.2014, σ. 1)

Διορθώνεται από:

► **C1** Διορθωτικό ΕΕ L 53 της 25.2.2015, σ. 31 (536/2014)

► **C2** Διορθωτικό ΕΕ L 311 της 17.11.2016, σ. 25 (536/2014)



**ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) αριθ. 536/2014 ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ
ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ**

της 16ης Απριλίου 2014

για τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων που προορίζονται για τον
άνθρωπο και για την κατάργηση της οδηγίας 2001/20/ΕΚ

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

ΓΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

Άρθρο 1

Πεδίο εφαρμογής

Ο παρών κανονισμός εφαρμόζεται σε όλες τις κλινικές δοκιμές που διεξάγονται στην Ένωση.

Δεν εφαρμόζεται στις μη παρεμβατικές μελέτες.

Άρθρο 2

Ορισμοί

1. Για τους σκοπούς του παρόντος κανονισμού, για τα «φάρμακα», τα «ραδιοφάρμακα», την «ανεπιθύμητη ενέργεια», τη «σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια», την «στοιχειώδη συσκευασία» και την «εξωτερική συσκευασία» ισχύουν οι ορισμοί που αναφέρονται στο άρθρο 1 σημεία 2), 6), 11), 12), 23) και 24), αντιστοίχως, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

2. Για τους σκοπούς του παρόντος κανονισμού, ισχύουν επίσης οι ακόλουθοι ορισμοί:

1) «κλινική μελέτη»: κάθε διερεύνηση επί ανθρώπου η οποία αποβλέπει

α) στον προσδιορισμό ή την επαλήθευση των κλινικών, φαρμακολογικών ή άλλων φαρμακοδυναμικών αποτελεσμάτων ενός ή περισσότερων φαρμάκων,

β) στον προσδιορισμό τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών ενός ή περισσότερων φαρμάκων, ή

γ) στη μελέτη της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απέκκρισης ενός ή περισσότερων υπό έρευνα φαρμάκων,

με στόχο τη διακρίβωση της ασφάλειας και/ή της αποτελεσματικότητας των εν λόγω φαρμάκων·

2) «κλινική δοκιμή»: μια κλινική μελέτη που πληροί οποιαδήποτε από τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

α) η ένταξη του συμμετέχοντος σε μια συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική προαποφασίζεται και δεν εμπίπτει στη συνήθη κλινική πρακτική του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους,

▼ **B**

- β) η απόφαση για τη χορήγηση των υπό έρευνα φαρμάκων λαμβάνεται μαζί με την απόφαση να ενταχθεί ο συμμετέχων στην κλινική μελέτη, ή
- γ) διαδικασίες διάγνωσης ή παρακολούθησης επιπλέον της συνήθους κλινικής πρακτικής εφαρμόζονται στους συμμετέχοντες·
- 3) «κλινική δοκιμή χαμηλής παρέμβασης»: μια κλινική δοκιμή που πληροί όλες τις ακόλουθες προϋποθέσεις:
- α) τα υπό έρευνα φάρμακα, εκτός από τα εικονικά σκευάσματα έχουν άδεια κυκλοφορίας,
- β) σύμφωνα με το πρωτόκολλο της κλινικής δοκιμής,
- i) τα υπό έρευνα φάρμακα χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας, ή
- ii) η χρήση των υπό έρευνα φαρμάκων είναι βασισμένη σε στοιχεία και υποστηρίζεται από δημοσιευμένα επιστημονικά στοιχεία για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των εν λόγω φαρμάκων σε καθένα από τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη, και
- γ) οι πρόσθετες διαδικασίες διάγνωσης ή παρακολούθησης δεν προκαλούν περισσότερο από τον ελάχιστο πρόσθετο κίνδυνο ή επιβάρυνση για την ασφάλεια των συμμετεχόντων σε σύγκριση με τη συνήθη κλινική πρακτική σε οποιοδήποτε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος·
- 4) «μη παρεμβατική μελέτη»: κλινική μελέτη πλην της κλινικής δοκιμής·
- 5) «υπό έρευνα φάρμακο»: φάρμακο που υποβάλλεται σε δοκιμή ή χρησιμοποιείται ως αναφορά, συμπεριλαμβανομένου του εικονικού φαρμάκου (placebo), σε κλινική δοκιμή·
- 6) «συνήθης κλινική πρακτική»: το σχήμα θεραπείας που ακολουθείται για τη θεραπεία, πρόληψη ή διάγνωση μιας νόσου ή διαταραχής·
- 7) «υπό έρευνα φάρμακο προηγμένης θεραπείας»: υπό έρευνα φάρμακο που είναι φάρμακο προηγμένης θεραπείας όπως αυτό ορίζεται στο άρθρο 2 παράγραφος 1 στοιχείο α) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ⁽¹⁾·
- 8) «επικουρικό φάρμακο»: φάρμακο που χρησιμοποιείται για τις ανάγκες μιας κλινικής δοκιμής όπως περιγράφεται στο πρωτόκολλο, αλλά όχι ως υπό έρευνα φάρμακο·
- 9) «εγκεκριμένο υπό έρευνα φάρμακο»: φάρμακο εγκεκριμένο σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ή, σε οποιοδήποτε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, σύμφωνα με την οδηγία 2001/83/ΕΚ, ανεξάρτητα από τις αλλαγές στην επισήμανση του φαρμάκου, το οποίο χρησιμοποιείται ως υπό έρευνα φάρμακο·

⁽¹⁾ Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1394/2007 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 13ης Νοεμβρίου 2007, για τα φάρμακα προηγμένων θεραπειών και για την τροποποίηση της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 (ΕΕ L 324 της 10.12.2007, σ. 121).

▼ B

- 10) «εγκεκριμένο επικουρικό φάρμακο»: φάρμακο εγκεκριμένο σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ή, σε οποιοδήποτε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, σύμφωνα με την οδηγία 2001/83/ΕΚ, ανεξάρτητα από τις αλλαγές στην επισήμανση του φαρμάκου, το οποίο χρησιμοποιείται ως επικουρικό φάρμακο·
- 11) «επιτροπή δεοντολογίας»: ανεξάρτητο σώμα εγκατεστημένο σε κράτος μέλος σύμφωνα με τη νομοθεσία του εν λόγω κράτους μέλους και εξουσιοδοτημένο να γνωμοδοτεί για τους σκοπούς του παρόντος κανονισμού, λαμβάνοντας υπόψη τις απόψεις μη ειδικών, ιδιαίτερα των ασθενών ή των οργάνωσεων ασθενών·
- 12) «ενδιαφερόμενο κράτος μέλος»: το κράτος μέλος στο οποίο έχει υποβληθεί η αίτηση για την έγκριση διεξαγωγής κλινικής δοκιμής ή ουσιαστικής τροποποίησης, δυνάμει των κεφαλαίων II ή III αντιστοίχως του παρόντος κανονισμού·
- 13) «ουσιαστική τροποποίηση»: οποιαδήποτε αλλαγή σε μια πτυχή της κλινικής δοκιμής η οποία γίνεται μετά την κοινοποίηση απόφασης που αναφέρεται στα άρθρα 8, 14, 19, 20 ή 23 και η οποία είναι δυνατόν να έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ασφάλεια ή τα δικαιώματα των συμμετεχόντων ή στην αξιοπιστία και την ισχύ των δεδομένων που προκύπτουν από την κλινική δοκιμή·
- 14) «χορηγός»: άτομο, εταιρεία, ίδρυμα ή οργανισμός που αναλαμβάνει την ευθύνη για την έναρξη, τη διαχείριση και την οργάνωση της χρηματοδότησης της κλινικής δοκιμής·
- 15) «ερευνητής»: άτομο που έχει την ευθύνη για τη διεξαγωγή μιας κλινικής δοκιμής σε ένα κέντρο διεξαγωγής κλινικών δοκιμών·
- 16) «κύριος ερευνητής»: ερευνητής ο οποίος είναι ο υπεύθυνος επικεφαλής της ομάδας ερευνητών που διεξάγουν την κλινική δοκιμή σε ένα κέντρο διεξαγωγής κλινικών δοκιμών·
- 17) «συμμετέχων»: άτομο που συμμετέχει σε κλινική δοκιμή, είτε ως λήπτης υπό έρευνα φαρμάκου είτε ως απλός μάρτυρας·
- 18) «ανήλικος»: άτομο που δεν έχει, σύμφωνα με τη νομοθεσία του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους, την ηλικία που απαιτείται εκ του νόμου για να δώσει συγκατάθεση μετά από ενημέρωση·
- 19) «ανίκανος προς δικαιοπραξία συμμετέχων»: συμμετέχων ο οποίος δεν είναι σε θέση να δώσει συγκατάθεση μετά από ενημέρωση σύμφωνα με τη νομοθεσία του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους, για λόγους διαφορετικούς από την ηλικία που απαιτείται εκ του νόμου για τον σκοπό αυτό·
- 20) «νομίμως ορισμένος εκπρόσωπος»: φυσικό ή νομικό πρόσωπο, αρχή ή οργανισμός, οι οποίοι, σύμφωνα με τη νομοθεσία του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους, έχουν την εξουσία να δώσουν συγκατάθεση μετά από ενημέρωση εξ ονόματος του ατόμου που είναι ανίκανος προς δικαιοπραξία ή ανήλικος·
- 21) «συγκατάθεση μετά από ενημέρωση»: διαδικασία με την οποία ένα άτομο εκδηλώνει ελεύθερα και οικειοθελώς την επιθυμία του/της να συμμετάσχει σε μια συγκεκριμένη κλινική δοκιμή, αφού έχει ενημερωθεί για όλες τις πτυχές της κλινικής δοκιμής που είναι σχετικές με την απόφαση του ατόμου να συμμετάσχει ή, στην

▼ B

περίπτωση ανηλίκων και ανίκανων προς δικαιοπραξία συμμετεχόντων, έγκριση ή συμφωνία από τον νομίμως ορισμένο εκπρόσωπό τους για να ενταχθούν στην κλινική δοκιμή·

- 22) «πρωτόκολλο»: έγγραφο που περιγράφει τους στόχους, τον σχεδιασμό, τη μεθοδολογία, τις στατιστικές θεωρήσεις και την οργάνωση μιας κλινικής δοκιμής. Ο όρος «πρωτόκολλο» περιλαμβάνει τις διαδοχικές εκδόσεις του πρωτοκόλλου και τις τροποποιήσεις του·
- 23) «εγχειρίδιο του ερευνητή»: συλλογή των κλινικών και μη κλινικών δεδομένων που αφορούν το ή τα υπό έρευνα φάρμακα, και τα οποία είναι χρήσιμα για τη μελέτη του εν λόγω φαρμάκου ή φαρμάκων στον άνθρωπο·
- 24) «παρασκευή»: πλήρης και μερική παρασκευή, καθώς και οι διάφορες διαδικασίες του διαχωρισμού, της συσκευασίας και της επίσημανσης (συμπεριλαμβανομένης της τυφλοποίησης)·
- 25) «έναρξη κλινικής δοκιμής»: η πρώτη ενέργεια για τη στρατολόγηση ενός εν δυνάμει συμμετέχοντος για συγκεκριμένη κλινική δοκιμή, εκτός αν ορίζεται διαφορετικά στο πρωτόκολλο·
- 26) «τέλος κλινικής δοκιμής»: η τελευταία επίσκεψη του τελευταίου συμμετέχοντος ή μεταγενέστερο γεγονός όπως ορίζεται στο πρωτόκολλο·
- 27) «πρόωρος τερματισμός κλινικής δοκιμής»: η πρόωμη λήξη της κλινικής δοκιμής για οιοδήποτε λόγο και πριν πληρωθούν οι όροι του πρωτοκόλλου·
- 28) «προσωρινή διακοπή κλινικής δοκιμής»: μη προβλεπόμενη στο πρωτόκολλο διακοπή της διεξαγωγής μιας κλινικής δοκιμής από τον χορηγό, με πρόθεση όμως του χορηγού να συνεχίσει τη δοκιμή·
- 29) «αναστολή κλινικής δοκιμής»: διακοπή της διεξαγωγής μιας κλινικής δοκιμής από ένα κράτος μέλος·
- 30) «ορθή κλινική πρακτική»: σύνολο λεπτομερών ποιοτικών απαιτήσεων δεοντολογικού και επιστημονικού χαρακτήρα, που πρέπει να τηρούνται κατά τον σχεδιασμό, τη διεξαγωγή, την εκτέλεση, την επιτήρηση, τον έλεγχο, την καταγραφή, την ανάλυση και την έκθεση των κλινικών δοκιμών, που διασφαλίζουν ότι προστατεύονται τα δικαιώματα, η ασφάλεια και η ευημερία των ασθενών και ότι τα δεδομένα που προκύπτουν από την κλινική δοκιμή είναι αξιόπιστα και ισχυρά·
- 31) «επιθεώρηση»: ο επίσημος έλεγχος, από αρμόδια αρχή, των εγγράφων, εγκαταστάσεων, μητρώων, μηχανισμών διασφάλισης ποιότητας και οιοδήποτε άλλου στοιχείου σχετιζόμενου, κατά τη γνώμη της αρμόδιας αρχής, με την κλινική δοκιμή και το οποίο μπορεί να βρίσκεται στο κέντρο διεξαγωγής της κλινικής δοκιμής, στις εγκαταστάσεις του χορηγού και/ή του συμβεβλημένου ερευνητικού οργανισμού ή σε οιαδήποτε άλλη εγκατάσταση, που η αρμόδια αρχή κρίνει ότι πρέπει να επιθεωρήσει·
- 32) «ανεπιθύμητο συμβάν»: κάθε επιβλαβής από ιατρική άποψη εκδήλωση σε συμμετέχοντα στον οποίο χορηγείται φάρμακο και η οποία δεν έχει κατ' ανάγκην αιτιολογική συσχέτιση με τη θεραπεία αυτή·

▼B

- 33) «σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν»: κάθε επιβλαβής από ιατρική άποψη εκδήλωση που, ανεξάρτητα από τη δόση, απαιτεί εισαγωγή σε νοσοκομείο ή παράταση υφιστάμενης νοσοκομειακής νοσηλείας, προκαλεί εμμένουσα ή σημαντική αναπηρία ή ανικανότητα, ή αποτελεί συγγενή ανωμαλία ή διαμαρτία, είναι απειλητική για τη ζωή του συμμετέχοντος ή επιφέρει τον θάνατο·
- 34) «απροσδόκητη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια»: σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια της οποίας η φύση, η σοβαρότητα ή το αποτέλεσμα δεν συμφωνεί με τις πληροφορίες ασφάλειας αναφοράς·
- 35) «έκθεση κλινικής μελέτης»: έκθεση για την κλινική δοκιμή υπό μορφή που διευκολύνει την αναζήτηση, η οποία έχει συνταχθεί σύμφωνα με το παράρτημα I μέρος I ενότητα 5 της οδηγίας 2001/83/EK και η οποία συνοδεύει την αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας.
3. Για τους σκοπούς του παρόντος κανονισμού, ένας συμμετέχων που εμπίπτει και στους δύο ορισμούς του «ανηλίκου» και του «ανίκανου προς δικαιοπραξία συμμετέχοντος» θεωρείται ως συμμετέχων ανίκανος προς δικαιοπραξία.

*Άρθρο 3***Γενική αρχή**

Μια κλινική δοκιμή διεξάγεται μόνον αν:

- α) προστατεύονται και υπερισχύουν κάθε άλλου συμφέροντος τα δικαιώματα, η ασφάλεια, η αξιοπρέπεια και η ευζωία των συμμετεχόντων· και
- β) έχει σχεδιαστεί για να παραγάγει αξιόπιστα και έγκυρα δεδομένα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ*Άρθρο 4***Προηγούμενη έγκριση**

Η κλινική δοκιμή αποτελεί αντικείμενο επιστημονικής και δεοντολογικής εξέτασης και εγκρίνεται σύμφωνα με τον παρόντα κανονισμό.

Η δεοντολογική εξέταση διενεργείται από επιτροπή δεοντολογίας σύμφωνα με το δίκαιο του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους. Η εξέταση αυτή μπορεί να περιλαμβάνει πτυχές που εξετάζονται στο μέρος I στα πλαίσια της έγκρισης κλινικής δοκιμής κατά την έννοια του άρθρου 6 και στο μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης κατά την έννοια του άρθρου 7 όπως κρίνεται σκόπιμο για κάθε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος.

Τα κράτη μέλη διασφαλίζουν ότι οι προθεσμίες και οι διαδικασίες για την εξέταση από τις επιτροπές δεοντολογίας είναι συμβατές με τις προθεσμίες και διαδικασίες που ορίζονται στον παρόντα κανονισμό για την αξιολόγηση της αίτησης έγκρισης κλινικής δοκιμής.

*Άρθρο 5***Υποβολή αίτησης**

1. Για να λάβει έγκριση, ο χορηγός υποβάλλει φάκελο αίτησης στο επιλεγμένο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος μέσω της πύλης που αναφέρεται στο άρθρο 80 («πύλη της ΕΕ»).

Ο χορηγός προτείνει ένα από τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη ως αναφέρον κράτος μέλος.

Εάν ένα ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, εκτός από το προτεινόμενο αναφέρον, είναι πρόθυμο να είναι αναφέρον κράτος μέλος ή όταν το προτεινόμενο κράτος μέλος δεν επιθυμεί να είναι αναφέρον, τούτο γνωστοποιείται μέσω της πύλης της ΕΕ στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη το αργότερο τρεις ημέρες από την υποβολή του φακέλου αίτησης.

Εάν μόνον ένα ενδιαφερόμενο κράτος μέλος επιθυμεί να είναι αναφέρον κράτος μέλος ή εάν στην κλινική δοκιμή συμμετέχει ένα μόνον κράτος μέλος, το εν λόγω κράτος μέλος είναι το αναφέρον.

Εάν δεν υπάρχει ενδιαφερόμενο κράτος μέλος πρόθυμο να είναι αναφέρον ή υπάρχουν περισσότερα του ενός κράτη μέλη πρόθυμα να είναι το αναφέρον κράτος μέλος, το αναφέρον κράτος μέλος επιλέγεται με συμφωνία μεταξύ των ενδιαφερόμενων κρατών μελών λαμβάνοντας υπόψη τις συστάσεις στις οποίες παραπέμπει το άρθρο 85 παράγραφος 2 στοιχείο γ).

Εάν δεν υπάρχει συμφωνία μεταξύ των ενδιαφερόμενων κρατών μελών, το προτεινόμενο αναφέρον κράτος μέλος είναι το αναφέρον.

Το αναφέρον κράτος μέλος κοινοποιεί στον χορηγό και στα άλλα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη ότι είναι το αναφέρον μέσω της πύλης της ΕΕ εντός έξι ημερών από την υποβολή του φακέλου αίτησης.

2. Ο χορηγός, όταν υποβάλλει αίτηση για κλινική δοκιμή χαμηλής παρέμβασης, στην οποία το υπό έρευνα φάρμακο δεν χρησιμοποιείται σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας αλλά η χρήση του εν λόγω φαρμάκου είναι βασισμένη σε στοιχεία και υποστηρίζεται από δημοσιευμένα επιστημονικά στοιχεία για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, προτείνει ένα από τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη όπου η χρήση είναι βασισμένη σε στοιχεία, ως αναφέρον κράτος μέλος.

3. Εντός δέκα ημερών από την υποβολή του φακέλου αίτησης, το αναφέρον κράτος μέλος επικυρώνει την αίτηση λαμβάνοντας υπόψη τις απόψεις που εξέφρασαν τα άλλα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και ενημερώνει τον χορηγό μέσω της πύλης της ΕΕ σχετικά με τα εξής:

α) εάν η κλινική δοκιμή για την οποία υποβάλλεται αίτηση εμπίπτει στο πεδίο του παρόντος κανονισμού·

β) εάν ο φάκελος αίτησης είναι πλήρης σύμφωνα με το παράρτημα I.

Τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη μπορούν να ανακοινώνουν στο αναφέρον κράτος μέλος οιοσδήποτε απόψεις σχετικά με την επικύρωση της αίτησης εντός επτά ημερών από την υποβολή του φακέλου αίτησης.

▼B

4. Εάν το αναφέρον κράτος μέλος δεν ενημερώσει τον χορηγό εντός της περιόδου που αναφέρεται στην παράγραφο 3 πρώτο εδάφιο, η κλινική δοκιμή για την οποία υποβάλλεται αίτηση θεωρείται ότι εμπίπτει στο πεδίο του παρόντος κανονισμού και ο φάκελος αίτησης θεωρείται πλήρης.

5. Εάν το αναφέρον κράτος μέλος, λαμβάνοντας υπόψη τις απόψεις που εξέφρασαν τα άλλα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη, διαπιστώσει ότι ο φάκελος αίτησης δεν είναι πλήρης, ή ότι η κλινική δοκιμή για την οποία υποβλήθηκε αίτηση δεν εμπίπτει στο πεδίο εφαρμογής του παρόντος κανονισμού ενημερώνει τον χορηγό μέσω της πύλης της ΕΕ και ορίζει μέγιστη προθεσμία δέκα ημερών προκειμένου ο χορηγός να υποβάλει παρατηρήσεις σχετικά με την αίτηση ή να συμπληρώσει τον φάκελο της αίτησης μέσω της πύλης της ΕΕ.

Εντός πέντε ημερών από την παραλαβή των παρατηρήσεων ή του ολοκληρωμένου φακέλου αίτησης, το αναφέρον κράτος μέλος ενημερώνει τον χορηγό σχετικά με το εάν η αίτηση συμμορφώνεται ή όχι με τις απαιτήσεις της παραγράφου 3 πρώτο εδάφιο στοιχεία α) και β).

Εάν το αναφέρον κράτος μέλος δεν ενημερώσει τον χορηγό εντός της περιόδου που αναφέρεται στο δεύτερο εδάφιο, η κλινική δοκιμή θεωρείται ότι εμπίπτει στο πεδίο του παρόντος κανονισμού και ο φάκελος αίτησης θεωρείται πλήρης.

Εάν ο χορηγός δεν υποβάλει παρατηρήσεις ούτε ολοκληρώσει τον φάκελο αίτησης εντός της προθεσμίας που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο, η αίτηση θεωρείται ακυρωθείσα σε όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη.

6. Για τους σκοπούς του παρόντος κεφαλαίου, η ημερομηνία κατά την οποία ενημερώνεται ο χορηγός σύμφωνα με την παράγραφο 3 ή 5 είναι η ημερομηνία επικύρωσης της αίτησης. Εάν ο χορηγός δεν ενημερωθεί, ημερομηνία επικύρωσης είναι η τελευταία ημέρα των αντίστοιχων περιόδων που αναφέρονται στις παραγράφους 3 και 5.

*Άρθρο 6***Έκθεση αξιολόγησης — Πτυχές που καλύπτονται από το μέρος I**

1. Το αναφέρον κράτος μέλος αξιολογεί την αίτηση όσον αφορά τις ακόλουθες πτυχές:

α) εάν η κλινική δοκιμή είναι κλινική δοκιμή χαμηλής παρέμβασης, στην περίπτωση που αυτό ισχυρίζεται ο χορηγός:

β) τη συμμόρφωση με το κεφάλαιο V όσον αφορά τα εξής:

i) τα προσδοκώμενα οφέλη από άποψη θεραπευτικής και δημόσιας υγείας λαμβάνουν υπόψη το σύνολο των ακόλουθων στοιχείων:

— τα χαρακτηριστικά των υπό έρευνα φαρμάκων και τις γνώσεις σχετικά με αυτά,

— τη σημασία της κλινικής δοκιμής, μεταξύ άλλων λαμβάνοντας υπόψιν κατά πόσον οι ομάδες συμμετεχόντων στην κλινική δοκιμή είναι αντιπροσωπευτικές του πληθυσμού που θα υποβληθεί σε θεραπεία, ή σε αντίθετη περίπτωση, την εξήγηση και αιτιολόγηση που δίδεται σύμφωνα με το παράρτημα I παράγραφος 17 στοιχείο κε) του παρόντος κανονισμού, τις

▼ B

τρέχουσες επιστημονικές γνώσεις, κατά πόσον η κλινική δοκιμή έχει προταθεί ή επιβληθεί από ρυθμιστικές αρχές οι οποίες είναι αρμόδιες για την αξιολόγηση και την έγκριση της διάθεσης στην αγορά φαρμάκων, και, κατά περίπτωση, την τυχόν γνώμη που διαμόρφωσε η παιδιατρική επιτροπή σχετικά με πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1901/2006 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ⁽¹⁾,

- την αξιοπιστία και την ισχύ των δεδομένων που προκύπτουν από την κλινική δοκιμή, λαμβανομένων υπόψη των στατιστικών προσεγγίσεων, του σχεδιασμού της κλινικής δοκιμής και της μεθοδολογίας (συμπεριλαμβανομένου του μεγέθους του δείγματος και της τυχαιοποίησης, του φαρμάκου σύγκρισης και των τελικών σημείων)·
- ii) τους κινδύνους και τις δυσάρεστες επιπτώσεις για τον συμμετέχοντα, λαμβάνοντας υπόψη τα ακόλουθα στοιχεία:
- τα χαρακτηριστικά των υπό έρευνα φαρμάκων και τις γνώσεις σχετικά με αυτά και τα επικουρικά φάρμακα,
 - τα χαρακτηριστικά της παρέμβασης σε σύγκριση με τη συνήθη κλινική πρακτική,
 - τα μέτρα ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένων των διατάξεων που αφορούν τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου, την επιτήρηση, την υποβολή εκθέσεων σχετικά με την ασφάλεια, καθώς και το σχέδιο ασφάλειας,
 - τον κίνδυνο για την υγεία του συμμετέχοντος στον οποίο θέτει η πάθηση για την οποία διερευνάται το υπό έρευνα φάρμακο·
- γ) τη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις όσον αφορά την παρασκευή και την εισαγωγή υπό έρευνα φαρμάκων και επικουρικών φαρμάκων που παρατίθενται στο κεφάλαιο IX·
- δ) τη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις επισήμανσης που καθορίζονται στο κεφάλαιο X·
- ε) την πληρότητα και την καταλληλότητα του εγχειριδίου του ερευνητή.
2. Το αναφέρον κράτος μέλος καταρτίζει έκθεση αξιολόγησης. Η αξιολόγηση των πτυχών της παραγράφου 1 συνιστούν το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης.
3. Η έκθεση αξιολόγησης περιέχει ένα από τα ακόλουθα συμπεράσματα όσον αφορά τις πτυχές που εξετάζονται στο μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης:
- α) η διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής είναι αποδεκτή με βάση τις απαιτήσεις που ορίζει ο παρών κανονισμός·
 - β) η διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής είναι αποδεκτή με βάση τις απαιτήσεις που ορίζει ο παρών κανονισμός, αλλά υπό την προϋπόθεση της συμμόρφωσης με τους ειδικούς όρους που αναφέρονται συγκεκριμένα στο εν λόγω συμπέρασμα· ή

⁽¹⁾ Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1901/2006 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 12ης Δεκεμβρίου 2006, για τα παιδιατρικά φάρμακα και για την τροποποίηση του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 1768/92, της οδηγίας 2001/20/ΕΚ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 (ΕΕ L 378 της 27.11.2006, σ. 1).

▼ B

γ) η διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής δεν είναι αποδεκτή με βάση τις απαιτήσεις που ορίζει ο παρών κανονισμός.

4. Το αναφέρον κράτος μέλος υποβάλλει το τελικό μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης μέσω της πύλης της ΕΕ, συμπεριλαμβανομένου του συμπεράσματος, στον χορηγό και στα άλλα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη εντός 45 ημερών από την ημερομηνία επικύρωσης.

5. Για κλινικές δοκιμές στις οποίες συμμετέχουν πλείονα κράτη μέλη η αξιολόγηση περιλαμβάνει τρία στάδια:

α) ένα στάδιο αρχικής αξιολόγησης που διενεργείται από το αναφέρον κράτος μέλος εντός 26 ημερών από την ημερομηνία επικύρωσης·

β) ένα στάδιο συντονισμένης επανεξέτασης που διενεργείται εντός 12 ημερών από το τέλος του σταδίου αρχικής αξιολόγησης στο οποίο συμμετέχουν όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη· και

γ) ένα στάδιο ενοποίησης που διενεργείται από το αναφέρον κράτος μέλος εντός επτά ημερών από το τέλος του σταδίου συντονισμένης επανεξέτασης.

Κατά το στάδιο αρχικής αξιολόγησης το αναφέρον κράτος μέλος συντάσσει ένα σχέδιο του μέρους I της έκθεσης αξιολόγησης και το διανέμει σε όλα τα άλλα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη.

Κατά το στάδιο συντονισμένης επανεξέτασης, όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη εξετάζουν από κοινού την αίτηση με βάση το σχέδιο του μέρους I της έκθεσης αξιολόγησης και ανταλλάσσουν παρατηρήσεις σχετικά με την αίτηση.

Κατά το στάδιο ενοποίησης, το αναφέρον κράτος μέλος λαμβάνει δεόντως υπόψη τις παρατηρήσεις των άλλων ενδιαφερόμενων κρατών μελών κατά την οριστικοποίηση του μέρους I της έκθεσης αξιολόγησης και καταγράφει τον τρόπο με τον οποίο αντιμετωπίστηκαν όλες αυτές οι παρατηρήσεις. Το αναφέρον κράτος μέλος υποβάλλει το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης στον χορηγό και σε όλα τα άλλα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη εντός της περιόδου που αναφέρεται στην παράγραφο 4.

6. Για τους σκοπούς του παρόντος κεφαλαίου, η ημερομηνία κατά την οποία υποβάλλεται από το αναφέρον κράτος μέλος το τελικό μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης στον χορηγό και στα άλλα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη είναι η ημερομηνία κοινοποίησης.

7. Το αναφέρον κράτος μέλος μπορεί επίσης να παρατείνει την περίοδο της παραγράφου 4 κατά 50 επιπλέον ημέρες για δοκιμές που συνεπάγονται τη χρήση υπό έρευνα φαρμάκων προηγμένης θεραπείας ή φαρμάκου όπως ορίζεται στο σημείο 1 του παραρτήματος του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, για σκοπούς διαβούλευσης με εμπειρογνώμονες. Στην περίπτωση αυτή οι περίοδοι των παραγράφων 5 και 8 του παρόντος άρθρου εφαρμόζονται κατ' αναλογία.

8. Μεταξύ της ημερομηνίας επικύρωσης και της ημερομηνίας κοινοποίησης, μόνο το αναφέρον κράτος μέλος μπορεί να ζητεί επιπλέον πληροφορίες από τον χορηγό, λαμβάνοντας υπόψη τις παρατηρήσεις που αναφέρονται στην παράγραφο 5.

Το αναφέρον κράτος μέλος, για να λάβει και να εξετάσει αυτές τις επιπλέον πληροφορίες από τον χορηγό σύμφωνα με το τρίτο και το τέταρτο εδάφιο, μπορεί να παρατείνει την περίοδο που αναφέρεται στην παράγραφο 4 το ανώτερο για 31 ημέρες.

Ο χορηγός υποβάλλει τις πρόσθετες πληροφορίες εντός της περιόδου που ορίζει το αναφέρον κράτος μέλος, η οποία δεν υπερβαίνει τις 12 ημέρες από την παραλαβή του αιτήματος.

▼B

Μόλις παραλάβουν τις επιπλέον πληροφορίες, τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και το αναφέρον κράτος μέλος επανεξετάζουν από κοινού τις επιπλέον πληροφορίες που παρέσχε ο χορηγός μαζί με την αρχική αίτηση και ανταλλάσσουν παρατηρήσεις σχετικά με την αίτηση. Η συντονισμένη επανεξέταση διενεργείται εντός 12 ημερών από την παραλαβή των επιπλέον πληροφοριών και η περαιτέρω ενοποίηση διενεργείται εντός επτά ημερών από το τέλος της συντονισμένης επανεξέτασης. Κατά την οριστικοποίηση του μέρους I της έκθεσης αξιολόγησης, το αναφέρον κράτος μέλος λαμβάνει δεόντως υπόψη τις παρατηρήσεις των ενδιαφερόμενων κρατών μελών στην οριστικοποίηση του μέρους I της έκθεσης αξιολόγησης και καταγράφει τον τρόπο με τον οποίο αντιμετωπίστηκαν όλες αυτές οι παρατηρήσεις.

Εάν ο χορηγός δεν δώσει επιπλέον πληροφορίες εντός της περιόδου που ορίζει το αναφέρον κράτος μέλος σύμφωνα με το τρίτο εδάφιο, η αίτηση θεωρείται ακυρωθείσα σε όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη.

Το αίτημα για επιπλέον πληροφορίες και οι επιπλέον πληροφορίες υποβάλλονται μέσω της πύλης της ΕΕ.

*Άρθρο 7***Έκθεση αξιολόγησης — Πτυχές που καλύπτονται από το μέρος II**

1. Κάθε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος αξιολογεί, για τη δική του επικράτεια, την αίτηση σε σχέση με τις ακόλουθες πτυχές:

- α) τη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις για συγκατάθεση μετά από ενημέρωση που ορίζονται στο κεφάλαιο V·
- β) τη συμμόρφωση των ρυθμίσεων όσον αφορά την ανταμοιβή ή την αποζημίωση των συμμετεχόντων σύμφωνα με τις απαιτήσεις του κεφαλαίου V και των ερευνητών·
- γ) τη συμμόρφωση των ρυθμίσεων όσον αφορά τη στρατολόγηση των συμμετεχόντων με τις απαιτήσεις που ορίζονται στο κεφάλαιο V·
- δ) τη συμμόρφωση με την οδηγία 95/46/EK·
- ε) τη συμμόρφωση με το άρθρο 49·
- στ) τη συμμόρφωση με το άρθρο 50·
- ζ) τη συμμόρφωση με το άρθρο 76·
- η) τη συμμόρφωση με τους εφαρμοστέους κανόνες για τη συλλογή, τη φύλαξη και τη μελλοντική χρήση βιολογικών δειγμάτων του συμμετέχοντος.

Η αξιολόγηση των πτυχών που αναφέρονται στο πρώτο εδάφιο συνιστούν το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης.

2. Κάθε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος ολοκληρώνει την αξιολόγησή του εντός 45 ημερών από την ημερομηνία επικύρωσης και υποβάλλει, μέσω της πύλης της ΕΕ, το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης, συμπεριλαμβανομένου του συμπεράσματος, στον χορηγό.

Κάθε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος μπορεί να ζητήσει, με αιτιολόγηση, επιπλέον πληροφορίες από τον χορηγό όσον αφορά τις πτυχές που αναφέρονται στην παράγραφο 1 μόνο εντός της περιόδου που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο.

3. Το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, για να λάβει και να εξετάσει τις επιπλέον πληροφορίες που αναφέρονται στην παράγραφο 2 δεύτερο εδάφιο, από τον χορηγό σύμφωνα με το δεύτερο και το τρίτο εδάφιο, μπορεί να παρατείνει την περίοδο που αναφέρεται στην παράγραφο 2 πρώτο εδάφιο το ανώτερο για 31 ημέρες.

▼ B

Ο χορηγός υποβάλλει τις πρόσθετες πληροφορίες εντός της περιόδου που ορίζει το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, η οποία δεν υπερβαίνει τις 12 ημέρες από την παραλαβή του αιτήματος.

Μόλις παραλάβει τις πρόσθετες πληροφορίες, το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος ολοκληρώνει την αξιολόγησή του εντός 19 ημερών το πολύ.

Εάν ο χορηγός δεν δώσει επιπλέον πληροφορίες εντός της περιόδου που ορίζει το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος σύμφωνα με το δεύτερο εδάφιο, η αίτηση θεωρείται ότι έχει ακυρωθεί στο εν λόγω ενδιαφερόμενο κράτος μέλος.

Το αίτημα για επιπλέον πληροφορίες και οι επιπλέον πληροφορίες υποβάλλονται μέσω της πύλης της ΕΕ.

*Άρθρο 8***Απόφαση σχετικά με την κλινική δοκιμή**

1. Κάθε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος ενημερώνει τον χορηγό μέσω της πύλης της ΕΕ εάν έχει εγκριθεί η κλινική δοκιμή, εάν η έγκρισή της υπόκειται σε όρους ή εάν έχει απορριφθεί.

Η ενημέρωση γίνεται με μία μόνο απόφαση εντός πέντε ημερών από την ημερομηνία κοινοποίησης ή από την τελευταία ημέρα της αξιολόγησης που αναφέρεται στο άρθρο 7, ανάλογα με το ποια είναι μεταγενέστερη.

Η έγκριση κλινικής δοκιμής υπό όρους περιορίζεται σε όρους οι οποίοι λόγω της φύσης τους δεν μπορούν να εκπληρωθούν κατά τη στιγμή της εν λόγω έγκρισης.

2. Στην περίπτωση που το αναφέρον κράτος μέλος καταλήξει στο συμπέρασμα, όσον αφορά το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης, ότι η διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής είναι αποδεκτή ή αποδεκτή υπό την προϋπόθεση της συμμόρφωσης με ειδικούς όρους, το εν λόγω συμπέρασμα θεωρείται ότι αποτελεί το συμπέρασμα του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους.

Κατά παρέκκλιση του πρώτου εδαφίου, το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος μπορεί να διαφωνεί με το συμπέρασμα του αναφέροντος κράτους μέλους όσον αφορά το Μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης μόνο για τους ακόλουθους λόγους:

- α) όταν θεωρεί ότι η συμμετοχή στην κλινική δοκιμή θα είχε ως αποτέλεσμα να λάβει ο συμμετέχων κατώτερη θεραπεία από τη συνήθη κλινική πρακτική στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος·
- β) παραβιάζεται το εθνικό δίκαιό του, όπως αναφέρεται στο άρθρο 90·
- γ) όταν υπάρχουν ζητήματα σχετικά με την ασφάλεια του συμμετέχοντος και περί αξιοπιστίας και ισχύος των δεδομένων που υποβλήθηκαν δυνάμει του άρθρου 6 παράγραφος 5 ή 8.

▼ C1

Εάν ενδιαφερόμενο κράτος μέλος διαφωνεί με το συμπέρασμα βάσει του δεύτερου εδαφίου, κοινοποιεί τη διαφωνία του, μαζί με λεπτομερή αιτιολόγηση, μέσω της πύλης της ΕΕ, στην Επιτροπή, σε όλα τα κράτη μέλη και στον χορηγό.

▼ B

3. Εάν, όσον αφορά τα θέματα που καλύπτει το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης, η κλινική δοκιμή είναι αποδεκτή ή αποδεκτή υπό την προϋπόθεση της συμμόρφωσης με ειδικούς όρους, το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος ενσωματώνει στην απόφασή του το συμπέρασμά του σχετικά με το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης.

▼ B

4. Ένα ενδιαφερόμενο κράτος μέλος αρνείται να εγκρίνει κλινική δοκιμή εάν διαφωνεί με το συμπέρασμα του αναφέροντος κράτους μέλους όσον αφορά το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης για οποιονδήποτε από τους λόγους που αναφέρονται στην παράγραφο 2 δεύτερο εδάφιο, ή εάν εκτιμά, δεόντως αιτιολογημένα, ότι οι πτυχές που εξετάζονται στο μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης δεν τηρούνται, ή μια επιτροπή δεοντολογίας έχει εκδώσει αρνητική γνώμη η οποία σύμφωνα με το δίκαιο του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους όπου είναι εγκατεστημένη, είναι έγκυρη για το εν λόγω κράτος μέλος στο σύνολό του. Το εν λόγω κράτος μέλος προβλέπει διαδικασία προσφυγής σε σχέση με παρόμοια άρνηση.

5. Αν το αναφέρον κράτος μέλος καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η κλινική δοκιμή δεν είναι αποδεκτή όσον αφορά το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης, το εν λόγω συμπέρασμα θεωρείται ότι αποτελεί το συμπέρασμα του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους.

6. Εάν το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος δεν έχει κοινοποιήσει στον χορηγό την απόφασή του εντός των οικείων προθεσμιών που αναφέρονται στην παράγραφο 1, το συμπέρασμα σχετικά με το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης θεωρείται ότι αποτελεί την απόφαση του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους σχετικά με την αίτηση έγκρισης της κλινικής δοκιμής.

7. Τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη δεν ζητούν επιπλέον πληροφορίες όσον αφορά τις πτυχές που εξετάζονται στο μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης από τον χορηγό ύστερα από την ημερομηνία κοινοποίησης.

8. Για τους σκοπούς του παρόντος κεφαλαίου, η ημερομηνία ενημέρωσης είναι η ημερομηνία κατά την οποία κοινοποιείται η απόφαση της παραγράφου 1 στον χορηγό. Εάν ο χορηγός δεν έχει ενημερωθεί σύμφωνα με την παράγραφο 1, η ημερομηνία ενημέρωσης θεωρείται η τελευταία ημέρα της περιόδου που προβλέπεται στην παράγραφο 1.

9. Εάν εντός δύο ετών από την ημερομηνία ενημέρωσης για την έγκριση δεν υπάρχει συμμετέχων στην κλινική δοκιμή σε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, η έγκριση λήγει στο εν λόγω ενδιαφερόμενο κράτος μέλος εκτός εάν έχει εγκριθεί παράταση κατόπιν αιτήματος του χορηγού σύμφωνα με τη διαδικασία που ορίζεται στο κεφάλαιο III.

*Άρθρο 9***Πρόσωπα που αξιολογούν την αίτηση**

1. Τα κράτη μέλη διασφαλίζουν ότι τα πρόσωπα που επικυρώνουν και αξιολογούν την αίτηση δεν έχουν συγκρουόμενα συμφέροντα, είναι ανεξάρτητα από τον χορηγό, από το κέντρο διεξαγωγής της κλινικής δοκιμής και από τους συμμετέχοντες ερευνητές και από τα άτομα που χρηματοδοτούν την κλινική δοκιμή, καθώς και από κάθε άλλη αθέμιτη επιρροή.

Για την εγγύηση της ανεξαρτησίας και της διαφάνειας, τα κράτη μέλη διασφαλίζουν ότι τα πρόσωπα που αποδέχονται και αξιολογούν την αίτηση όσον αφορά τις πτυχές που εξετάζονται στα μέρη I και II της έκθεσης αξιολόγησης δεν έχουν οικονομικά ή προσωπικά συμφέροντα που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την αμεροληψία τους. Τα πρόσωπα αυτά προβαίνουν κάθε χρόνο σε δήλωση των οικονομικών τους συμφερόντων.

2. Τα κράτη μέλη διασφαλίζουν ότι την αξιολόγηση πραγματοποιεί από κοινού ένας εύλογος αριθμός προσώπων τα οποία διαθέτουν, στο σύνολό τους, τα απαραίτητα προσόντα και εμπειρία.

3. Τουλάχιστον ένας μη ειδικός συμμετέχει στην αξιολόγηση.



Άρθρο 10

Ειδική προσοχή για ευάλωτες ομάδες του πληθυσμού

1. Εάν οι συμμετέχοντες στη δοκιμή είναι ανήλικοι, δίδεται ειδική προσοχή στην αξιολόγηση της αίτησης για έγκριση της κλινικής δοκιμής με βάση την παιδιατρική εμπειρογνωμοσύνη ή τις συμβουλές σχετικά με κλινικά, δεοντολογικά και ψυχοκοινωνικά προβλήματα που αφορούν τον κλάδο της παιδιατρικής.
2. Εάν οι συμμετέχοντες είναι ανίκανοι προς δικαιοπραξία, δίδεται ειδική προσοχή στην αξιολόγηση της αίτησης για έγκριση της κλινικής δοκιμής με βάση την εμπειρογνωμοσύνη όσον αφορά τη σχετική νόσο και τον σχετικό πληθυσμό ασθενών ή τις συμβουλές σχετικά με τυχόν κλινικά, δεοντολογικά και ψυχοκοινωνικά προβλήματα που αφορούν τον κλάδο της σχετικής νόσου και της σχετικής ομάδας του πληθυσμού.
3. Εάν οι συμμετέχοντες είναι έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες, δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στην αξιολόγηση της αίτησης για έγκριση της κλινικής δοκιμής βάσει της εμπειρογνωμοσύνης όσον αφορά τη σχετική πάθηση και τον πληθυσμό που εκπροσωπείται από τον ενδιαφερόμενο συμμετέχοντα.
4. Εάν σύμφωνα με το πρωτόκολλο η κλινική δοκιμή προβλέπει τη συμμετοχή ειδικών ομάδων ή υποομάδων συμμετεχόντων, κατά περίπτωση, δίδεται ειδική προσοχή στην αξιολόγηση της αίτησης για έγκριση της εν λόγω κλινικής δοκιμής βάσει της εμπειρογνωμοσύνης στον πληθυσμό που εκπροσωπείται από τους ενδιαφερόμενους συμμετέχοντες.
5. Στις αιτήσεις για έγκριση κλινικής δοκιμής που αναφέρεται στο άρθρο 35, ειδική προσοχή δίδεται στις συνθήκες διεξαγωγής της κλινικής δοκιμής.

Άρθρο 11

Υποβολή και αξιολόγηση των αιτήσεων που περιορίζονται στις πτυχές που καλύπτονται από το μέρος I ή το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης

Κατόπιν σχετικού αιτήματος του χορηγού, η αίτηση για την έγκριση κλινικής δοκιμής, η αξιολόγησή της και το συμπέρασμα περιορίζονται στις πτυχές που καλύπτονται από το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης.

Ύστερα από την κοινοποίηση του συμπεράσματος σχετικά με τις πτυχές που καλύπτονται από το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης, ο χορηγός μπορεί εντός δύο ετών να υποβάλει αίτηση για έγκριση που να περιορίζεται στις πτυχές που καλύπτονται από το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης. Στην εν λόγω αίτηση ο χορηγός δηλώνει ότι δεν γνωρίζει καμιά νέα ουσιαστική επιστημονική πληροφορία που θα άλλαζε την εγκυρότητα οιοδήποτε υποβληθέντος στην αίτηση στοιχείου σχετικά με τις πτυχές που καλύπτονται από το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης. Στην περίπτωση αυτή, η εν λόγω αίτηση αξιολογείται σύμφωνα με το άρθρο 7 και το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος κοινοποιεί την απόφασή του σχετικά με την κλινική δοκιμή σύμφωνα με το άρθρο 8. Σε εκείνα τα κράτη μέλη στα οποία ο χορηγός δεν υποβάλλει αίτηση για έγκριση που να περιορίζεται στις πτυχές που καλύπτονται από το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης εντός δύο ετών, η αίτηση σχετικά με τις πτυχές που καλύπτονται από το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης θεωρείται ότι έχει ακυρωθεί.



Άρθρο 12

Απόσυρση

Ο χορηγός μπορεί να αποσύρει την αίτηση οποιαδήποτε στιγμή έως την ημερομηνία κοινοποίησης. Στην περίπτωση αυτή, η αίτηση μπορεί να αποσυρθεί μόνο σε σχέση με όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη. Οι λόγοι για την απόσυρση γνωστοποιούνται μέσω της πύλης της ΕΕ.

Άρθρο 13

Εκ νέου υποβολή

Το παρόν κεφάλαιο δεν θίγει τη δυνατότητα του χορηγού να υποβάλει εκ νέου αίτηση, ύστερα από άρνηση έγκρισης ή απόσυρση της αίτησης, για έγκριση σε οποιοδήποτε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος. Η εν λόγω αίτηση θεωρείται νέα αίτηση για έγκριση άλλης κλινικής δοκιμής.

Άρθρο 14

Μεταγενέστερη προσθήκη ενδιαφερόμενου κράτους μέλους

1. Εάν ο χορηγός επιθυμεί να επεκτείνει την εγκεκριμένη κλινική δοκιμή σε άλλο κράτος μέλος («επιπρόσθετο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος»), ο χορηγός υποβάλλει φάκελο αίτησης στο εν λόγω κράτος μέλος μέσω της πύλης της ΕΕ.

Ο φάκελος μπορεί να υποβληθεί μόνο ύστερα από την ημερομηνία κοινοποίησης της αρχικής απόφασης έγκρισης.

2. Το αναφέρον κράτος μέλος για τον φάκελο που αναφέρεται στην παράγραφο 1 πρέπει να είναι το αναφέρον κράτος μέλος για την αρχική διαδικασία έγκρισης.

3. Το επιπρόσθετο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος ενημερώνει τον χορηγό μέσω της πύλης της ΕΕ εντός 52 ημερών από την ημερομηνία υποβολής του φακέλου που αναφέρεται στην παράγραφο 1 με μία μόνο απόφαση για το εάν έχει εγκριθεί η κλινική δοκιμή, εάν η έγκρισή της υπόκειται σε όρους ή εάν έχει απορριφθεί.

Η έγκριση κλινικής δοκιμής υπό όρους περιορίζεται σε όρους οι οποίοι λόγω της φύσης τους δεν μπορούν να εκπληρωθούν κατά τη στιγμή της εν λόγω έγκρισης.

4. Αν το αναφέρον κράτος μέλος καταλήξει στο συμπέρασμα, όσον αφορά το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης, ότι η διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής είναι αποδεκτή ή αποδεκτή υπό την προϋπόθεση της συμμόρφωσης με ειδικούς όρους, το εν λόγω συμπέρασμα θεωρείται ως συμπέρασμα του επιπρόσθετου ενδιαφερόμενου κράτους μέλους.

Κατά παρέκκλιση του πρώτου εδαφίου, το επιπρόσθετο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος μπορεί να διαφωνεί με το συμπέρασμα του αναφέροντος κράτους μέλους σχετικά με το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης μόνο για τους ακόλουθους λόγους:

- α) όταν θεωρεί ότι η συμμετοχή στην κλινική δοκιμή θα είχε ως αποτέλεσμα να λάβει ο συμμετέχων κατώτερη θεραπεία από τη συνήθη κλινική πρακτική στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος·
- β) παραβιάζεται το εθνικό του δίκαιο, όπως αναφέρεται στο άρθρο 90·
- γ) εκτιμήσεις σχετικά με την ασφάλεια του συμμετέχοντα και την αξιοπιστία και ισχύ των δεδομένων που υποβλήθηκαν δυνάμει της παραγράφου 5 ή 6.

Εάν το επιπρόσθετο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος διαφωνεί με το συμπέρασμα βάσει του δεύτερου εδαφίου, κοινοποιεί τη διαφωνία του, μαζί με λεπτομερή αιτιολόγηση στην Επιτροπή, σε όλα τα κράτη μέλη και στον χορηγό μέσω της πύλης της ΕΕ.

▼ **B**

5. Μεταξύ της ημερομηνίας υποβολής του φακέλου της αίτησης της παραγράφου 1 και πέντε ημερών πριν τη λήξη της περιόδου που αναφέρεται στην παράγραφο 3, το επιπρόσθετο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος μπορεί να κοινοποιεί στο αναφέρον κράτος μέλος και στα άλλα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη τυχόν απόψεις σχετικά με την αίτηση μέσω της πύλης της ΕΕ.

6. Μεταξύ της ημερομηνίας υποβολής του φακέλου της αίτησης της παραγράφου 1 και της λήξης της περιόδου που αναφέρεται στην παράγραφο 3, μόνο το αναφέρον κράτος μέλος μπορεί να ζητήσει επιπλέον πληροφορίες από τον χορηγό όσον αφορά τις πτυχές που εξετάζονται στο μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης, λαμβάνοντας υπόψη τις απόψεις που αναφέρονται στην παράγραφο 5.

Το αναφέρον κράτος μέλος, για να λάβει και να εξετάσει αυτές τις επιπλέον πληροφορίες από τον χορηγό σύμφωνα με το τρίτο και το τέταρτο εδάφιο, μπορεί να παρατείνει την περίοδο που αναφέρεται στην παράγραφο 3 πρώτο εδάφιο το ανώτερο για 31 ημέρες.

Ο χορηγός υποβάλλει τις πρόσθετες πληροφορίες εντός της περιόδου που ορίζει το αναφέρον κράτος μέλος, η οποία δεν υπερβαίνει τις 12 ημέρες από την παραλαβή του αιτήματος.

Μόλις παραλάβει τις επιπλέον πληροφορίες, το επιπρόσθετο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος μαζί με όλα τα άλλα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη επανεξετάζουν από κοινού τις επιπλέον πληροφορίες που παρέσχε ο χορηγός μαζί με την αρχική αίτηση και ανταλλάσσουν απόψεις σχετικά με την αίτηση. Η συντονισμένη επανεξέταση διενεργείται εντός 12 ημερών το πολύ από την παραλαβή των επιπλέον πληροφοριών και η περαιτέρω ενοποίηση διενεργείται εντός επτά ημερών το πολύ από το τέλος της συντονισμένης επανεξέτασης. Το αναφέρον κράτος μέλος λαμβάνει δεόντως υπόψη τις απόψεις των ενδιαφερόμενων κρατών μελών και καταγράφει τον τρόπο με τον οποίο αντιμετωπίστηκαν όλες αυτές οι απόψεις.

Εάν ο χορηγός δεν δώσει επιπλέον πληροφορίες εντός της περιόδου που ορίζει το αναφέρον κράτος σύμφωνα με το τρίτο εδάφιο, η αίτηση θεωρείται ότι έχει ακυρωθεί στο επιπρόσθετο ενδιαφερόμενο κράτος.

Το αίτημα για επιπλέον πληροφορίες και οι επιπλέον πληροφορίες υποβάλλονται μέσω της πύλης της ΕΕ.

7. Το επιπρόσθετο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος αξιολογεί, για την επικράτειά του, τις πτυχές που εξετάζονται στο μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης εντός της περιόδου που αναφέρεται στην παράγραφο 3 και υποβάλλει, μέσω της πύλης της ΕΕ, το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης, συμπεριλαμβανομένου του συμπεράσματός του, στον χορηγό. Εντός της εν λόγω περιόδου μπορεί να ζητήσει, με αιτιολόγηση, επιπλέον πληροφορίες από τον χορηγό σχετικά με τις πτυχές που εξετάζονται στο μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης όσον αφορά την επικράτειά του.

8. Το επιπρόσθετο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, για να λάβει και να εξετάσει τις επιπλέον πληροφορίες που αναφέρονται στην παράγραφο 7 από τον χορηγό σύμφωνα με το δεύτερο και το τρίτο εδάφιο, μπορεί να παρατείνει την περίοδο που αναφέρεται στην παράγραφο 7 το ανώτερο για 31 ημέρες.

Ο χορηγός υποβάλλει τις πρόσθετες πληροφορίες εντός της περιόδου που ορίζει το επιπρόσθετο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, η οποία δεν υπερβαίνει τις 12 ημέρες από την παραλαβή του αιτήματος.

Μόλις παραλάβει τις πρόσθετες πληροφορίες, το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος ολοκληρώνει την αξιολόγησή του εντός 19 ημερών το πολύ.

▼B

Εάν ο χορηγός δεν δώσει επιπλέον πληροφορίες εντός της περιόδου που ορίζεται από το επιπρόσθετο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος σύμφωνα με το δεύτερο εδάφιο, η αίτηση θεωρείται ότι έχει ακυρωθεί στο επιπρόσθετο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος.

Το αίτημα για επιπλέον πληροφορίες και οι επιπλέον πληροφορίες υποβάλλονται μέσω της πύλης της ΕΕ.

9. Εάν, όσον αφορά τα θέματα που καλύπτει το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης, η διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής είναι αποδεκτή ή αποδεκτή υπό την προϋπόθεση της συμμόρφωσης με ειδικούς όρους, το επιπρόσθετο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος ενσωματώνει στην απόφασή του το συμπέρασμά του σχετικά με το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης.

10. Το επιπρόσθετο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος αρνείται να εγκρίνει την κλινική δοκιμή εάν διαφωνεί με το συμπέρασμα του αναφέροντος κράτους μέλους σχετικά με το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης για λόγους που αναφέρονται στην παράγραφο 4 δεύτερο εδάφιο, ή εάν διαπιστώνει, δεόντως αιτιολογημένα, ότι οι πτυχές που εξετάζονται στο μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης δεν τηρούνται, ή εάν μια επιτροπή δεοντολογίας έχει εκδώσει αρνητική γνώμη η οποία, σύμφωνα με το δίκαιο του επιπρόσθετου ενδιαφερόμενου κράτους μέλους όπου είναι εγκατεστημένη, είναι έγκυρη για το εν λόγω επιπρόσθετο κράτος μέλος στο σύνολό του. Το εν λόγω επιπρόσθετο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος προβλέπει διαδικασία προσφυγής σε σχέση με παρόμοια άρνηση.

11. Εάν το επιπρόσθετο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος δεν έχει γνωστοποιήσει στον χορηγό την απόφασή του εντός της περιόδου που αναφέρεται στην παράγραφο 3, ή, όταν η περίοδος αυτή έχει επεκταθεί κατά την παράγραφο 6 ή 8 αν το επιπρόσθετο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος δεν γνωστοποίησε στον χορηγό την απόφασή του εντός της παρατάσεως το συμπέρασμα σχετικά με το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης θεωρείται ότι αποτελεί την απόφαση του επιπρόσθετου ενδιαφερόμενου κράτους μέλους σχετικά με την αίτηση έγκρισης της κλινικής δοκιμής.

12. Ο χορηγός δεν υποβάλει φάκελο αίτησης κατά το παρόν άρθρο εάν εκκρεμεί διαδικασία του κεφαλαίου III σχετικά με την κλινική δοκιμή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ III

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΓΚΡΙΣΗ ΟΥΣΙΑΣΤΙΚΗΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ

*Άρθρο 15***Γενικές αρχές**

Ουσιαστική τροποποίηση, μεταξύ άλλων προσθήκη κέντρου διεξαγωγής κλινικών δοκιμών ή αλλαγή του κύριου ερευνητή στο κέντρο διεξαγωγής κλινικών δοκιμών, μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο εάν έχει εγκριθεί σύμφωνα με τη διαδικασία που παρουσιάζεται στο παρόν κεφάλαιο.

*Άρθρο 16***Υποβολή αίτησης**

Για να λάβει έγκριση, ο χορηγός υποβάλλει φάκελο αίτησης στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος μέσω της πύλης της ΕΕ.



Άρθρο 17

Επικύρωση αίτησης για την έγκριση ουσιαστικής τροποποίησης μιας πτυχής που καλύπτεται από το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης

1. Το αναφέρον κράτος μέλος για την έγκριση ουσιαστικής τροποποίησης είναι το αναφέρον κράτος μέλος για την αρχική διαδικασία έγκρισης.

Τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη μπορούν να κοινοποιούν στο αναφέρον κράτος μέλος τυχόν παρατηρήσεις σχετικά με την επικύρωση της αίτησης ουσιαστικής τροποποίησης εντός πέντε ημερών από την υποβολή του φακέλου αίτησης.

2. Εντός έξι ημερών από την υποβολή του φακέλου αίτησης, το αναφέρον κράτος μέλος επικυρώνει την αίτηση λαμβάνοντας υπόψη τις απόψεις που εξέφρασαν τα άλλα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και ενημερώνει τον χορηγό μέσω της πύλης της ΕΕ εάν:

α) η ουσιαστική τροποποίηση αφορά πτυχή που καλύπτεται από το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης· και

β) ο φάκελος αίτησης είναι πλήρης σύμφωνα με το παράρτημα II.

3. Εάν το αναφέρον κράτος μέλος δεν ενημερώσει τον χορηγό εντός της περιόδου που αναφέρεται στην παράγραφο 2, η ουσιαστική τροποποίηση για την οποία υποβλήθηκε αίτηση θεωρείται ότι αφορά μια πτυχή που καλύπτεται από το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης και ο φάκελος αίτησης θεωρείται πλήρης.

4. Εάν το αναφέρον κράτος μέλος, λαμβάνοντας υπόψη τις παρατηρήσεις που εξέφρασαν τα άλλα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη, διαπιστώσει ότι η αίτηση δεν αφορά πτυχή που καλύπτεται από το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης ή ότι ο φάκελος αίτησης δεν είναι πλήρης, ενημερώνει τον χορηγό μέσω της πύλης της ΕΕ και καθορίζει ανώτατη προθεσμία δέκα ημερών εντός της οποίας ο χορηγός πρέπει να υποβάλει σχόλια σχετικά με την αίτηση ή να συμπληρώσει τον φάκελο αίτησης μέσω της πύλης της ΕΕ.

Εντός πέντε ημερών από την παραλαβή των παρατηρήσεων ή του ολοκληρωμένου φακέλου αίτησης, το αναφέρον κράτος μέλος ενημερώνει τον χορηγό σχετικά με το εάν η αίτηση συμμορφώνεται ή όχι προς τις απαιτήσεις της παραγράφου 2 στοιχεία α) και β).

Εάν το αναφέρον κράτος μέλος δεν ενημερώσει τον χορηγό εντός της περιόδου που αναφέρεται στο δεύτερο εδάφιο, η ουσιαστική τροποποίηση για την οποία υποβλήθηκε αίτηση θεωρείται ότι αφορά πτυχή που καλύπτεται από το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης και ο φάκελος αίτησης θεωρείται πλήρης.

Εάν ο χορηγός δεν υποβάλει παρατηρήσεις ούτε ολοκληρώσει τον φάκελο αίτησης εντός της περιόδου που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο, η αίτηση θεωρείται ακυρωθείσα σε όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη.

5. Για τους σκοπούς των άρθρων 18, 19 και 22, η ημερομηνία κατά την οποία ενημερώνεται ο χορηγός σύμφωνα με την παράγραφο 2 ή 4 είναι η ημερομηνία επικύρωσης της αίτησης. Εάν ο χορηγός δεν ενημερωθεί, ημερομηνία επικύρωσης είναι η τελευταία ημέρα των αντίστοιχων περιόδων που αναφέρονται στις παραγράφους 2 και 4.



Άρθρο 18

Αξιολόγηση ουσιαστικής τροποποίησης πτυχής που καλύπτεται από το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης

1. Το αναφέρον κράτος μέλος αξιολογεί την αίτηση όσον αφορά πτυχή που καλύπτεται από το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης, μεταξύ άλλων του κατά πόσον η κλινική δοκιμή θα παραμείνει κλινική δοκιμή χαμηλής παρέμβασης ύστερα από την ουσιαστική τροποποίησή της, και καταρτίζει έκθεση αξιολόγησης.

2. Η έκθεση αξιολόγησης περιέχει ένα από τα ακόλουθα συμπεράσματα όσον αφορά τις πτυχές που εξετάζονται στο μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης:

- α) η ουσιαστική τροποποίηση είναι αποδεκτή με βάση τις απαιτήσεις που ορίζει ο παρών κανονισμός·
- β) η ουσιαστική τροποποίηση είναι αποδεκτή με βάση τις απαιτήσεις που ορίζει ο παρών κανονισμός, αλλά υπό την προϋπόθεση της συμμόρφωσης με τους ειδικούς όρους που προσδιορίζονται στο εν λόγω συμπέρασμα· ή
- γ) η ουσιαστική τροποποίηση δεν είναι αποδεκτή με βάση τις απαιτήσεις που προβλέπει ο παρών κανονισμός.

3. Το αναφέρον κράτος μέλος υποβάλλει, μέσω της πύλης της ΕΕ, την τελική έκθεση αξιολόγησης, συμπεριλαμβανομένου του συμπεράσματος στον χορηγό και στα άλλα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη εντός 38 ημερών από την ημερομηνία επικύρωσης.

Για τους σκοπούς του παρόντος άρθρου και των άρθρων 19 και 23, η ημερομηνία κοινοποίησης είναι η ημερομηνία κατά την οποία υποβάλλεται η τελική έκθεση αξιολόγησης στον χορηγό και στα άλλα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη.

4. Για κλινικές δοκιμές στις οποίες συμμετέχουν περισσότερα του ενός κράτη μέλη η ουσιαστική τροποποίηση περιλαμβάνει τρία στάδια:

- α) ένα στάδιο αρχικής αξιολόγησης που διενεργείται από το αναφέρον κράτος μέλος εντός 19 ημερών από την ημερομηνία επικύρωσης·
- β) ένα στάδιο συντονισμένης επανεξέτασης που διενεργείται εντός 12 ημερών από το τέλος του αρχικού σταδίου αξιολόγησης στο οποίο συμμετέχουν όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη· και
- γ) ένα στάδιο ενοποίησης που διενεργείται από το αναφέρον κράτος μέλος εντός επτά ημερών από το τέλος του σταδίου συντονισμένης επανεξέτασης.

Κατά το στάδιο αρχικής αξιολόγησης, το αναφέρον κράτος μέλος συντάσσει σχέδιο έκθεσης αξιολόγησης και το διανέμει σε όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη.

Κατά το στάδιο συντονισμένης επανεξέτασης, όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη εξετάζουν από κοινού την αίτηση με βάση το σχέδιο έκθεσης αξιολόγησης και ανταλλάσσουν απόψεις σχετικά με την αίτηση.

Κατά το στάδιο ενοποίησης, το αναφέρον κράτος μέλος λαμβάνει δεόντως υπόψη τις παρατηρήσεις των άλλων ενδιαφερόμενων κρατών μελών κατά την οριστικοποίηση της έκθεσης αξιολόγησης και καταγράφει τον τρόπο με τον οποίο αντιμετωπίστηκαν όλες αυτές οι παρατηρήσεις. Το αναφέρον κράτος μέλος υποβάλλει την τελική έκθεση αξιολόγησης στον χορηγό και σε όλα τα άλλα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη μέχρι την ημερομηνία κοινοποίησης.

▼ B

5. Το αναφέρον κράτος μέλος μπορεί επίσης να παρατείνει την περίοδο που αναφέρεται στην παράγραφο 3 κατά 50 επιπλέον ημέρες για δοκιμές που συνεπάγονται τη χρήση υπό δοκιμή φαρμάκων προηγμένης θεραπείας ή φαρμάκου όπως ορίζεται στο σημείο 1 του παραρτήματος του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, για σκοπούς διαβούλευσης με εμπειρογνώμονες. Στην περίπτωση αυτή οι περίοδοι των παραγράφων 4 και 6 του παρόντος άρθρου ισχύουν κατ' αναλογία.

6. Μεταξύ της ημερομηνίας επικύρωσης και της ημερομηνία κοινοποίησης, μόνο το αναφέρον κράτος μέλος μπορεί να ζητεί επιπρόσθετες πληροφορίες από τον χορηγό, λαμβάνοντας υπόψη τις παρατηρήσεις που αναφέρονται στην παράγραφο 4.

Το αναφέρον κράτος μέλος, για να λάβει και να εξετάσει αυτές τις επιπλέον πληροφορίες από τον χορηγό σύμφωνα με το τρίτο και το τέταρτο εδάφιο, μπορεί να παρατείνει την περίοδο που αναφέρεται στην παράγραφο 3 το ανώτερο για 31 ημέρες.

Ο χορηγός υποβάλλει τις επιπλέον πληροφορίες εντός της περιόδου που ορίζει το αναφέρον κράτος μέλος, η οποία δεν υπερβαίνει τις 12 ημέρες από την παραλαβή του αιτήματος.

Μόλις παραλάβουν τις επιπλέον πληροφορίες, τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και το αναφέρον κράτος μέλος επανεξετάζουν από κοινού τις επιπλέον πληροφορίες που παρέσχε ο χορηγός μαζί με την αρχική αίτηση και ανταλλάσσουν απόψεις σχετικά με την αίτηση. Η συντονισμένη επανεξέταση διενεργείται εντός 12 ημερών το πολύ από την παραλαβή των επιπλέον πληροφοριών και η περαιτέρω ενοποίηση διενεργείται εντός επτά ημερών το πολύ από το τέλος της συντονισμένης επανεξέτασης. Κατά την οριστικοποίηση της έκθεσης αξιολόγησης, το αναφέρον κράτος μέλος λαμβάνει δεόντως υπόψη τις παρατηρήσεις των ενδιαφερόμενων κρατών μελών και καταγράφει τον τρόπο με τον οποίο αντιμετωπίστηκαν όλες αυτές οι παρατηρήσεις.

Εάν ο χορηγός δεν δώσει επιπλέον πληροφορίες εντός της περιόδου που ορίζεται από το αναφέρον κράτος μέλος σύμφωνα με το τρίτο εδάφιο, η αίτηση θεωρείται ότι έχει ακυρωθεί σε όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη.

Το αίτημα για επιπλέον πληροφορίες και οι επιπλέον πληροφορίες υποβάλλονται μέσω της πύλης της ΕΕ.

*Άρθρο 19***Απόφαση σχετικά με την ουσιαστική τροποποίηση πτυχής που καλύπτεται από το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης**

1. Κάθε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος ενημερώνει τον χορηγό μέσω της πύλης της ΕΕ εάν έχει εγκριθεί η ουσιαστική τροποποίηση, εάν η έγκρισή της υπόκειται σε όρους ή εάν έχει απορριφθεί.

Η ενημέρωση γίνεται με μία ενιαία απόφαση ενός πέντε ημερών από την ημερομηνία κοινοποίησης.

Η έγκριση ουσιαστικής τροποποίησης υπό όρους περιορίζεται σε όρους οι οποίοι λόγω της φύσης τους δεν μπορούν να εκπληρωθούν κατά τη στιγμή της εν λόγω έγκρισης.

2. Εάν το αναφέρον κράτος μέλος καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η ουσιαστική τροποποίηση είναι αποδεκτή ή αποδεκτή υπό την προϋπόθεση της συμμόρφωσης με ειδικούς όρους, το εν λόγω συμπέρασμα θεωρείται ότι αποτελεί το συμπέρασμα του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους.

Κατά παρέκκλιση του πρώτου εδαφίου, το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος μπορεί να διαφωνεί με το εν λόγω συμπέρασμα του αναφέροντος κράτους μέλους μόνο για τους ακόλουθους λόγους:

▼B

- α) όταν θεωρεί ότι η συμμετοχή στην κλινική δοκιμή θα είχε ως αποτέλεσμα να λάβει ο συμμετέχων κατώτερη θεραπεία από τη συνήθη κλινική πρακτική στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος·
- β) παραβιάζεται το εθνικό του δίκαιο, όπως αναφέρεται στο άρθρο 90·
- γ) παρατηρήσεις σχετικά με την ασφάλεια του συμμετέχοντος και την αξιοπιστία και ισχύ των δεδομένων που υποβλήθηκαν σύμφωνα με το άρθρο 18 παράγραφο 4 ή 6.

Εάν το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος διαφωνεί με το συμπέρασμα βάσει του δεύτερου εδαφίου, κοινοποιεί τη διαφωνία του, μαζί με λεπτομερή αιτιολόγηση στην Επιτροπή, σε όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στον χορηγό μέσω της πύλης της ΕΕ.

Ένα ενδιαφερόμενο κράτος μέλος αρνείται να εγκρίνει ουσιαστική τροποποίηση εάν διαφωνεί με το συμπέρασμα του αναφέροντος κράτους μέλους όσον αφορά το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης για οποιονδήποτε από τους λόγους που αναφέρονται στο δεύτερο εδάφιο, ή όταν επιτροπή δεοντολογίας έδωσε αρνητική γνώμη που κατά τη νομοθεσία του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους ισχύει για ολόκληρη την επικράτειά του. Το εν λόγω κράτος μέλος προβλέπει διαδικασία προσφυγής κατά της άρνησης.

3. Εάν το συμπέρασμα του αναφέροντος κράτους μέλους όσον αφορά την ουσιαστική τροποποίηση πτυχών που καλύπτονται από το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης είναι ότι η ουσιαστική τροποποίηση δεν είναι αποδεκτή, το εν λόγω συμπέρασμα θεωρείται ότι αποτελεί το συμπέρασμα όλων των ενδιαφερομένων κρατών μελών.

4. Εάν το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος δεν έχει κοινοποιήσει στον χορηγό την απόφασή του εντός της περιόδου που αναφέρεται στην παράγραφο 1, το συμπέρασμα της έκθεσης αξιολόγησης θεωρείται ότι αποτελεί την απόφαση του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους σχετικά με την αίτηση για την έγκριση της ουσιαστικής τροποποίησης.

Άρθρο 20

Επικύρωση, αξιολόγηση και απόφαση σχετικά με ουσιαστική τροποποίηση πτυχής που καλύπτεται από το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης

1. Εντός έξι ημερών από την υποβολή του φακέλου αίτησης, το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος ενημερώνει τον χορηγό μέσω της πύλης της ΕΕ σχετικά με τα εξής:

α) εάν η ουσιαστική τροποποίηση αφορά πτυχή που καλύπτεται από το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης· και

β) εάν ο φάκελος αίτησης είναι πλήρης σύμφωνα με το παράρτημα II.

2. Εάν το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος δεν έχει ενημερώσει τον χορηγό εντός της περιόδου που αναφέρεται στην παράγραφο 1, η ουσιαστική τροποποίηση για την οποία υποβάλλεται αίτηση θεωρείται ότι αφορά πτυχή που καλύπτεται από το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης και ο φάκελος αίτησης θεωρείται πλήρης.

3. Εάν το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος διαπιστώσει ότι η ουσιαστική τροποποίηση δεν αφορά πτυχή που καλύπτεται από το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης ή ότι ο φάκελος αίτησης δεν είναι πλήρης, ενημερώνει σχετικά τον χορηγό μέσω της πύλης της ΕΕ και ορίζει μέγιστη προθεσμία δέκα ημερών εντός της οποίας ο χορηγός υποβάλλει σχόλια σχετικά με την αίτηση ή συμπληρώνει την αίτηση μέσω της πύλης της ΕΕ.

▼B

Εντός πέντε ημερών από την παραλαβή των σχολίων ή του ολοκληρωμένου φακέλου αίτησης το αναφέρον κράτος μέλος ενημερώνει τον χορηγό σχετικά με το εάν η αίτηση συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις της παραγράφου 1 στοιχεία α) και β).

Εάν το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος δεν έχει ενημερώσει τον χορηγό εντός της περιόδου που αναφέρεται στο δεύτερο εδάφιο, η ουσιαστική τροποποίηση για την οποία υποβάλλεται αίτηση θεωρείται ότι αφορά πτυχή που καλύπτεται από το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης και ο φάκελος αίτησης θεωρείται πλήρης.

Εάν ο χορηγός δεν υποβάλει παρατηρήσεις ούτε ολοκληρώσει τον φάκελο αίτησης εντός της περιόδου που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο, η αίτηση θεωρείται ότι έχει ακυρωθεί στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος.

4. Για τους σκοπούς του παρόντος άρθρου, η ημερομηνία κατά την οποία ενημερώνεται ο χορηγός σύμφωνα με την παράγραφο 1 ή 3 είναι η ημερομηνία επικύρωσης της αίτησης. Εάν ο χορηγός δεν ενημερωθεί, ημερομηνία επικύρωσης είναι η τελευταία ημέρα των αντιστοίχων περιόδων που αναφέρονται στις παραγράφους 1 και 3.

5. Το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος αξιολογεί την αίτηση και υποβάλλει στον χορηγό μέσω της πύλης της ΕΕ το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης, συμπεριλαμβανομένου του συμπεράσματός του, και την απόφαση σχετικά με το εάν έχει εγκριθεί η ουσιαστική τροποποίηση, εάν η έγκρισή της υπόκειται σε όρους ή εάν έχει απορριφθεί.

Η ενημέρωση γίνεται με μία ενιαία απόφαση εντός 38 ημερών από την ημερομηνία επικύρωσης.

Η έγκριση ουσιαστικής τροποποίησης υπό όρους περιορίζεται σε όρους οι οποίοι λόγω της φύσης τους δεν μπορούν να εκπληρωθούν κατά τη στιγμή της εν λόγω έγκρισης.

6. Κατά την περίοδο που αναφέρεται στην παράγραφο 5 δεύτερο εδάφιο το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος μπορεί να ζητήσει, με αιτιολόγηση, επιπλέον πληροφορίες από τον χορηγό σχετικά με την ουσιαστική τροποποίηση όσον αφορά την επικράτειά του.

Το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, για να λάβει αυτές τις επιπλέον πληροφορίες από τον χορηγό, μπορεί να παρατείνει την περίοδο που αναφέρεται στην παράγραφο 5 δεύτερο εδάφιο το ανώτερο για 31 ημέρες.

Ο χορηγός υποβάλλει τις επιπλέον πληροφορίες της περιόδου που ορίζει το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, η οποία δεν υπερβαίνει τις 12 ημέρες από την παραλαβή του αιτήματος.

Μόλις παραλάβει τις επιπλέον πληροφορίες, το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος ολοκληρώνει την αξιολόγησή του εντός 19 το πολύ ημερών.

Εάν ο χορηγός δεν δώσει επιπλέον πληροφορίες εντός της περιόδου που ορίζει το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος σύμφωνα με το τρίτο εδάφιο, η αίτηση λογίζεται ακυρωθείσα στο εν λόγω κράτος μέλος.

Το αίτημα για επιπλέον πληροφορίες και οι επιπλέον πληροφορίες υποβάλλονται μέσω της πύλης της ΕΕ.

7. Ένα ενδιαφερόμενο κράτος μέλος αρνείται να εγκρίνει ουσιαστική τροποποίηση εάν εκτιμά δεόντως αιτιολογημένα ότι οι πτυχές που καλύπτονται από το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης δεν τηρούνται ή εάν μια επιτροπή δεοντολογίας έχει εκδώσει αρνητική γνώμη η οποία, σύμφωνα με το δίκαιο του εν λόγω ενδιαφερόμενου κράτους μέλους, είναι έγκυρη για το εν λόγω κράτος μέλος στο σύνολό του. Το εν λόγω κράτος μέλος προβλέπει διαδικασία προσφυγής κατά της άρνησης.

▼ B

8. Εάν το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος δεν έχει ενημερώσει τον χορηγό σχετικά με την απόφασή του εντός των περιόδων που ορίζονται στις παραγράφους 5 και 6, η ουσιαστική τροποποίηση θεωρείται ότι έχει εγκριθεί στο εν λόγω κράτος μέλος.

*Άρθρο 21***Ουσιαστική τροποποίηση πτυχών που καλύπτονται από τα μέρη I και II της έκθεσης αξιολόγησης**

1. Εάν μια ουσιαστική τροποποίηση αφορά πτυχές που καλύπτονται από τα μέρη I και II της έκθεσης αξιολόγησης, η αίτηση για έγκριση της ουσιαστικής τροποποίησης επικυρώνεται σύμφωνα με το άρθρο 17.
2. Οι πτυχές που καλύπτονται από το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης αξιολογούνται σύμφωνα με το άρθρο 18, ενώ οι πτυχές που καλύπτονται από το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης αξιολογούνται σύμφωνα με το άρθρο 22.

*Άρθρο 22***Αξιολόγηση ουσιαστικής τροποποίησης πτυχών που καλύπτονται από τα μέρη I και II της έκθεσης αξιολόγησης — Αξιολόγηση των πτυχών που καλύπτονται από το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης**

1. Κάθε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος αξιολογεί, για την επικράτειά του, τις πτυχές της ουσιαστικής τροποποίησης που καλύπτονται από το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης και υποβάλλει μέσω της πύλης της ΕΕ την εν λόγω έκθεση, συμπεριλαμβανομένου του συμπεράσματός του, στον χορηγό εντός 38 ημερών από την ημερομηνία επικύρωσης.
2. Κατά την περίοδο που αναφέρεται στην παράγραφο, 1 το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος μπορεί να ζητήσει, με αιτιολόγηση, επιπλέον πληροφορίες από τον χορηγό σχετικά με την ουσιαστική τροποποίηση όσον αφορά την επικράτειά του.
3. Το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, για να λάβει και να εξετάσει τις επιπλέον πληροφορίες που αναφέρονται στην παράγραφο 2 από τον χορηγό σύμφωνα με το τρίτο και το τέταρτο εδάφιο, μπορεί να παρατείνει την περίοδο που αναφέρεται στην παράγραφο 1 το ανώτερο για 31 ημέρες.

Ο χορηγός υποβάλλει τις πρόσθετες πληροφορίες εντός της περιόδου που ορίζει το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, η οποία δεν υπερβαίνει τις 12 ημέρες από την παραλαβή του αιτήματος.

Μόλις παραλάβει τις πρόσθετες πληροφορίες, το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος ολοκληρώνει την αξιολόγησή του εντός 19 το πολύ ημερών.

Εάν ο χορηγός δεν δώσει τις πρόσθετες πληροφορίες εντός της περιόδου που ορίζεται από το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος σύμφωνα με το δεύτερο εδάφιο, η αίτηση θεωρείται ότι έχει ακυρωθεί στο εν λόγω κράτος μέλος.

Το αίτημα για επιπλέον πληροφορίες και οι επιπλέον πληροφορίες υποβάλλονται μέσω της πύλης της ΕΕ.

*Άρθρο 23***Απόφαση σχετικά με την ουσιαστική τροποποίηση πτυχών που καλύπτονται από τα μέρη I και II της έκθεσης αξιολόγησης**

1. Κάθε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος ενημερώνει τον χορηγό μέσω της πύλης της ΕΕ εάν έχει εγκριθεί η ουσιαστική τροποποίηση, εάν η έγκρισή της υπόκειται σε όρους ή εάν έχει απορριφθεί.

▼ B

Η ενημέρωση γίνεται με μία μόνο απόφαση εντός πέντε ημερών από την ημερομηνία κοινοποίησης ή από την τελευταία ημέρα της περιόδου αξιολόγησης που αναφέρεται στο άρθρο 22, ανάλογα με το ποια είναι μεταγενέστερη.

Η έγκριση ουσιαστικής τροποποίησης υπό όρους περιορίζεται σε όρους οι οποίοι λόγω της φύσης τους δεν μπορούν να εκπληρωθούν κατά τη στιγμή της εν λόγω έγκρισης.

2. Εάν το αναφέρον κράτος μέλος καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η ουσιαστική τροποποίηση των πτυχών που καλύπτονται από το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης είναι αποδεκτή ή αποδεκτή υπό την προϋπόθεση της συμμόρφωσης με ειδικούς όρους, το εν λόγω συμπέρασμα θεωρείται ότι αποτελεί το συμπέρασμα του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους.

Κατά παρέκκλιση του πρώτου εδαφίου, το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος μπορεί να διαφωνεί με το συμπέρασμα του αναφέροντος κράτους μέλους μόνο για τους ακόλουθους λόγους:

- α) όταν θεωρεί ότι η συμμετοχή στην κλινική δοκιμή θα είχε ως αποτέλεσμα να λάβει ο συμμετέχων κατώτερη θεραπεία από τη συνήθη κλινική πρακτική στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος·
- β) παραβιάζεται το εθνικό του δίκαιο, όπως αναφέρεται στο άρθρο 90·
- γ) παρατηρήσεις σχετικά με την ασφάλεια του συμμετέχοντα και την αξιοπιστία και ισχύ των δεδομένων που υποβλήθηκαν σύμφωνα με το άρθρο 18 παράγραφος 4 ή 6.

Εάν το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος διαφωνεί με το συμπέρασμα σχετικά με την ουσιαστική τροποποίηση των πτυχών που καλύπτονται από το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης βάσει του δεύτερου εδαφίου, κοινοποιεί τη διαφωνία του, μαζί με λεπτομερή αιτιολόγηση στην Επιτροπή, σε όλα τα κράτη μέλη και στον χορηγό μέσω της πύλης της ΕΕ.

3. Εάν, όσον αφορά την ουσιαστική τροποποίηση πτυχών που καλύπτονται από το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης, η κλινική δοκιμή είναι αποδεκτή ή αποδεκτή υπό την προϋπόθεση της συμμόρφωσης με ειδικούς όρους, το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος ενσωματώνει στην απόφασή του το συμπέρασμά του σχετικά με την ουσιαστική τροποποίηση πτυχών που καλύπτονται από το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης.

4. Ένα ενδιαφερόμενο κράτος μέλος αρνείται να εγκρίνει την ουσιαστική τροποποίηση εάν διαφωνεί με το συμπέρασμα του αναφέροντος κράτους μέλους όσον αφορά την ουσιαστική τροποποίηση πτυχών που καλύπτονται από το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης για οποιονδήποτε από τους λόγους που αναφέρονται στην παράγραφο 2 δεύτερο εδάφιο, ή εάν εκτιμά, δεόντως αιτιολογημένα, ότι οι πτυχές που καλύπτονται από το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης δεν τηρούνται, ή εάν μια επιτροπή δεοντολογίας έχει εκδώσει αρνητική γνώμη η οποία, σύμφωνα με το δίκαιο του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους όπου είναι εγκατεστημένη, είναι έγκυρη για το εν λόγω κράτος μέλος στο σύνολό του. Το εν λόγω ενδιαφερόμενο κράτος μέλος προβλέπει διαδικασία προσφυγής κατά της άρνησης.

5. ► **C2** Εάν το συμπέρασμα του αναφέροντος κράτους μέλους όσον αφορά την ουσιαστική τροποποίηση πτυχών που καλύπτονται από το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης είναι ότι η ουσιαστική τροποποίηση δεν είναι αποδεκτή, το εν λόγω συμπέρασμα θεωρείται ότι αποτελεί το συμπέρασμα όλων των ενδιαφερόμενων κρατών μελών. ◀

▼ B

6. Εάν το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος δεν έχει γνωστοποιήσει στον χορηγό την απόφασή του εντός των περιόδων που αναφέρονται στην παράγραφο 1, το συμπέρασμα σχετικά με την ουσιαστική τροποποίηση πτυχών που καλύπτονται από το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης θεωρείται ότι αποτελεί την απόφαση του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους σχετικά με την αίτηση έγκρισης της ουσιαστικής τροποποίησης.

*Άρθρο 24***Πρόσωπα που αξιολογούν την αίτηση ουσιαστικής τροποποίησης**

Το άρθρο 9 εφαρμόζεται σε αξιολογήσεις που πραγματοποιούνται βάσει του παρόντος κεφαλαίου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ IV

ΦΑΚΕΛΟΣ ΑΙΤΗΣΗΣ*Άρθρο 25***Στοιχεία που υποβάλλονται στον φάκελο αίτησης**

1. Ο φάκελος της αίτησης για την έγκριση κλινικής δοκιμής περιλαμβάνει όλα τα απαιτούμενα έγγραφα και τις απαραίτητες πληροφορίες για την επικύρωση και την αξιολόγηση που αναφέρονται στο κεφάλαιο II και αφορούν τα εξής:

- α) τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής, συμπεριλαμβανομένου του επισημονικού πλαισίου και των διευθετήσεων που έχουν γίνει·
- β) τον χορηγό, τους ερευνητές, τους πιθανούς συμμετέχοντες, τους συμμετέχοντες και τα κέντρα διεξαγωγής των κλινικών δοκιμών·
- γ) τα υπό έρευνα φάρμακα και, κατά περίπτωση, τα επικουρικά φάρμακα, ειδικότερα τις ιδιότητες, την επισήμανση, την παρασκευή και τον έλεγχό τους·
- δ) τα μέτρα για την προστασία των συμμετεχόντων·
- ε) αιτιολόγηση της άποψης ότι η κλινική δοκιμή αποτελεί κλινική δοκιμή χαμηλής παρέμβασης, στην περίπτωση που αυτό ισχυρίζεται ο χορηγός.

Ο κατάλογος των απαιτούμενων εγγράφων και πληροφοριών παρατίθεται στο παράρτημα I.

2. Ο φάκελος της αίτησης για την έγκριση ουσιαστικής τροποποίησης περιέχει όλα τα απαιτούμενα έγγραφα και τις απαραίτητες πληροφορίες για την επικύρωση και την αξιολόγηση που προβλέπονται στο κεφάλαιο III:

- α) παραπομπή στην κλινική δοκιμή ή τις κλινικές δοκιμές που τροποποιούνται ουσιαστικά χρησιμοποιώντας τον αριθμό δοκιμής ΕΕ όπως αναφέρεται στο άρθρο 81 παράγραφος 1 τρίτο εδάφιο («αριθμός δοκιμής ΕΕ»)
- β) σαφή περιγραφή της ουσιαστικής τροποποίησης, ιδιαίτερα της φύσης και των λόγων για ουσιαστική τροποποίηση·
- γ) παρουσίαση των στοιχείων και των συμπληρωματικών πληροφοριών που συνηγορούν υπέρ της ουσιαστικής τροποποίησης, εάν είναι απαραίτητο·
- δ) σαφή περιγραφή των συνεπειών της ουσιαστικής τροποποίησης όσον αφορά τα δικαιώματα και την ασφάλεια των συμμετεχόντων και την αξιοπιστία και την ισχύ των δεδομένων που προκύπτουν από την κλινική δοκιμή.

▼B

Ο κατάλογος των απαιτούμενων εγγράφων και πληροφοριών παρατίθεται στο παράρτημα II.

3. Οι μη κλινικές πληροφορίες που υποβάλλονται στον φάκελο της αίτησης βασίζονται σε δεδομένα που προέρχονται από μελέτες που συμμορφώνονται με το δίκαιο της Ένωσης σχετικά με τις αρχές ορθής εργαστηριακής τακτικής, όπως εφαρμόζονται κατά τη στιγμή της διεξαγωγής των εν λόγω μελετών.

4. Όποτε γίνεται αναφορά, στον φάκελο αίτησης, στα δεδομένα που προκύπτουν από μια κλινική δοκιμή, η εν λόγω δοκιμή έχει διεξαχθεί σύμφωνα με τον παρόντα κανονισμό ή, αν έχει διεξαχθεί πριν από την ημερομηνία που αναφέρεται στο άρθρο 99 δεύτερο εδάφιο, σύμφωνα με την οδηγία 2001/20/EK.

5. Όταν η κλινική δοκιμή της παραγράφου 4 έχει διεξαχθεί εκτός της Ένωσης, πρέπει να έχει διεξαχθεί σύμφωνα με αρχές ισοδύναμες με αυτές του παρόντος κανονισμού όσον αφορά τα δικαιώματα και την ασφάλεια των συμμετεχόντων, καθώς και την αξιοπιστία και την ισχύ των δεδομένων που προκύπτουν από την κλινική δοκιμή.

6. Τα δεδομένα κλινικής δοκιμής η διεξαγωγή της οποίας έχει εκκινήσει μετά την ημερομηνία που αναφέρεται στο άρθρο 99 δεύτερο εδάφιο υποβάλλονται σε φάκελο αίτησης μόνο εάν η εν λόγω κλινική δοκιμή έχει καταχωριστεί πριν από την έναρξή τους σε δημόσιο μητρώο το οποίο αποτελεί βασικό ή επικουρικό μητρώο της ICTRP του ΠΟΥ ή της παρέχει δεδομένα.

Τα δεδομένα κλινικής δοκιμής η διεξαγωγή της οποίας έχει εκκινήσει πριν από την ημερομηνία που αναφέρεται στο άρθρο 99 δεύτερο εδάφιο υποβάλλονται σε φάκελο αίτησης μόνο εάν η εν λόγω κλινική δοκιμή έχει καταχωριστεί σε δημόσιο μητρώο το οποίο αποτελεί βασικό ή επικουρικό μητρώο της ICTRP του ΠΟΥ ή παρέχει σε αυτή δεδομένα, ή εάν τα αποτελέσματά της εν λόγω κλινικής δοκιμής έχουν δημοσιευθεί σε ανεξάρτητο επιστημονικό περιοδικό με σύστημα αξιολόγησης από κριτές (peer-review).

7. Τα στοιχεία που υποβάλλονται στον φάκελο αίτησης και τα οποία δεν είναι σύμφωνα με τις παραγράφους 3 έως 6 δεν λαμβάνονται υπόψη στην αξιολόγηση της αίτησης για έγκριση κλινικής δοκιμής ή ουσιαστικής τροποποίησης.

*Άρθρο 26***Γλωσσικές απαιτήσεις**

Η γλώσσα του φακέλου αίτησης ή τμημάτων αυτού καθορίζεται από το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος.

Τα κράτη μέλη, κατά την εφαρμογή του πρώτου εδαφίου, μπορούν να αποδέχονται, για τεκμηρίωση που δεν απευθύνεται στον συμμετέχοντα, μια γλώσσα ευρέως κατανοητή στον ιατρικό χώρο.

*Άρθρο 27***Επικαιροποίηση με κατ' εξουσιοδότηση πράξεις**

Ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις, σύμφωνα με το άρθρο 85, όσον αφορά την τροποποίηση των παραρτημάτων I και II προκειμένου να τα προσαρμόζει στην τεχνική πρόοδο ή να λαμβάνει υπόψη τις διεθνείς ρυθμιστικές εξελίξεις στον τομέα των κλινικών δοκιμών, στις οποίες συμμετέχει η Ένωση ή τα κράτη μέλη,



ΚΕΦΑΛΑΙΟ V

ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΩΝ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ ΚΑΙ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

Άρθρο 28

Γενικοί κανόνες

1. Μια κλινική δοκιμή διεξάγεται μόνο εάν πληρούνται όλες οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

- α) τα προσδοκώμενα οφέλη για τους συμμετέχοντες ή για τη δημόσια υγεία δικαιολογούν τους προβλεπόμενους κινδύνους και τις δυσάρεστες επιπτώσεις και η συμμόρφωση προς την προϋπόθεση αυτή ελέγχεται διαρκώς·
- β) οι συμμετέχοντες ή, αν ένας συμμετέχων δεν δύναται να δώσει συγκατάθεση μετά από ενημέρωση, ο νομίμως ορισμένος εκπρόσωπός του, έχουν ενημερωθεί σύμφωνα με το άρθρο 29 παράγραφοι 2 έως 6·
- γ) οι συμμετέχοντες ή, αν ένας συμμετέχων δεν δύναται να δώσει συγκατάθεση μετά από ενημέρωση, ο νομίμως ορισμένος εκπρόσωπός του, έχουν δώσει συγκατάθεση μετά από ενημέρωση σύμφωνα με το άρθρο 29 παράγραφοι 1, 7 και 8·
- δ) διασφαλίζεται το δικαίωμα των συμμετεχόντων για σεβασμό της σωματικής και ψυχικής τους ακεραιότητας, το δικαίωμά τους για ιδιωτική ζωή, καθώς και για την προστασία των προσωπικών τους δεδομένων σύμφωνα με τα προβλεπόμενα στην οδηγία 95/46/EK·
- ε) η κλινική δοκιμή έχει σχεδιασθεί κατά τρόπον ώστε να συνεπάγεται όσο το δυνατόν λιγότερο πόνο, ταλαιπωρία, φόβο και οιονδήποτε άλλο προβλέψιμο κίνδυνο για τους συμμετέχοντες και τόσο το όριο κινδύνου όσο και ο βαθμός καταπόνησης ορίζονται ειδικά στο πρωτόκολλο και παρακολουθούνται συνεχώς·
- στ) η ιατρική περίθαλψη που παρέχεται στους συμμετέχοντες αποτελεί ευθύνη καταλλήλως ειδικευμένου ιατρού ή, κατά περίπτωση, καταλλήλως ειδικευμένου οδοντίατρου·
- ζ) ο συμμετέχων ή, στην περίπτωση που ο συμμετέχων δεν δύναται να δώσει συγκατάθεση μετά από ενημέρωση, ο νομίμως ορισμένος εκπρόσωπός του, έχει λάβει τα στοιχεία επικοινωνίας οντότητας στην οποία μπορεί να απευθυνθεί για περαιτέρω πληροφορίες σε περίπτωση ανάγκης·
- η) δεν έχει ασκηθεί αθέμιτη επιρροή, μεταξύ άλλων οικονομικής φύσεως, στους συμμετέχοντες προκειμένου να λάβουν μέρος στην κλινική δοκιμή.

2. Με την επιφύλαξη της οδηγίας 95/46/EK ο χορηγός μπορεί να ζητήσει από τον συμμετέχοντα ή, όταν ο συμμετέχων δεν μπορεί να δώσει τη μετά από ενημέρωση συγκατάθεσή του, από τον νομίμως ορισμένο εκπρόσωπό του τη στιγμή κατά την οποία ο συμμετέχων ή ο νομίμως ορισμένος εκπρόσωπος δίνει τη μετά από ενημέρωση συγκατάθεσή του για συμμετοχή στην κλινική δοκιμή, να συναινέσει για να χρησιμοποιηθούν τα δεδομένα του εκτός του πρωτοκόλλου της κλινικής δοκιμής αποκλειστικά για επιστημονικούς σκοπούς. Ο συμμετέχων ή ο νομίμως ορισμένος εκπρόσωπός του μπορεί να ανακαλέσει τη συγκατάθεσή ανά πάσα στιγμή.

Η επιστημονική έρευνα που θα κάνει χρήση των δεδομένων εκτός του πρωτοκόλλου της κλινικής δοκιμής διεξάγεται σύμφωνα με το εφαρμοστέο δίκαιο περί προστασίας δεδομένων.

▼B

3. Ο συμμετέχων, ή, σε περίπτωση που ο συμμετέχων δεν είναι σε θέση να δώσει συγκατάθεση μετά από ενημέρωση, ο νομίμως ορισμένος εκπρόσωπός του, δύναται, χωρίς να υποστεί εξ αυτού καμία αρνητική συνέπεια και χωρίς να είναι υποχρεωμένος να παράσχει οιαδήποτε δικαιολογία, να αποσυρθεί από την κλινική δοκιμή ανά πάσα στιγμή αφού ανακαλέσει τη μετά από ενημέρωση συγκατάθεσή του. Με την επιφύλαξη της οδηγίας 95/46/EK, η ανάκληση της συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση δεν θίγει τις δραστηριότητες που έχουν ήδη διεξαχθεί και τη χρήση των δεδομένων που ελήφθησαν βάσει της συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση πριν από την ανάκλησή της.

Άρθρο 29

Συγκατάθεση μετά από ενημέρωση

1. Η συγκατάθεση μετά από ενημέρωση είναι γραπτή, χρονολογημένη και υπογεγραμμένη από το πρόσωπο που διεξάγει τη συνέντευξη που αναφέρεται στην παράγραφο 2 στοιχείο γ) και από τον συμμετέχοντα ή, στην περίπτωση που ο συμμετέχων δεν δύναται να δώσει συγκατάθεση μετά από ενημέρωση, τον νομίμως ορισμένο εκπρόσωπό του, αφού ενημερωθεί δεόντως σύμφωνα με την παράγραφο 2. Εάν ο συμμετέχων δεν είναι σε θέση να γράψει, μπορεί η συναίνεση να δοθεί και να καταγραφεί με χρήση κατάλληλων εναλλακτικών μέσων παρουσία ενός τουλάχιστον αμερόληπτου μάρτυρα. Στην εν λόγω περίπτωση ο μάρτυρας υπογράφει τη συγκατάθεση μετά από ενημέρωση και θέτει ημερομηνία. Στον συμμετέχοντα ή, στην περίπτωση που ο συμμετέχων δεν δύναται να δώσει συγκατάθεση μετά από ενημέρωση, στον νομίμως ορισμένο εκπρόσωπό του παρέχεται αντίγραφο του εγγράφου (ή της καταγραφής) διά του οποίου έχει δοθεί η συγκατάθεση μετά από ενημέρωση. Η συγκατάθεση μετά από ενημέρωση τεκμηριώνεται. Δίδεται επαρκής χρόνος στον συμμετέχοντα ή στον νομίμως ορισμένο εκπρόσωπό του για να αποφασίσει εάν θα συμμετάσχει στην κλινική δοκιμή.

2. Οι πληροφορίες που παρέχονται στον συμμετέχοντα ή, στην περίπτωση που ο συμμετέχων δεν δύναται να δώσει συγκατάθεση μετά από ενημέρωση, στον νομίμως ορισμένο εκπρόσωπό του προκειμένου να δώσει τη μετά από ενημέρωση συγκατάθεσή του:

- α) δίνουν τη δυνατότητα στον συμμετέχοντα ή στον νομίμως ορισμένο εκπρόσωπό του να κατανοήσει:
 - i) τη φύση, τους στόχους, τα οφέλη, τις συνέπειες, τους κινδύνους και τις δυσάρεστες επιπτώσεις της κλινικής δοκιμής,
 - ii) τα δικαιώματα και του συμμετέχοντος και τις εγγυήσεις όσον αφορά την προστασία του, ιδιαίτερα το δικαίωμά του να αρνηθεί να συμμετάσχει και το δικαίωμα να αποσυρθεί από την κλινική δοκιμή ανά πάσα στιγμή χωρίς να υποστεί εξ αυτού καμία αρνητική συνέπεια και χωρίς να είναι υποχρεωμένος να παράσχει οιαδήποτε δικαιολογία,
 - iii) τους όρους υπό τους οποίους πρόκειται να διεξαχθεί η κλινική δοκιμή, περιλαμβανομένης της αναμενόμενης διάρκειας της συμμετοχής στην κλινική δοκιμή, και
 - iv) τις ενδεχόμενες εναλλακτικές θεραπείες, περιλαμβανομένων μέτρων παρακολούθησης εάν η συμμετοχή του ενδιαφερομένου στην κλινική δοκιμή διακοπεί·
- β) είναι πλήρεις, συνοπτικές, σαφείς, σχετικές και κατανοητές σε κάποιον μη ειδικό·
- γ) παρέχονται σε προηγηθείσα συνέντευξη με μέλος της ερευνητικής ομάδας που έχει τα κατάλληλα προσόντα σύμφωνα με το δίκαιο του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους·
- δ) περιλαμβάνουν πληροφορίες σχετικά με το ισχύον σύστημα αποζημίωσης που αναφέρεται στο άρθρο 76 παράγραφος 1 σε περίπτωση ζημίας, και

▼ B

- ε) περιλαμβάνουν τον αριθμό δοκιμής ΕΕ και πληροφορίες σχετικά με τα αποτελέσματα της δοκιμής σύμφωνα με την παράγραφο 6.
3. Οι πληροφορίες που αναφέρονται στην παράγραφο 2 ετοιμάζονται γραπτώς και τίθενται στη διάθεση του συμμετέχοντος ή, στην περίπτωση που ο συμμετέχων δεν δύναται να δώσει συγκατάθεση μετά από ενημέρωση, του νομίμως ορισμένου εκπροσώπου του.
4. Στη συνέντευξη που αναφέρεται στην παράγραφο 2 στοιχείο γ) ιδιαίτερη προσοχή δίδεται στις ανάγκες ενημέρωσης ειδικών ομάδων του ασθενών και μεμονωμένων συμμετεχόντων, καθώς και στις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την παροχή των πληροφοριών.
5. Στη συνέντευξη που αναφέρεται στην παράγραφο 2 στοιχείο γ), επιβεβαιώνεται ότι ο συμμετέχων έχει κατανοήσει τις πληροφορίες.
6. Ο συμμετέχων πληροφορείται ότι η περίληψη των αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής και μια περίληψη συνταγμένη σε κατανοητούς από μη ειδικό όρους θα τίθενται στη διάθεση των ενδιαφερομένων στη βάση δεδομένων της ΕΕ, που αναφέρεται στο άρθρο 81 («βάση δεδομένων της ΕΕ»), σύμφωνα με το άρθρο 37 παράγραφος 4, όποια κι αν είναι η έκβαση της κλινικής δοκιμής, όταν οι περιλήψεις θα είναι έτοιμες.
7. Ο παρών κανονισμός εφαρμόζεται με την επιφύλαξη του εθνικού δικαίου σύμφωνα με την οποία μπορεί να απαιτείται τόσο η υπογραφή του ανίκανου προς δικαιοπραξία προσώπου όσο και η υπογραφή του νομίμως ορισμένου εκπροσώπου επί του εντύπου της συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση.
8. Ο παρών κανονισμός εφαρμόζεται με την επιφύλαξη του εθνικού δικαίου σύμφωνα με την οποία απαιτείται, επιπροσθέτως της συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση που παρέχεται από τον νομίμως ορισμένο εκπρόσωπο, ο ανήλικος που είναι σε θέση να διαμορφώσει γνώμη και να αξιολογήσει τις πληροφορίες που του παρέχονται, να συναινέσει επίσης για να συμμετάσχει στην κλινική δοκιμή.

*Άρθρο 30***Συγκατάθεση μετά από ενημέρωση σε δοκιμές ομάδων ασθενών**

1. Όταν μια κλινική δοκιμή πρόκειται να διεξαχθεί αποκλειστικά σε ένα κράτος μέλος, το εν λόγω κράτος μέλος μπορεί, με την επιφύλαξη του άρθρου 35 και κατά παρέκκλιση από το άρθρο 28 παράγραφος 1 στοιχεία β), γ) και ζ), από το άρθρο 29 παράγραφος 1, από το άρθρο 29 παράγραφος 2 στοιχείο γ), από το άρθρο 29 παράγραφοι 3, 4 και 5 και το άρθρο 31 παράγραφος 1 στοιχεία α), β) και γ) και το άρθρο 32 παράγραφος 1 στοιχεία α), β) και γ), να επιτρέπει στον ερευνητή να λάβει συγκατάθεση μετά από ενημέρωση με τον απλοποιημένο τρόπο που ορίζεται στην παράγραφο 2 του παρόντος άρθρου, υπό τον όρο ότι πληρούνται όλες οι προϋποθέσεις της παραγράφου 3 του παρόντος άρθρου.
2. Για κλινικές δοκιμές που πληρούν τις προϋποθέσεις που ορίζονται στην παράγραφο 3, η συγκατάθεση μετά από ενημέρωση θεωρείται ότι λαμβάνεται εάν:
- α) οι πληροφορίες που απαιτούνται δυνάμει του άρθρου 29 παράγραφος 2 στοιχεία α), β), δ) και ε) παρέχονται σύμφωνα με ό,τι ορίζεται στο πρωτόκολλο, πριν από την έναρξη του συμμετέχοντος στην κλινική δοκιμή, και οι πληροφορίες αυτές καθιστούν σαφές, ιδιαίτερα, ότι ο συμμετέχων μπορεί να αρνηθεί να συμμετάσχει στην κλινική δοκιμή ή να αποσυρθεί από αυτήν ανά πάσα στιγμή χωρίς να υποστεί εξ αυτού καμία αρνητική συνέπεια· και
- β) ο εν δυνάμει συμμετέχων, αφού ενημερωθεί, δεν έχει αντίρρηση να συμμετάσχει στην κλινική δοκιμή.

▼ **B**

3. Συγκατάθεση μετά από ενημέρωση μπορεί να ληφθεί με τον απλοποιημένο τρόπο που ορίζεται στην παράγραφο 2, εάν πληρούνται όλες οι ακόλουθες προϋποθέσεις:
- α) ο απλοποιημένος τρόπος για τη λήψη της συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση δεν αντιβαίνει στο εθνικό δίκαιο στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος·
 - β) η μεθοδολογία της κλινικής δοκιμής απαιτεί οι συμμετέχοντες να κατανέμονται σε ομάδες για να λάβουν διαφορετικά υπό έρευνα φάρμακα παρά να χρησιμοποιούνται μεμονωμένα άτομα σε μία κλινική δοκιμή·
 - γ) η κλινική δοκιμή είναι κλινική δοκιμή χαμηλής παρέμβασης και τα υπό έρευνα φάρμακα χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας·
 - δ) δεν υπάρχουν παρεμβάσεις εκτός από την τυπική θεραπεία που χορηγείται στους συμμετέχοντες·
 - ε) το πρωτόκολλο δικαιολογεί τη λήψη συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση με τον απλοποιημένο τρόπο και περιγράφει το σκεπτικό των πληροφοριών που παρέχονται στους συμμετέχοντες, καθώς και τους τρόπους παροχής των πληροφοριών.
4. Ο ερευνητής τεκμηριώνει όλες τις αρνήσεις και τις αποσύρσεις και διασφαλίζει ότι δεν συλλέγονται δεδομένα για την κλινική δοκιμή από συμμετέχοντες που αρνούνται να συμμετάσχουν ή έχουν αποσυρθεί από την κλινική δοκιμή.

*Άρθρο 31***Κλινικές δοκιμές σε ανίκανους προς δικαιοπραξία συμμετέχοντες**

1. Στην περίπτωση ανίκανων προς δικαιοπραξία συμμετεχόντων που δεν έδωσαν ή δεν αρνήθηκαν να δώσουν συγκατάθεση μετά από ενημέρωση πριν από την εκδήλωση της ανικανότητάς τους, η κλινική δοκιμή μπορεί να διεξαχθεί μόνον εάν πληρούνται, πέραν των προϋποθέσεων που ορίζονται στο άρθρο 28, όλες οι ακόλουθες προϋποθέσεις:
- α) έχει δοθεί η συγκατάθεση μετά από ενημέρωση του νομίμως ορισμένου εκπροσώπου τους·
 - β) οι ανίκανοι προς δικαιοπραξία συμμετέχοντες έχουν λάβει τις πληροφορίες που αναφέρονται στο άρθρο 29 παράγραφος 2 με τρόπο προσαρμοσμένο στην ικανότητά τους να την κατανοήσουν·
 - γ) η ρητώς εκφραζόμενη επιθυμία του ανίκανου προς δικαιοπραξία συμμετέχοντος, που είναι σε θέση να διαμορφώσει γνώμη και να αξιολογήσει τις πληροφορίες του άρθρου 29 παράγραφος 2, να αρνηθεί τη συμμετοχή στην κλινική δοκιμή ή να αποχωρήσει από αυτήν ανά πάσα στιγμή γίνεται σεβαστή από τον ερευνητή·
 - δ) δεν παρέχονται κίνητρα ή χρηματικές διευκολύνσεις στους συμμετέχοντες ή τους νομίμως ορισμένους εκπροσώπους τους, εκτός από την αντιστάθμιση των δαπανών και της απώλειας εσόδων που σχετίζονται άμεσα με τη συμμετοχή στην κλινική δοκιμή·
 - ε) η κλινική δοκιμή είναι ουσιαστικής σημασίας όσον αφορά τους ανίκανους προς δικαιοπραξία συμμετέχοντες και δεν είναι δυνατόν να ληφθούν δεδομένα συγκρίσιμου κύρους από κλινικές δοκιμές σε άτομα δυνάμενα να παράσχουν τη μετά από ενημέρωση συγκατάθεσή τους ή από άλλες ερευνητικές μεθόδους·
 - στ) η κλινική δοκιμή αφορά άμεσα μια κλινική κατάσταση από την οποία πάσχει ο συμμετέχων·
 - ζ) υφίστανται επιστημονικοί λόγοι για να αναμένεται ότι η συμμετοχή στην κλινική δοκιμή προσφέρει:

▼ B

- i) άμεσο όφελος στον ανίκανο προς δικαιοπραξία συμμετέχοντα το οποίο υπερτερεί των κινδύνων και των επιβαρύνσεων που η δοκιμή συνεπάγεται· ή
 - ii) κάποιος όφελος για τον πληθυσμό που αντιπροσωπεύεται από τον ανίκανο προς δικαιοπραξία συμμετέχοντα όταν η κλινική δοκιμή έχει άμεση σχέση με την απειλητική για τη ζωή ή εκφυλιστική πάθηση από την οποία πάσχει ο συμμετέχων, και μια τέτοια δοκιμή θα εκθέσει σε ελάχιστο μόνον κίνδυνο και θα επιβάλει ελάχιστη επιβάρυνση στον ανίκανο προς δικαιοπραξία συμμετέχοντα σε σύγκριση με τη συνήθη θεραπεία που χορηγείται για την πάθηση του ανίκανου προς δικαιοπραξία συμμετέχοντος.
2. Η παράγραφος 1 στοιχείο ζ) σημείο ii) εφαρμόζεται με την επιφύλαξη αυστηρότερων εθνικών διατάξεων που απαγορεύουν τη διεξαγωγή των εν λόγω κλινικών δοκιμών σε ανίκανους προς δικαιοπραξία συμμετέχοντες όταν δεν υφίστανται επιστημονικοί λόγοι για να αναμένει κανείς ότι η συμμετοχή στην κλινική δοκιμή θα προσφέρει άμεσο όφελος στον συμμετέχοντα το οποίο υπερτερεί των κινδύνων και των επιβαρύνσεων που η δοκιμή συνεπάγεται.
3. Ο συμμετέχων λαμβάνει στο μέτρο του δυνατού μέρος στη διαδικασία παροχής της συναίνεσης μετά από ενημέρωση.

*Άρθρο 32***Κλινικές δοκιμές σε ανηλίκους**

1. Κλινικές δοκιμές επί ανηλίκων είναι δυνατό να διεξάγονται μόνον στην περίπτωση που, εκτός από τις προϋποθέσεις που ορίζονται στο άρθρο 28, πληρούνται όλες οι ακόλουθες προϋποθέσεις:
- α) έχει δοθεί η συγκατάθεση μετά από ενημέρωση του νομίμως ορισμένου εκπροσώπου τους·
 - β) οι ανήλικοι έχουν λάβει τις πληροφορίες που αναφέρονται στο άρθρο 29 παράγραφος 2 κατά τρόπο που να ανταποκρίνεται στην ηλικία και την πνευματική ωριμότητά τους και από ερευνητές ή μέλη της ερευνητικής ομάδας που είναι εκπαιδευμένοι ή έχουν εμπειρία να εργάζονται με παιδιά·
 - γ) η ρητώς εκφραζόμενη επιθυμία του ανηλίκου που είναι σε θέση να διαμορφώσει γνώμη και να αξιολογήσει τις πληροφορίες που αναφέρονται στο άρθρο 29 παράγραφος 2, να αρνηθεί τη συμμετοχή στην κλινική δοκιμή ή να αποχωρήσει από αυτήν ανά πάσα στιγμή γίνεται σεβαστή από τον ερευνητή·
 - δ) δεν παρέχονται κίνητρα ή χρηματικές διευκολύνσεις στον συμμετέχοντα ή στον νομίμως ορισμένο εκπρόσωπό του εκτός από την αντιστάθμιση των δαπανών και της απώλειας εσόδων που σχετίζονται άμεσα με τη συμμετοχή στην κλινική δοκιμή·
 - ε) η κλινική δοκιμή αποσκοπεί να διερευνήσει θεραπείες για μια πάθηση που εκδηλώνεται μόνον σε ανηλίκους ή η κλινική δοκιμή είναι ουσιαστικής σημασίας σε σχέση με τους ανηλίκους για την επαλήθευση στοιχείων που προέρχονται από κλινικές δοκιμές σε άτομα δυνάμενα να παράσχουν τη μετά από ενημέρωση συγκατάθεσή τους ή από άλλες ερευνητικές μεθόδους·
 - στ) η κλινική δοκιμή είτε συνδέεται άμεσα με μια πάθηση από την οποία πάσχει ο ανήλικος είτε είναι τέτοιας φύσης ώστε να μπορεί να εφαρμόζεται μόνο σε ανηλίκους·
 - ζ) υφίστανται επιστημονικοί λόγοι για να αναμένει κανείς ότι η συμμετοχή στην κλινική δοκιμή θα προσφέρει:

▼B

- i) άμεσο όφελος για τον ανήλικο το οποίο υπερτερεί των κινδύνων και των επιβαρύνσεων που η δοκιμή συνεπάγεται· ή
 - ii) κάποιο όφελος για τον πληθυσμό που αντιπροσωπεύεται από τον ανήλικο και η εν λόγω κλινική δοκιμή θα εκθέσει σε ελάχιστο μόνον κίνδυνο και θα επιβάλει ελάχιστη επιβάρυνση στον συμμετέχοντα ανήλικο σε σύγκριση με τη συνήθη θεραπεία που χορηγείται για την πάθηση του ανηλίκου.
2. Ο ανήλικος λαμβάνει μέρος στη διαδικασία παροχής συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση με τρόπο που ανταποκρίνεται στην ηλικία και την πνευματική ωριμότητά του.
3. Εάν κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής ο ανήλικος αποκτήσει δικαιοπρακτική ικανότητα για παροχή συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση, όπως ορίζεται στο δίκαιο του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους, δίνει τη μετά από ενημέρωση συγκατάθεσή του ώστε να συνεχίσει η συμμετοχή του στην κλινική δοκιμή.

*Άρθρο 33***Κλινικές δοκιμές σε έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες**

Κλινικές δοκιμές σε έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες μπορεί να διεξάγονται μόνο εφόσον, εκτός από τις προϋποθέσεις που ορίζονται στο άρθρο 28, πληρούνται οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

- α) η κλινική δοκιμή έχει τη δυνατότητα να παραγάγει άμεσο όφελος για την έγκυο ή θηλάζουσα γυναίκα ή για το κύημα, το έμβρυο ή το παιδί μετά τον τοκετό, το οποίο υπερτερεί των κινδύνων και των επιβαρύνσεων που η δοκιμή συνεπάγεται· ή
- β) εάν μια τέτοια κλινική δοκιμή δεν έχει άμεσο όφελος για την έγκυο ή θηλάζουσα γυναίκα ή για το κύημα, το έμβρυο ή το παιδί μετά τον τοκετό, μπορεί να διεξαχθεί μόνον εάν:
 - i) κλινική δοκιμή συγκρίσιμης αποτελεσματικότητας δεν μπορεί να διεξαχθεί σε γυναίκες που δεν είναι έγκυες ή θηλάζουσες,
 - ii) η κλινική δοκιμή συμβάλλει στην επίτευξη αποτελεσμάτων από τα οποία μπορούν να αντλήσουν οφέλη έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες ή άλλες γυναίκες σε σχέση με την αναπαραγωγή ή άλλα κυήματα, έμβρυα ή παιδιά· και
 - iii) η κλινική δοκιμή συνεπάγεται ελάχιστο κίνδυνο και επιβάλλει ελάχιστη επιβάρυνση για τη συμμετέχουσα έγκυο ή θηλάζουσα γυναίκα, το κύημά της, το έμβρυο ή το παιδί της μετά τη γέννηση·
- γ) όταν η έρευνα διεξάγεται σε θηλάζουσες γυναίκες, λαμβάνεται ιδιαίτερη μέριμνα για να αποφευχθούν τυχόν επιπτώσεις στην υγεία του παιδιού· και
- δ) δεν παρέχονται κίνητρα ή χρηματικές διευκολύνσεις στον συμμετέχοντα εκτός από την αντιστάθμιση των δαπανών και της απώλειας εσόδων που σχετίζονται άμεσα με τη συμμετοχή στην κλινική δοκιμή.

*Άρθρο 34***Πρόσθετα εθνικά μέτρα**

Τα κράτη μέλη μπορούν να διατηρήσουν πρόσθετα μέτρα όσον αφορά άτομα που εκτελούν υποχρεωτική στρατιωτική θητεία, άτομα που στερούνται την ελευθερία τους, άτομα τα οποία, λόγω δικαστικής απόφασης δεν μπορούν να λάβουν μέρος σε κλινικές δοκιμές ή άτομα που ζουν σε ιδρύματα.



Άρθρο 35

Κλινικές δοκιμές σε καταστάσεις επείγουσας ανάγκης

1. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 28 παράγραφος 1 στοιχεία β) και γ), από το άρθρο 31 παράγραφος 1 και από το άρθρο 32 παράγραφος 1 στοιχεία α) και β), η συγκατάθεση μετά από ενημέρωση για συμμετοχή σε κλινική δοκιμή μπορεί να ληφθεί, και η ενημέρωση σχετικά με την κλινική δοκιμή δίδεται, μετά από την απόφαση να περιληφθεί ο συμμετέχων στην κλινική δοκιμή υπό τον όρο ότι αυτή η απόφαση λαμβάνεται κατά τη στιγμή της πρώτης παρέμβασης επί του συμμετέχοντος σύμφωνα με το πρωτόκολλο για την κλινική δοκιμή στον συμμετέχοντα, και εάν πληρούνται όλες οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

- α) λόγω του επείγοντος χαρακτήρα της κατάστασης, που προκλήθηκε από μία απειλητική για τη ζωή ή άλλη αιφνίδια σοβαρή κλινική κατάσταση, ο συμμετέχων δεν είναι σε θέση να δώσει εκ των προτέρων τη συγκατάθεση μετά από ενημέρωση και να λάβει εκ των προτέρων ενημέρωση για την κλινική δοκιμή·
- β) υφίστανται επιστημονικοί λόγοι για να αναμένει κανείς ότι η συμμετοχή του συμμετέχοντος στην κλινική δοκιμή θα έχει τη δυνατότητα να παραγάγει ένα άμεσο κλινικά σημαντικό όφελος για τον συμμετέχοντα που έχει ως αποτέλεσμα μία μετρήσιμη βελτίωση από ιατρική άποψη ικανή να ανακουφίσει και/ή να βελτιώσει την υγεία του συμμετέχοντος, ή τη διάγνωση της πάθησής του·
- γ) δεν είναι δυνατόν εντός του θεραπευτικού πλαισίου να παρασχεθούν όλες οι προηγούμενες πληροφορίες και να ληφθεί η εκ των προτέρων συγκατάθεση μετά από ενημέρωση από τον νομίμως ορισμένο εκπρόσωπο·
- δ) ο ερευνητής βεβαιώνει ότι δεν γνωρίζει να έχουν εκφρασθεί προηγούμενος αντιρρήσεις για τη συμμετοχή στην κλινική δοκιμή από τον συμμετέχοντα·
- ε) η κλινική δοκιμή σχετίζεται άμεσα με την πάθηση του συμμετέχοντος εξαιτίας της οποίας δεν είναι δυνατόν εντός του θεραπευτικού πλαισίου να ληφθεί εκ των προτέρων συγκατάθεση μετά από ενημέρωση από τον συμμετέχοντα ή από τον νομίμως ορισμένο εκπρόσωπό του και να παρασχεθεί εκ των προτέρων ενημέρωση και η φύση της κλινικής δοκιμής είναι τέτοια που μπορεί να διεξαχθεί αποκλειστικά σε καταστάσεις επείγουσας ανάγκης·
- στ) η κλινική δοκιμή συνεπάγεται ελάχιστο κίνδυνο και επιβάλλει ελάχιστη επιβάρυνση για τον συμμετέχοντα σε σύγκριση με τη συνήθη θεραπεία που χορηγείται στην πάθηση του συμμετέχοντος.

2. Μετά από παρέμβαση σύμφωνα με την παράγραφο 1, αναζητείται συγκατάθεση μετά από ενημέρωση σύμφωνα με το άρθρο 29 για να συνεχισθεί η συμμετοχή του ατόμου στην κλινική δοκιμή, και η ενημέρωση σχετικά με την κλινική δοκιμή δίνεται, σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις:

- α) όσον αφορά τους ανάκτους προς δικαιοπραξία συμμετέχοντες και τους ανηλίκους, ο ερευνητής αναζητεί τη συγκατάθεση μετά από ενημέρωση του νομίμως ορισμένου εκπροσώπου χωρίς περιττή καθυστέρηση και η ενημέρωση που αναφέρεται στο άρθρο 29 παράγραφος 2 δίνεται το ταχύτερο δυνατό στον συμμετέχοντα και στον νομίμως ορισμένο εκπρόσωπο·
- β) όσον αφορά άλλους συμμετέχοντες, ο ερευνητής αναζητεί τη συγκατάθεση μετά από ενημέρωση χωρίς περιττή καθυστέρηση από τον συμμετέχοντα ή τον νομίμως ορισμένο εκπρόσωπό του, όποια λαμβάνεται ταχύτερα, ενώ η ενημέρωση που αναφέρεται στο άρθρο 29 παράγραφος 2 παρέχεται το συντομότερο δυνατό στον συμμετέχοντα ή στον νομίμως ορισμένο εκπρόσωπό του, όποια παρέχεται ταχύτερα.

▼B

Για τους σκοπούς του στοιχείου β), στην περίπτωση που η συγκατάθεση μετά από ενημέρωση έχει ληφθεί από τον νομίμως ορισμένο εκπρόσωπο, η συγκατάθεση μετά από ενημέρωση για τη συνέχιση της συμμετοχής στην κλινική δοκιμή λαμβάνεται από τον συμμετέχοντα αμέσως μόλις αυτός είναι σε θέση να δώσει συγκατάθεση μετά από ενημέρωση.

3. Εάν ο συμμετέχων ή, κατά περίπτωση, ο νομίμως ορισμένος εκπρόσωπος δεν δώσει τη συγκατάθεσή του, ενημερώνεται σχετικά με το δικαίωμα να αντιταχθεί στη χρησιμοποίηση των δεδομένων που αποκτήθηκαν από την κλινική δοκιμή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ VI

ΕΝΑΡΞΗ, ΤΕΛΟΣ, ΠΡΟΣΩΡΙΝΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΚΑΙ ΠΡΩΩΡΟΣ ΤΕΡΜΑΤΙΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ*Άρθρο 36***Κοινοποίηση της έναρξης της κλινικής δοκιμής και της λήξης της στρατολόγησης των συμμετεχόντων**

1. Ο χορηγός ενημερώνει κάθε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος σχετικά με την έναρξη της κλινικής δοκιμής όσον αφορά το εν λόγω κράτος μέλος μέσω της πύλης της ΕΕ.

Η ενημέρωση αυτή γίνεται εντός 15 ημερών από την έναρξη της κλινικής δοκιμής όσον αφορά το συγκεκριμένο κράτος μέλος.

2. Ο χορηγός ενημερώνει κάθε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος σχετικά με την πρώτη επίσκεψη του πρώτου συμμετέχοντος σε σχέση με το εν λόγω κράτος μέλος μέσω της πύλης της ΕΕ.

Η ενημέρωση αυτή πραγματοποιείται εντός 15 ημερών από την πρώτη επίσκεψη του πρώτου συμμετέχοντος όσον αφορά το εν λόγω κράτος μέλος.

3. Ο χορηγός ενημερώνει κάθε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος σχετικά με το τέλος της στρατολόγησης συμμετεχόντων για μία κλινική δοκιμή στο εν λόγω κράτος μέλος μέσω της πύλης της ΕΕ.

Η ενημέρωση αυτή πραγματοποιείται εντός 15 ημερών από το τέλος της στρατολόγησης των συμμετεχόντων. Στην περίπτωση εκ νέου έναρξης της στρατολόγησης, εφαρμόζεται η παράγραφος 1.

*Άρθρο 37***Τέλος της κλινικής δοκιμής, προσωρινή διακοπή και πρόωρος τερματισμός της κλινικής δοκιμής και υποβολή αποτελεσμάτων**

1. Ο χορηγός ενημερώνει κάθε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος σχετικά με το τέλος της κλινικής δοκιμής όσον αφορά το εν λόγω κράτος μέλος μέσω της πύλης της ΕΕ.

Η ενημέρωση αυτή πραγματοποιείται εντός 15 ημερών από το τέλος της κλινικής δοκιμής όσον αφορά το συγκεκριμένο κράτος μέλος.

2. Ο χορηγός ενημερώνει κάθε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος σχετικά με το τέλος της κλινικής δοκιμής σε όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη μέσω της πύλης της ΕΕ.

Η ενημέρωση αυτή πραγματοποιείται εντός 15 ημερών από το τέλος της κλινικής δοκιμής στο τελευταίο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος.

▼ **B**

3. Ο χορηγός ενημερώνει κάθε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος σχετικά με το τέλος της κλινικής δοκιμής σε όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και σε όλες τις τρίτες χώρες στις οποίες έχει διεξαχθεί η κλινική δοκιμή μέσω της πύλης της ΕΕ.

Η ενημέρωση αυτή πραγματοποιείται εντός 15 ημερών από το τέλος της κλινικής δοκιμής στο τελευταίο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος και τις τρίτες χώρες στις οποίες έχει διεξαχθεί η κλινική δοκιμή.

4. Ανεξάρτητα από την έκβαση της κλινικής δοκιμής, εντός ενός έτους από το τέλος της κλινικής δοκιμής σε όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη, ο χορηγός υποβάλλει στη βάση δεδομένων της ΕΕ περίληψη των αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής. Το περιεχόμενο της περίληψης των αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής παρουσιάζεται στο παράρτημα IV.

Συνοδεύεται από περίληψη γραμμένη κατά τρόπο κατανοητό σε μη ειδικούς. Το περιεχόμενο της περίληψης παρουσιάζεται στο παράρτημα V.

Ωστόσο, εάν, για επιστημονικούς λόγους που περιγράφονται λεπτομερώς στο πρωτόκολλο, δεν είναι δυνατό να υποβληθεί περίληψη των αποτελεσμάτων εντός ενός έτους, η περίληψη των αποτελεσμάτων υποβάλλεται αμέσως μόλις είναι διαθέσιμη. Στην περίπτωση αυτή, το πρωτόκολλο προσδιορίζει πότε πρόκειται να υποβληθούν τα αποτελέσματα μαζί με αιτιολόγηση.

Εκτός από την περίληψη των αποτελεσμάτων, όταν η κλινική δοκιμή προορίζεται να χρησιμοποιηθεί με σκοπό να ληφθεί άδεια κυκλοφορίας για το υπό έρευνα φάρμακο, ο αιτών άδεια κυκλοφορίας υποβάλλει στη βάση δεδομένων της ΕΕ την έκθεση κλινικής μελέτης μέσα σε 30 ημέρες αφού έχει χορηγηθεί η άδεια κυκλοφορίας, έχει ολοκληρωθεί η διαδικασία για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, ή ο αιτών την άδεια κυκλοφορίας έχει αποσύρει την αίτηση.

Για τις περιπτώσεις όπου ο χορηγός αποφασίζει να μοιραστεί ακατέργαστα δεδομένα οικειοθελώς, η Επιτροπή συντάσσει κατευθυντήριες γραμμές για τη μορφοποίηση και τον διαμοιρασμό των εν λόγω δεδομένων.

5. Ο χορηγός ενημερώνει κάθε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος σχετικά με προσωρινή διακοπή κλινικής δοκιμής σε όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη για λόγους που δεν επηρεάζουν τη σχέση οφέλους-κινδύνου μέσω της πύλης της ΕΕ.

Η ενημέρωση αυτή πραγματοποιείται εντός 15 ημερών από την προσωρινή διακοπή της κλινικής δοκιμής σε όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και περιλαμβάνει τους λόγους που οδήγησαν στην ενέργεια αυτή.

6. Όταν μια κλινική δοκιμή που διεκόπη προσωρινά όπως αναφέρεται στην παράγραφο 5 ξαναρχίσει, ο χορηγός ενημερώνει κάθε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος μέσω της πύλης της ΕΕ.

Η ενημέρωση αυτή πραγματοποιείται εντός 15 ημερών από την εκ νέου έναρξη της κλινικής δοκιμής που διεκόπη προσωρινά σε όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη.

7. Εφόσον κλινική δοκιμή η οποία έχει διακοπεί προσωρινά δεν ξαναρχίσει εντός δύο ετών, η ημερομηνία λήξης αυτής της περιόδου ή η ημερομηνία της απόφασης του χορηγού να μη ξαναρχίσει την κλινική δοκιμή, ανάλογα με το ποια από τις δύο είναι νωρίτερα, θεωρείται ότι αποτελεί την ημερομηνία τέλους της κλινικής δοκιμής. Στην περίπτωση πρόωρου τερματισμού της κλινικής δοκιμής ως ημερομηνία τέλους της κλινικής δοκιμής θεωρείται η ημερομηνία πρόωρου τερματισμού.

▼B

Σε περίπτωση πρόωρου τερματισμού της κλινικής δοκιμής για λόγους που δεν επηρεάζουν τη σχέση οφέλους-κινδύνου, ο χορηγός ενημερώνει κάθε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος μέσω της πύλης της ΕΕ για τους λόγους της ενέργειας αυτής και, κατά περίπτωση, για τα μέτρα παρακολούθησης των συμμετεχόντων.

8. Με την επιφύλαξη της παραγράφου 4, στην περίπτωση που το πρωτόκολλο της κλινικής δοκιμής προβλέπει ημερομηνία ενδιάμεσης ανάλυσης των δεδομένων που προηγείται του τέλους της δοκιμής και τα αντίστοιχα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής είναι διαθέσιμα, υποβάλλεται περίληψη των εν λόγω αποτελεσμάτων στη βάση δεδομένων της ΕΕ εντός ενός έτους από την ημερομηνία ενδιάμεσης ανάλυσης των δεδομένων.

*Άρθρο 38***Προσωρινή διακοπή ή πρόωρος τερματισμός από τον χορηγό για λόγους ασφάλειας των συμμετεχόντων**

1. Για τους σκοπούς του παρόντος κανονισμού, η προσωρινή διακοπή ή ο πρόωρος τερματισμός της κλινικής δοκιμής για λόγους αλλαγής της σχέσης οφέλους-κινδύνου κοινοποιείται στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος μέσω της πύλης της ΕΕ.

Η κοινοποίηση αυτή πραγματοποιείται χωρίς άσκοπη καθυστέρηση αλλά το αργότερο εντός 15 ημερών από την ημερομηνία της προσωρινής διακοπής ή του πρόωρου τερματισμού. Περιλαμβάνει τους λόγους που οδήγησαν στην ενέργεια αυτή και προσδιορίζει μέτρα παρακολούθησης.

2. Η επανέναρξη της κλινικής δοκιμής ύστερα από προσωρινή διακοπή που αναφέρεται στην παράγραφο 1 θεωρείται ουσιαστική τροποποίηση που υπόκειται στη διαδικασία έγκρισης όπως ορίζεται στο κεφάλαιο III.

*Άρθρο 39***Επικαιροποίηση των περιληπτικών αποτελεσμάτων και της περίληψης για μη ειδικούς**

Ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 89 για να τροποποιεί τα παραρτήματα IV και V, με σκοπό την προσαρμογή τους στην τεχνική πρόοδο ή να λαμβάνει υπόψη τις διεθνείς κανονιστικές εξελίξεις στις οποίες συμμετέχει η Ένωση ή τα κράτη μέλη στον τομέα των κλινικών δοκιμών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ VII

ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΣΤΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ*Άρθρο 40***Ηλεκτρονική βάση δεδομένων για αναφορές σχετικά με την ασφάλεια**

1. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων που συστάθηκε με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004 (ο «οργανισμός») καταρτίζει και διατηρεί ηλεκτρονική βάση δεδομένων για την υποβολή των αναφορών που προβλέπονται στα άρθρα 42 και 43. Αυτή η βάση δεδομένων θα αποτελέσει τμήμα της βάσης δεδομένων που αναφέρεται στο άρθρο 24 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 («βάση δεδομένων EudraVigilance»).

▼B

2. Ο οργανισμός σε συνεργασία με τα κράτη μέλη αναπτύσσει τυποποιημένο διαδικτυακό διαρθρωμένο έντυπο για να κοινοποιούν οι χορηγοί στη βάση δεδομένων που αναφέρεται στην παράγραφο 1 εικαζόμενες απροσδόκητες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

*Άρθρο 41***Αναφορά ανεπιθύμητων συμβάντων και σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων από τον ερευνητή στον χορηγό**

1. Ο ερευνητής καταγράφει και τεκμηριώνει ανεπιθύμητα συμβάντα ή τα μη φυσιολογικά αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων που χαρακτηρίζονται στο πρωτόκολλο ως καθοριστικά για την αξιολόγηση της ασφάλειας και τα αναφέρει στον χορηγό σύμφωνα με τις απαιτήσεις αναφοράς και εντός των προθεσμιών που καθορίζονται στο πρωτόκολλο.

2. Ο ερευνητής καταγράφει και τεκμηριώνει όλα τα ανεπιθύμητα συμβάντα, εκτός εάν το πρωτόκολλο ορίζει άλλως. Ο ερευνητής αναφέρει στον χορηγό όλα τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα που παρατηρούνται στους συμμετέχοντες τους οποίους αυτός παρακολουθεί στην κλινική δοκιμή, εκτός εάν το πρωτόκολλο ορίζει άλλως.

Ο ερευνητής αναφέρει τυχόν σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα στον χορηγό χωρίς άσκοπη καθυστέρηση και μάλιστα το αργότερο εντός 24 ωρών από τη στιγμή που λαμβάνει γνώση των συμβάντων, εκτός εάν, για ορισμένα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα, το πρωτόκολλο προβλέπει ότι δεν απαιτείται αναφορά. Κατά περίπτωση, ο ερευνητής αποστέλλει αναφορά παρακολούθησης στον χορηγό για να του δώσει τη δυνατότητα να αξιολογήσει εάν το σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν έχει αντίκτυπο στη σχέση οφέλους-κινδύνου της κλινικής δοκιμής.

3. Ο χορηγός τηρεί λεπτομερή αρχεία όλων των ανεπιθύμητων συμβάντων που του αναφέρει ο ερευνητής.

4. Εάν ο ερευνητής λάβει γνώση σοβαρού ανεπιθύμητου συμβάντος με εικαζόμενη αιτιώδη συσχέτιση με το υπό έρευνα φάρμακο, το οποίο εκδηλώνεται μετά το τέλος της κλινικής δοκιμής σε συμμετέχοντα τον οποίο παρακολουθεί αυτός, ο ερευνητής αναφέρει, χωρίς άσκοπη καθυστέρηση, το σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν στον χορηγό.

*Άρθρο 42***Αναφορά εικαζόμενων απροσδόκητων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από τον χορηγό στον Οργανισμό**

1. Ο χορηγός κλινικής δοκιμής που διεξάγεται τουλάχιστον σε ένα κράτος μέλος αναφέρει ηλεκτρονικά και χωρίς καθυστέρηση στη βάση δεδομένων που αναφέρεται στο άρθρο 40 παράγραφος 1 κάθε σχετική πληροφορία αναφορικά με τις κατωτέρω εικαζόμενες απροσδόκητες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

α) όλες τις εικαζόμενες απροσδόκητες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από υπό έρευνα φάρμακα που εκδηλώνονται στο πλαίσιο της εν λόγω κλινικής δοκιμής, άσχετα με το αν η εικαζόμενη απροσδόκητη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια έχει εκδηλωθεί σε κέντρο κλινικής δοκιμής ενδιαφερόμενου κράτους μέλους ή τρίτης χώρας·

β) όλες τις εικαζόμενες απροσδόκητες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την ίδια δραστική ουσία, ανεξαρτήτως της φαρμακευτικής μορφής και περιεκτικότητας ή ένδειξης που διερευνάται στα υπό έρευνα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην κλινική δοκιμή και εκδηλώνονται στο πλαίσιο κλινικής δοκιμής η οποία εκτελείται αποκλειστικά σε τρίτη χώρα, αν η εν λόγω κλινική δοκιμή χρηματοδοτείται:

▼B

- i) από τον εν λόγω χορηγό, ή
- ii) από άλλον χορηγό ο οποίος είτε είναι μέλος της ίδιας μητρικής εταιρείας με τον χορηγό της κλινικής δοκιμής είτε αναπτύσσει ένα φάρμακο από κοινού, με βάση επίσημη συμφωνία, με τον χορηγό της κλινικής δοκιμής. Προς τον σκοπό αυτό, η παροχή υπό έρευνα φαρμάκου ή πληροφοριών σε μελλοντικό πιθανό κάτοχο άδειας κυκλοφορίας σχετικά με θέματα ασφάλειας δεν θεωρείται ότι αποτελεί από κοινού ανάπτυξη και
- γ) όλες τις εικαζόμενες απροσδόκητες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από υπό έρευνα φάρμακα που εκδηλώνονται στους συμμετέχοντες στην κλινική δοκιμή που εντοπίζονται από τον χορηγό ή των οποίων λαμβάνει γνώση μετά το τέλος της κλινικής δοκιμής.

2. Η προθεσμία αναφοράς εικαζόμενων απροσδόκητων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από τον χορηγό στον οργανισμό λαμβάνει υπόψη τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας και πραγματοποιείται ως εξής:

- α) στην περίπτωση εικαζόμενων απροσδόκητων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών οι οποίες είναι θανατηφόρες ή απειλητικές για τη ζωή, το ταχύτερο δυνατόν και οπωσδήποτε εντός επτά το πολύ ημερών από την ενημέρωση του χορηγού για την ανεπιθύμητη ενέργεια·
- β) στην περίπτωση μη θανατηφόρων ή απειλητικών για τη ζωή εικαζόμενων απροσδόκητων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, το αργότερο εντός 15 ημερών από την ενημέρωση του χορηγού για την ανεπιθύμητη ενέργεια·
- γ) στην περίπτωση εικαζόμενης απροσδόκητης σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας για την οποία αρχικά είχε θεωρηθεί ότι δεν είναι θανατηφόρος ή απειλητική για τη ζωή η οποία όμως αποδεικνύεται θανατηφόρος ή απειλητική για τη ζωή, το ταχύτερο δυνατόν και οπωσδήποτε εντός επτά το πολύ ημερών από τη στιγμή κατά την οποία ο χορηγός ενημερώθηκε ότι η ανεπιθύμητη ενέργεια είναι θανατηφόρος ή απειλεί τη ζωή.

Όταν απαιτείται για να διασφαλιστεί η έγκαιρη αναφορά, ο χορηγός μπορεί, σύμφωνα με το παράρτημα III τμήμα 2.4, να υποβάλει μια αρχική μη ολοκληρωμένη αναφορά την οποία θα ακολουθεί πλήρης αναφορά.

3. Εάν ο χορηγός, λόγω έλλειψης πόρων, δεν έχει τη δυνατότητα να αποστείλει αναφορές στη βάση δεδομένων που αναφέρεται στο άρθρο 40 παράγραφος 1 και ο χορηγός λαμβάνει τη σύμφωνη γνώμη του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους, μπορεί να αποστείλει αναφορά στο κράτος μέλος στο οποίο εκδηλώθηκε η εικαζόμενη απροσδόκητη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια. Το κράτος μέλος αναφέρει την εικαζόμενη απροσδόκητη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια σύμφωνα με την παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου.

*Άρθρο 43***Ετήσια υποβολή έκθεσης από τον χορηγό στον Οργανισμό**

1. Όσον αφορά τα υπό έρευνα φάρμακα εκτός από τα εικονικά σκευάσματα, ο χορηγός υποβάλλει ετησίως στον Οργανισμό, μέσω της βάσης δεδομένων που αναφέρεται στο άρθρο 40 παράγραφος 1, έκθεση σχετικά με την ασφάλεια κάθε υπό έρευνα φαρμάκου που χρησιμοποιείται στην κλινική δοκιμή της οποίας είναι χορηγός.

2. Στην περίπτωση κλινικής δοκιμής που συνεπάγεται τη χρήση περισσότερων από ένα υπό έρευνα φαρμάκων, ο χορηγός μπορεί, εάν προβλέπεται στο πρωτόκολλο, να υποβάλλει μία έκθεση ασφάλειας για όλα τα υπό έρευνα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην εν λόγω κλινική δοκιμή.

▼B

3. Η ετήσια έκθεση της παραγράφου 1 περιέχει μόνο συγκεντρωτικά και ανώνυμα στοιχεία.

4. Η υποχρέωση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 αρχίζει με την πρώτη έγκριση της κλινικής δοκιμής σύμφωνα με τον παρόντα κανονισμό και λήγει με το τέλος της τελευταίας κλινικής δοκιμής που διεξάγει ο χορηγός με το υπό έρευνα φάρμακο.

*Άρθρο 44***Αξιολόγηση από τα κράτη μέλη**

1. Ο οργανισμός διαβιβάζει, σε ηλεκτρονική μορφή, στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη τις πληροφορίες που αναφέρονται σύμφωνα με τα άρθρα 42 και 43.

2. Τα κράτη μέλη συνεργάζονται κατά την αξιολόγηση των πληροφοριών που αναφέρονται σύμφωνα με τα άρθρα 42 και 43. Η Επιτροπή μπορεί μέσω εκτελεστικών πράξεων να καταρτίσει ή να τροποποιήσει τους κανόνες για μια τέτοια συνεργασία. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης στην οποία παρέμπει το άρθρο 88 παράγραφος 2.

3. Η αρμόδια επιτροπή δεοντολογίας συμμετέχει στην αξιολόγηση των πληροφοριών που αναφέρονται στις παραγράφους 1 και 2, εάν αυτό προβλέπεται από το δίκαιο του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους.

*Άρθρο 45***Τεχνικές πτυχές**

Οι τεχνικές πτυχές που αφορούν τις αναφορές για την ασφάλεια σύμφωνα με τα άρθρα 41 έως 44 περιέχονται στο παράρτημα ΙΙΙ. Εφόσον κρίνεται απαραίτητο για να βελτιωθεί το επίπεδο προστασίας των συμμετεχόντων, ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 89 για την τροποποίηση του παρατήματος ΙΙΙ για καθέναν από τους ακόλουθους σκοπούς:

- α) τη βελτίωση της ενημέρωσης σχετικά με την ασφάλεια των φαρμάκων·
- β) την προσαρμογή των τεχνικών απαιτήσεων στην τεχνική πρόοδο·
- γ) τον συνυπολογισμό των διεθνών ρυθμιστικών εξελίξεων στον τομέα των απαιτήσεων ασφάλειας στις κλινικές δοκιμές, οι οποίες υιοθετούνται από οργανισμούς στους οποίους συμμετέχει η Ένωση ή τα κράτη μέλη.

*Άρθρο 46***Υποβολή εκθέσεων σχετικά με τα επικουρικά φάρμακα**

Η υποβολή εκθέσεων για την ασφάλεια όσον αφορά τα επικουρικά φάρμακα γίνεται σύμφωνα με τον Τίτλο ΙΧ κεφάλαιο 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ VIII

ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ, ΕΠΟΠΤΕΙΑ ΤΟΥ ΧΟΡΗΓΟΥ, ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ ΚΑΙ ΕΜΠΕΙΡΙΑ, ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Άρθρο 47

Συμμόρφωση με το πρωτόκολλο και την ορθή κλινική πρακτική

Ο χορηγός κλινικής δοκιμής και ο ερευνητής διασφαλίζουν ότι η κλινική δοκιμή διεξάγεται σύμφωνα με το πρωτόκολλο και με τις αρχές ορθής κλινικής πρακτικής.

Με την επιφύλαξη οιασδήποτε άλλης διάταξης του δικαίου της Ένωσης ή των κατευθυντήριων γραμμών της Επιτροπής, ο χορηγός και ο ερευνητής, κατά την κατάρτιση του πρωτοκόλλου και κατά την εφαρμογή του παρόντος κανονισμού και του πρωτοκόλλου, λαμβάνουν επίσης καταλλήλως υπόψη τα πρότυπα ποιότητας και τις κατευθυντήριες γραμμές της ICH για την ορθή κλινική πρακτική.

Η Επιτροπή δημοσιοποιεί τις λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές της ICH για την ορθή κλινική πρακτική που αναφέρονται στο δεύτερο εδάφιο.

Άρθρο 48

Επιτήρηση

Για να επαληθευτεί ότι τα δικαιώματα, η ασφάλεια και η ευζωία των συμμετεχόντων προστατεύονται, ότι τα δεδομένα που αναφέρονται είναι αξιόπιστα και ισχυρά, και ότι η διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής συμμορφώνεται προς τις απαιτήσεις του παρόντος κανονισμού, ο χορηγός ασκεί επαρκή επιτήρηση κατά τη διεξαγωγή μιας κλινικής δοκιμής. Το εύρος και η φύση της επιτήρησης καθορίζονται από τον χορηγό με βάση αξιολόγηση που λαμβάνει υπόψη όλα τα χαρακτηριστικά της κλινικής δοκιμής, συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων χαρακτηριστικών:

- α) εάν η κλινική δοκιμή είναι κλινική δοκιμή χαμηλής παρέμβασης·
- β) του στόχου και της μεθοδολογίας της κλινικής δοκιμής, και
- γ) του βαθμού απόκλισης της παρέμβασης από τη συνήθη κλινική πρακτική.

Άρθρο 49

Καταλληλότητα των ατόμων που συμμετέχουν στη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής

Ο ερευνητής είναι ιατρός, όπως ορίζεται από την εθνική νομοθεσία, ή ένα πρόσωπο που ασκεί επάγγελμα το οποίο αναγνωρίζεται στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος ότι πληροί τις προϋποθέσεις για να είναι ερευνητής λόγω των αναγκαίων επιστημονικών γνώσεων και της εμπειρίας που διαθέτει στην περίθαλψη ασθενών.

Άλλα άτομα που συμμετέχουν στη διεξαγωγή κλινικής δοκιμής πρέπει να διαθέτουν τα απαραίτητα, από πλευράς εκπαίδευσης, κατάρτισης και πείρας, προσόντα για την εκτέλεση των καθηκόντων τους.

▼ B*Άρθρο 50***Καταλληλότητα των κέντρων διεξαγωγής κλινικών δοκιμών**

Οι εγκαταστάσεις στις οποίες πρόκειται να διεξαχθεί η κλινική δοκιμή είναι κατάλληλες για τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής σύμφωνα με τις απαιτήσεις του παρόντος κανονισμού.

*Άρθρο 51***Ιχνηλασιμότητα, αποθήκευση, επιστροφή και καταστροφή των υπό έρευνα φαρμάκων**

1. Τα υπό έρευνα φάρμακα ιχνηλατούνται. Αποθηκεύονται, επιστρέφονται και/ή καταστρέφονται με τρόπο κατάλληλο και αναλογικό για να κατοχυρώνεται η ασφάλεια των συμμετεχόντων και η αξιοπιστία και η ισχύς των δεδομένων που προκύπτουν από μια κλινική δοκιμή, ιδιαίτερα, λαμβανομένου υπόψη του εάν το υπό έρευνα φάρμακο είναι εγκεκριμένο υπό έρευνα φάρμακο και εάν η κλινική δοκιμή είναι κλινική δοκιμή χαμηλής παρέμβασης.

Το πρώτο εδάφιο εφαρμόζεται επίσης στα μη εγκεκριμένα επικουρικά φάρμακα.

2. Οι σχετικές πληροφορίες όσον αφορά την ιχνηλασιμότητα, την αποθήκευση, την επιστροφή και την καταστροφή των φαρμάκων που αναφέρονται στην παράγραφο 1 περιέχονται στον φάκελο αίτησης.

*Άρθρο 52***Αναφορά σοβαρών παραβιάσεων**

1. Ο χορηγός ενημερώνει το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος ότι υφίσταται σοβαρή παραβίαση του παρόντος κανονισμού ή της έκδοσης του πρωτοκόλλου που εφαρμόζεται κατά τη στιγμή της παραβίασης μέσω της πύλης της ΕΕ χωρίς άσκοπη καθυστέρηση και το αργότερο εντός επτά ημερών από τη στιγμή κατά την οποία συνειδητοποίησε την εν λόγω παραβίαση.

2. Για τους σκοπούς του εν λόγω άρθρου, «σοβαρή παραβίαση» είναι μια παραβίαση η οποία είναι πιθανό να επηρεάσει σε σημαντικό βαθμό την ασφάλεια και τα δικαιώματα συμμετέχοντος ή την αξιοπιστία και την ισχύ των δεδομένων που προκύπτουν στην κλινική δοκιμή.

*Άρθρο 53***Άλλες υποχρεώσεις αναφοράς σχετικά με την ασφάλεια των συμμετεχόντων**

1. Ο χορηγός ενημερώνει τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη μέσω της πύλης της ΕΕ σχετικά με όλα τα απροσδόκητα συμβάντα που επηρεάζουν τη σχέση οφέλους-κινδύνου της κλινικής δοκιμής, αλλά δεν είναι εικαζόμενες απροσδόκητες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αναφέρεται στο άρθρο 42. Η ενημέρωση αυτή πραγματοποιείται χωρίς περιττή καθυστέρηση και το αργότερο εντός 15 ημερών από την ημερομηνία κατά την οποία ο χορηγός ενημερώθηκε για το συμβάν.

2. Ο χορηγός υποβάλλει στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη, μέσω της πύλης της ΕΕ, όλες τις εκθέσεις επιθεώρησης των αρχών τρίτων χωρών σχετικά με την κλινική δοκιμή. Όταν το ζητεί το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, ο χορηγός υποβάλλει μετάφραση της έκθεσης ή της περίληψής της σε μία επίσημη γλώσσα της Ένωσης που υποδεικνύεται στο αίτημα.



Άρθρο 54

Επείγοντα μέτρα ασφάλειας

1. Στην περίπτωση που ένα απροσδόκητο συμβάν ενδέχεται να επηρεάσει σοβαρά τη σχέση οφέλους-κινδύνου, ο χορηγός και ο ερευνητής λαμβάνουν τα ενδεδειγμένα επείγοντα μέτρα ασφάλειας για την προστασία των συμμετεχόντων.

2. Ο χορηγός ενημερώνει τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη μέσω της πύλης της ΕΕ σχετικά με το συμβάν και τα μέτρα που ελήφθησαν.

Η ενημέρωση αυτή πραγματοποιείται χωρίς περιττή καθυστέρηση και το αργότερο εντός επτά ημερών από την ημερομηνία κατά την οποία ελήφθησαν τα μέτρα.

3. Το παρόν άρθρο δεν θίγει τα κεφάλαια III και VII.

Άρθρο 55

Εγχειρίδιο του ερευνητή

1. Ο χορηγός παρέχει στον ερευνητή το εγχειρίδιο του ερευνητή.

2. Το εγχειρίδιο του ερευνητή επικαιροποιείται, όταν υπάρχουν νέες και σχετικές διαθέσιμες πληροφορίες για την ασφάλεια, και υπόκειται σε ανασκόπηση από τον χορηγό τουλάχιστον μία φορά ετησίως.

Άρθρο 56

Καταγραφή, επεξεργασία, χειρισμός και αποθήκευση των πληροφοριών

1. Κάθε πληροφορία σχετικά με την κλινική δοκιμή καταγράφεται, επεξεργάζεται, διαχειρίζεται και αποθηκεύεται από τον χορηγό ή τον ερευνητή, ανάλογα με την περίπτωση, με τρόπο που να επιτρέπει την επακριβή αναφορά, ερμηνεία και επαλήθευσή της ενώ το απόρρητο των αρχείων των προσωπικών δεδομένων που αφορούν τους συμμετέχοντες προστατεύεται σύμφωνα με το εφαρμοστέο δίκαιο σχετικά με την προστασία των προσωπικών δεδομένων.

2. Λαμβάνονται τα κατάλληλα τεχνικά και οργανωτικά μέτρα για την προστασία των πληροφοριών και των προσωπικών δεδομένων που αποτελούν αντικείμενο επεξεργασίας από μη επιτρεπόμενη ή αθέμιτη πρόσβαση, αποκάλυψη, διάδοση, αλλοίωση ή καταστροφή ή τυχαία απώλεια, ιδιαίτερα εάν η επεξεργασία περιλαμβάνει τη διαβίβαση μέσω ενός δικτύου.

Άρθρο 57

Κύριος φάκελος της κλινικής δοκιμής

Ο χορηγός και ο ερευνητής τηρούν έναν κύριο φάκελο της κλινικής δοκιμής. Ο κύριος φάκελος της κλινικής δοκιμής περιέχει συνεχώς τα βασικά έγγραφα σχετικά με την εν λόγω κλινική δοκιμή που επιτρέπουν την επαλήθευση της διεξαγωγής της κλινικής δοκιμής και της ποιότητας των δεδομένων που παράγονται, λαμβανομένων υπόψη όλων των χαρακτηριστικών της κλινικής δοκιμής, συμπεριλαμβανομένου του εάν η κλινική δοκιμή είναι κλινική δοκιμή χαμηλής παρέμβασης. Είναι άμεσα διαθέσιμος και απευθείας προσβάσιμος κατόπιν αιτήματος, στα κράτη μέλη.

Ο κύριος φάκελος της κλινικής δοκιμής που τηρεί ο ερευνητής και ο κύριος φάκελος που τηρεί ο χορηγός μπορεί να έχουν διαφορετικό περιεχόμενο εάν αυτό δικαιολογείται από τη διαφορετική φύση των ευθυνών του ερευνητή και του χορηγού.

▼B*Άρθρο 58***Αρχειοθέτηση του κύριου φακέλου της κλινικής δοκιμής**

Εάν δεν απαιτείται από το λοιπό ενωσιακό δίκαιο αρχειοθέτηση για μεγαλύτερη περίοδο, ο χορηγός και ο ερευνητής αρχειοθετούν το περιεχόμενο του κύριου φακέλου της κλινικής δοκιμής για τουλάχιστον 25 έτη μετά το τέλος της κλινικής δοκιμής. Ωστόσο, οι ιατρικοί φάκελοι των συμμετεχόντων αρχειοθετούνται σύμφωνα με το εθνικό δίκαιο.

Το περιεχόμενο του κύριου φακέλου της κλινικής δοκιμής αρχειοθετείται με τρόπο που να διασφαλίζει ότι ο φάκελος είναι άμεσα διαθέσιμος και προσβάσιμος, εφόσον ζητηθεί, στις αρμόδιες αρχές.

Οποιαδήποτε μεταβίβαση της κυριότητας του περιεχομένου του κύριου φακέλου της κλινικής δοκιμής τεκμηριώνεται. Ο νέος κάτοχος αναλαμβάνει τις ευθύνες που ορίζονται στο παρόν άρθρο.

Ο χορηγός προσδιορίζει τα άτομα του οργανισμού του τα οποία είναι υπεύθυνα για τα αρχεία. Η πρόσβαση στα αρχεία περιορίζεται στα προαναφερθέντα άτομα.

Τα μέσα που χρησιμοποιούνται για την αρχειοθέτηση του περιεχομένου του κύριου φακέλου της κλινικής δοκιμής είναι τέτοια ώστε το περιεχόμενο να παραμένει πλήρες και ευανάγνωστο για ολόκληρη την περίοδο που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο.

Οποιαδήποτε αλλαγή στο περιεχόμενο του κύριου φακέλου της κλινικής δοκιμής είναι ανιχνεύσιμη.

*Άρθρο 59***Επικουρικά φάρμακα**

1. Μόνο εγκεκριμένα επικουρικά φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιούνται σε μία κλινική δοκιμή.
2. Η παράγραφος 1 δεν εφαρμόζεται στην περίπτωση που δεν υπάρχει στην Ένωση διαθέσιμο εγκεκριμένο επικουρικό φάρμακο ή ο χορηγός δεν μπορεί εύλογα να αναμένεται να χρησιμοποιεί εγκεκριμένο επικουρικό φάρμακο. Η σχετική αιτιολόγηση πρέπει να περιλαμβάνεται στο πρωτόκολλο.
3. Τα κράτη μέλη διασφαλίζουν ότι μη εγκεκριμένα επικουρικά φάρμακα μπορούν να εισέλθουν στην επικράτειά τους για τους σκοπούς της χρήσης τους σε κλινική δοκιμή σύμφωνα με την παράγραφο 2.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΧ

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΑΙ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΥΠΟ ΕΡΕΥΝΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ*Άρθρο 60***Πεδίο εφαρμογής του παρόντος κεφαλαίου**

Το παρόν κεφάλαιο εφαρμόζεται στην παραγωγή και την εισαγωγή υπό έρευνα φαρμάκων και επικουρικών φαρμάκων.

*Άρθρο 61***Άδεια παρασκευής και εισαγωγής**

1. Η παρασκευή και η εισαγωγή υπό έρευνα φαρμάκων στην Ένωση υπόκειται στην κατοχή άδειας.

▼B

2. Για να ληφθεί η άδεια που αναφέρεται στην παράγραφο 1, ο αιτών πληροί τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

- α) διαθέτει, για την παρασκευή ή την εισαγωγή, κατάλληλες και επαρκείς εγκαταστάσεις, τεχνικό εξοπλισμό και δυνατότητες ελέγχου που συμμορφώνονται με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον παρόντα κανονισμό·
- β) έχει μόνιμα και συνεχώς στη διάθεσή του τις υπηρεσίες τουλάχιστον ενός ειδικευμένου προσώπου που πληροί τους όρους ειδίκευσης του άρθρου 49 παράγραφοι 2 και 3 της οδηγίας 2001/83/EK («ειδικευμένο πρόσωπο»).

3. Ο αιτών προσδιορίζει, στην αίτηση έγκρισης, τους τύπους και τις φαρμακευτικές μορφές του υπό έρευνα φαρμάκου που παρασκευάζεται ή εισάγεται, τις διαδικασίες παρασκευής ή εισαγωγής, τη διαδικασία παρασκευής εφόσον είναι σκόπιμο, τον χώρο στον οποίο πρόκειται να παρασκευαστεί το υπό έρευνα φάρμακο ή τον τόπο στην Ένωση στον οποίο πρόκειται να εισαχθεί και λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με το ειδικευμένο πρόσωπο.

4. Τα άρθρα 42 έως 45 και το άρθρο 46 στοιχείο ε) της οδηγίας 2001/83/EK εφαρμόζονται τηρουμένων των αναλογιών στην άδεια που αναφέρεται στην παράγραφο 1.

5. Η παράγραφος 1 δεν εφαρμόζεται στις ακόλουθες διαδικασίες:

- α) επανεπίσημανση ή επανασυσκευασία, όταν οι διαδικασίες αυτές διεξάγονται σε νοσοκομεία, ιατρικά κέντρα ή κλινικές από φαρμακοποιούς ή από άλλα άτομα που είναι νόμιμα εξουσιοδοτημένα στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος για τη διεξαγωγή τέτοιων διαδικασιών και εφόσον τα υπό έρευνα φάρμακα προορίζονται για αποκλειστική χρήση στα νοσοκομεία, ιατρικά κέντρα ή κλινικές που συμμετέχουν στην ίδια κλινική δοκιμή στο ίδιο κράτος μέλος·
- β) παρασκευή ραδιοφαρμάκων τα οποία χρησιμοποιούνται ως διαγνωστικά υπό έρευνα φάρμακα, όταν η διαδικασία αυτή διεξάγεται σε νοσοκομεία, ιατρικά κέντρα ή κλινικές από φαρμακοποιούς ή από άλλα άτομα που είναι νόμιμα εξουσιοδοτημένα στα κράτη μέλη για τη διεξαγωγή τέτοιας διαδικασίας και εφόσον τα υπό έρευνα φάρμακα προορίζονται για αποκλειστική χρήση στα νοσοκομεία, ιατρικά κέντρα ή κλινικές που συμμετέχουν στην ίδια κλινική δοκιμή στο ίδιο κράτος μέλος·
- γ) παρασκευή των φαρμάκων που αναφέρονται στο άρθρο 3 στοιχεία 1 και 2 της οδηγίας 2001/83/EK για χρήση ως υπό έρευνα φαρμάκων, όταν η διαδικασία αυτή διεξάγεται σε νοσοκομεία, ιατρικά κέντρα ή κλινικές που είναι νομίμως εξουσιοδοτημένα στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος για τη διεξαγωγή τέτοιας διαδικασίας και εφόσον τα υπό έρευνα φάρμακα προορίζονται για αποκλειστική χρήση στα νοσοκομεία, ιατρικά κέντρα ή κλινικές που συμμετέχουν στην ίδια κλινική δοκιμή στο ίδιο κράτος μέλος.

6. Τα κράτη μέλη εξαρτούν τις διαδικασίες που περιγράφονται στην παράγραφο 5 από τις κατάλληλες και αναλογικές απαιτήσεις που διασφαλίζουν την ασφάλεια των συμμετεχόντων και την αξιοπιστία και την ισχύ των δεδομένων που προκύπτουν από μια κλινική δοκιμή. Τα κράτη μέλη υποβάλλουν τις διαδικασίες σε τακτικές επιθεωρήσεις.



Άρθρο 62

Αρμοδιότητες του ειδικευμένου προσώπου

1. Το ειδικευμένο πρόσωπο διασφαλίζει ότι κάθε παρτίδα υπό έρευνα φαρμάκων που παρασκευάζονται ή εισάγονται στην Ένωση συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις που προσδιορίζονται στο άρθρο 63 και πιστοποιεί ότι πληρούνται οι εν λόγω απαιτήσεις.
2. Η πιστοποίηση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 διατίθεται από τον χορηγό εφόσον του ζητηθεί από το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος.

Άρθρο 63

Παρασκευή και εισαγωγή

1. Τα υπό έρευνα φάρμακα παρασκευάζονται με εφαρμογή των κανόνων παραγωγής που διασφαλίζει την ποιότητα των εν λόγω φαρμάκων ούτως ώστε να διαφυλάσσεται η ασφάλεια των συμμετεχόντων και η αξιοπιστία και η ισχύς των κλινικών δεδομένων που προκύπτουν από μια κλινική δοκιμή («κανόνες καλής παραγωγής»). Ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 89 για να προσδιορίζει τις αρχές και κατευθυντήριες γραμμές των κανόνων καλής παραγωγής και τις λεπτομερείς διαδικασίες επιθεώρησης με σκοπό τη διασφάλιση της ποιότητας των υπό έρευνα φαρμάκων, λαμβάνοντας υπόψη την ασφάλεια των συμμετεχόντων ή την αξιοπιστία και την ισχύ των δεδομένων, την τεχνική πρόοδο και τις παγκόσμιες κανονιστικές εξελίξεις στις οποίες ενέχεται η Ένωση ή τα κράτη μέλη.

Επιπροσθέτως, η Επιτροπή εγκρίνει επίσης και δημοσιεύει λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές που συμφωνούν με τους εν λόγω κανόνες καλής παραγωγής και τις αναθεωρεί όταν κρίνεται αναγκαίο με σκοπό να ληφθεί υπόψη η τεχνική και επιστημονική πρόοδος.

2. Η παράγραφος 1 δεν εφαρμόζεται στις διαδικασίες του άρθρου 61 παράγραφος 5.
3. Τα υπό έρευνα φάρμακα που εισάγονται στην Ένωση παρασκευάζονται με εφαρμογή προτύπων ποιότητας τα οποία είναι τουλάχιστον ισοδύναμα με αυτά που καθορίζονται βάσει της παραγράφου 1.
4. Τα κράτη μέλη διασφαλίζουν τη συμμόρφωση προς τις απαιτήσεις του παρόντος άρθρου μέσω επιθεωρήσεων.

Άρθρο 64

Τροποποίηση εγκεκριμένων υπό έρευνα φαρμάκων

Τα άρθρα 61, 62 και 63 εφαρμόζονται σε εγκεκριμένα υπό έρευνα φάρμακα μόνο όσον αφορά τυχόν τροποποίησή τους που δεν καλύπτεται από την άδεια κυκλοφορίας.

Άρθρο 65

Παρασκευή επικουρικών φαρμάκων

Αν το επικουρικό φάρμακο δεν έχει εγκριθεί, ή όταν ένα επικουρικό φάρμακο τροποποιείται ενώ η τροποποίηση δεν καλύπτεται από την άδεια κυκλοφορίας, παρασκευάζεται σύμφωνα με τους κανόνες καλής παραγωγής που αναφέρονται στο άρθρο 63 παράγραφος 1 ή τουλάχιστον με ισοδύναμο πρότυπο για τη διασφάλιση κατάλληλης ποιότητας.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ Χ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Άρθρο 66

Μη εγκεκριμένα υπό έρευνα και μη εγκεκριμένα επικουρικά φάρμακα

1. Οι ακόλουθες πληροφορίες περιέχονται στην εξωτερική συσκευασία και στη στοιχειώδη συσκευασία μη εγκεκριμένων υπό έρευνα φαρμάκων και μη εγκεκριμένων επικουρικών φαρμάκων:

- α) τα στοιχεία ταυτοποίησης των υπευθύνων επικοινωνίας ή των προσώπων που εμπλέκονται στην κλινική δοκιμή·
- β) τα στοιχεία ταυτοποίησης της κλινικής δοκιμής·
- γ) τα στοιχεία ταυτοποίησης του φαρμάκου·
- δ) πληροφορίες που σχετίζονται με τη χρήση του φαρμάκου·

2. Οι πληροφορίες που πρόκειται να εμφανίζονται στην εξωτερική συσκευασία και στη στοιχειώδη συσκευασία παρέχουν εχέγγυα για την ασφάλεια των συμμετεχόντων και την αξιοπιστία και την ισχύ των δεδομένων που προκύπτουν από μια κλινική δοκιμή, ενώ παράλληλα λαμβάνεται υπόψη ο σχεδιασμός της κλινικής δοκιμής, είτε τα φάρμακα είναι υπό έρευνα είτε επικουρικά και είτε πρόκειται για φάρμακα με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά.

Οι πληροφορίες που εμφανίζονται στην εξωτερική συσκευασία και στη στοιχειώδη συσκευασία είναι ευανάγνωστες.

Ο κατάλογος των πληροφοριών που πρόκειται να εμφανίζονται στην εξωτερική και τη στοιχειώδη συσκευασία παρατίθεται στο παράρτημα VI.

Άρθρο 67

Εγκεκριμένα υπό έρευνα και εγκεκριμένα επικουρικά φάρμακα

1. Τα εγκεκριμένα υπό έρευνα φάρμακα και τα εγκεκριμένα επικουρικά φάρμακα φέρουν επισήμανση

- α) σύμφωνα με το άρθρο 66 παράγραφος 1· ή
- β) σύμφωνα με τον τίτλο V της οδηγίας 2001/83/EK.

2. Κατά παρέκκλιση της παραγράφου 1 στοιχείο β), εάν οι ειδικές συνθήκες, που προβλέπονται στο πρωτόκολλο, της κλινικής δοκιμής το απαιτούν για τη διασφάλιση της ασφάλειας των συμμετεχόντων ή της αξιοπιστίας και της ισχύος των δεδομένων που προκύπτουν από μια κλινική δοκιμή, στην εξωτερική και στη στοιχειώδη συσκευασία των εγκεκριμένων υπό έρευνα φαρμάκων εμφανίζονται επιπλέον λεπτομέρειες που αφορούν την ταυτότητα της κλινικής δοκιμής και του υπευθύνου επικοινωνίας. Ο κατάλογος των πληροφοριών που εμφανίζονται στην εξωτερική και τη στοιχειώδη συσκευασία παρατίθεται στο παράρτημα VI τμήμα Γ.

Άρθρο 68

Ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιούνται ως υπό έρευνα φάρμακα ή ως επικουρικά φάρμακα για ιατρική διάγνωση

Τα άρθρα 66 και 67 δεν εφαρμόζονται σε ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιούνται ως διαγνωστικά υπό έρευνα φάρμακα ή ως διαγνωστικά επικουρικά φάρμακα.

▼B

Τα προϊόντα που αναφέρονται στην πρώτη παράγραφο επισημαίνονται κατάλληλα για να κατοχυρώνεται η ασφάλεια των συμμετεχόντων και η αξιοπιστία και η ισχύς των δεδομένων που προκύπτουν από την κλινική δοκιμή.

*Άρθρο 69***Γλώσσα**

Η γλώσσα των πληροφοριών που αναγράφονται στη συσκευασία καθορίζεται από το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος. Το φάρμακο μπορεί να φέρει επισήμανση σε διάφορες γλώσσες.

*Άρθρο 70***Κατ' εξουσιοδότηση πράξη**

Ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 89 όσον αφορά την τροποποίηση του παραρτήματος VI με σκοπό να διασφαλίζει την ασφάλεια των συμμετεχόντων και την αξιοπιστία και την ισχύ των δεδομένων που προκύπτουν από μια κλινική δοκιμή ή να λαμβάνει υπόψη την τεχνική πρόοδο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ XI

ΧΟΡΗΓΟΣ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ*Άρθρο 71***Χορηγός**

Μια κλινική δοκιμή μπορεί να έχει έναν ή περισσότερους χορηγούς.

Κάθε χορηγός μπορεί να αναθέτει, με γραπτή σύμβαση, ορισμένα από τα καθήκοντά του ή το σύνολο των καθηκόντων του σε πρόσωπο, εταιρεία, ίδρυμα ή οργανισμό. Η εν λόγω ανάθεση δεν θίγει την ευθύνη του χορηγού, ιδιαίτερα όσον αφορά την ασφάλεια των συμμετεχόντων και την αξιοπιστία και την ισχύ των δεδομένων που προκύπτουν από μια κλινική δοκιμή.

Ο ερευνητής και ο χορηγός μπορεί να είναι το ίδιο πρόσωπο.

*Άρθρο 72***Από κοινού χορηγία**

1. Με την επιφύλαξη του άρθρου 74, εάν η κλινική δοκιμή έχει περισσότερους από έναν χορηγούς, όλοι οι χορηγοί αναλαμβάνουν τις ευθύνες του χορηγού που ορίζονται στον παρόντα κανονισμό, εκτός εάν οι χορηγοί αποφασίσουν διαφορετικά σε γραπτή σύμβαση που καθορίζει τις επιμέρους ευθύνες τους. Εάν η σύμβαση δεν προσδιορίζει σε ποιον χορηγό ανατίθεται μια συγκεκριμένη ευθύνη την ευθύνη αυτή φέρουν όλοι οι χορηγοί.

2. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 1, οι χορηγοί είναι από κοινού υπεύθυνοι για τον ορισμό:

α) χορηγού υπεύθυνου για τη συμμόρφωση με τις υποχρεώσεις του χορηγού κατά τις διαδικασίες έγκρισης που ορίζονται στα κεφάλαια II και III·

▼B

- β) χορηγού που θα αποτελεί σημείο επαφής για την παραλαβή όλων των ερωτημάτων που θέτουν οι συμμετέχοντες, οι ερευνητές ή τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη σχετικά με την κλινική δοκιμή και την παροχή απαντήσεων σε αυτά·
- γ) χορηγού υπεύθυνου για την εφαρμογή των μέτρων που λαμβάνονται σύμφωνα με το άρθρο 77.

*Άρθρο 73***Κύριος ερευνητής**

Ο κύριος ερευνητής διασφαλίζει τη συμμόρφωση κλινικής δοκιμής στο κέντρο της κλινικής δοκιμής προς τις απαιτήσεις του παρόντος κανονισμού.

Ο κύριος ερευνητής αναθέτει καθήκοντα στα μέλη της ομάδας ερευνητών κατά τρόπο που δεν θέτει σε κίνδυνο την ασφάλεια των συμμετεχόντων και την αξιοπιστία και ισχύ των δεδομένων που προκύπτουν από την κλινική δοκιμή στο κέντρο της κλινικής δοκιμής.

*Άρθρο 74***Νόμιμος εκπρόσωπος του χορηγού στην Ένωση.**

1. Εάν ο χορηγός της κλινικής δοκιμής δεν είναι εγκατεστημένος στην Ένωση, ο χορηγός διασφαλίζει ότι ένα φυσικό ή νομικό πρόσωπο είναι εγκατεστημένο στην Ένωση ως ο νόμιμος εκπρόσωπός του. Ο εν λόγω νόμιμος εκπρόσωπος είναι υπεύθυνος για τη διασφάλιση της συμμόρφωσης προς τις υποχρεώσεις του χορηγού σύμφωνα με τον παρόντα κανονισμό, και είναι ο αποδέκτης όλης της επικοινωνίας με τον χορηγό που προβλέπεται στον παρόντα κανονισμό. Κάθε επικοινωνία με τον νόμιμο εκπρόσωπο θεωρείται επικοινωνία με τον χορηγό.

2. Τα κράτη μέλη μπορούν να επιλέγουν να μην εφαρμόζουν την παράγραφο 1 όσον αφορά κλινικές δοκιμές που πρόκειται να διεξαχθούν μόνον στην επικράτειά τους, ή στην επικράτειά τους και την επικράτεια τρίτης χώρας, υπό τον όρο ότι διασφαλίζουν ότι ο χορηγός ορίζει τουλάχιστον έναν υπεύθυνο επικοινωνίας στην επικράτειά τους σε σχέση με την εν λόγω κλινική δοκιμή που θα είναι ο αποδέκτης όλης της επικοινωνίας με τον χορηγό που προβλέπεται στον παρόντα κανονισμό.

3. Όσον αφορά κλινικές δοκιμές που πρόκειται να διενεργηθούν σε περισσότερα του ενός κράτη μέλη, όλα τα εν λόγω κράτη μέλη μπορούν να επιλέγουν να μην εφαρμόζουν την παράγραφο 1 υπό τον όρο ότι διασφαλίζουν ότι ο χορηγός ορίζει τουλάχιστον έναν υπεύθυνο επικοινωνίας στην Ένωση σε σχέση με την εν λόγω κλινική δοκιμή που θα είναι ο αποδέκτης όλης της επικοινωνίας με τον χορηγό που προβλέπεται στον παρόντα κανονισμό.

*Άρθρο 75***Ευθύνη**

Το παρόν άρθρο δεν θίγει την αστική και ποινική ευθύνη του χορηγού, του ερευνητή ή των ατόμων στα οποία ο χορηγός έχει αναθέσει καθήκοντα.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ XII

ΑΠΟΖΗΜΙΩΣΗ

Άρθρο 76

Αποζημίωση

1. Τα κράτη μέλη διασφαλίζουν την ύπαρξη συστημάτων αποζημίωσης για οποιαδήποτε ζημία που υφίσταται συμμετέχων λόγω της συμμετοχής του σε κλινική δοκιμή που διεξάγεται στην επικράτειά τους υπό τη μορφή ασφάλισης, εγγύησης ή παρόμοιας ρύθμισης η οποία είναι ισοδύναμη όσον αφορά τον σκοπό της και είναι κατάλληλη για τη φύση και την έκταση του κινδύνου.
2. Ο χορηγός και ο ερευνητής κάνουν χρήση του συστήματος που αναφέρεται στην παράγραφο 1 υπό τη μορφή που ενδείκνυται για το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος στο οποίο διεξάγεται η κλινική δοκιμή.
3. Τα κράτη μέλη δεν απαιτούν οποιαδήποτε πρόσθετη χρήση του συστήματος που αναφέρεται στην παράγραφο 1 από τον χορηγό για κλινικές δοκιμές χαμηλής παρέμβασης, εάν οποιαδήποτε πιθανή ζημία την οποία θα μπορούσε να υποστεί ο συμμετέχων ως αποτέλεσμα της χρήσης υπό έρευνα φαρμάκου σύμφωνα με το πρωτόκολλο της εν λόγω κλινικής δοκιμής, καλύπτεται στην επικράτεια του εν λόγω κράτους μέλους από το ήδη υπάρχον εφαρμοστέο σύστημα αποζημίωσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ XIII

ΕΠΟΠΤΕΙΑ ΑΠΟ ΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ, ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΙ ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ

Άρθρο 77

Διορθωτικά μέτρα που λαμβάνουν τα κράτη μέλη

1. Εάν ένα ενδιαφερόμενο κράτος μέλος έχει βάσιμους λόγους για να θεωρεί ότι δεν πληρούνται πλέον οι απαιτήσεις που ορίζονται στον παρόντα κανονισμό, μπορεί να λάβει τα ακόλουθα μέτρα στην επικράτεια του:
 - α) να ανακαλέσει την άδεια της κλινικής δοκιμής·
 - β) να αναστείλει την κλινική δοκιμή·
 - γ) να απαιτήσει από τον χορηγό να τροποποιήσει οποιαδήποτε πτυχή της κλινικής δοκιμής.
2. Το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, πριν λάβει οποιοδήποτε από τα μέτρα της παραγράφου 1 και εκτός εάν απαιτείται άμεση αντίδραση, ζητεί τη γνώμη του χορηγού και/ή του ερευνητή. Η εν λόγω γνώμη δίδεται εντός επτά ημερών.
3. Το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος αμέσως μετά τη λήψη μέτρου που αναφέρεται στην παράγραφο 1 ενημερώνει όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη μέσω της πύλης της ΕΕ.
4. Κάθε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος μπορεί να ζητήσει τη γνώμη των άλλων ενδιαφερόμενων κρατών μελών πριν από τη λήψη οποιοδήποτε από τα μέτρα που αναφέρονται στην παράγραφο 1.



Άρθρο 78

Επιθεωρήσεις των κρατών μελών

1. Τα κράτη μέλη ορίζουν επιθεωρητές για τη διενέργεια επιθεωρήσεων με σκοπό τον έλεγχο της συμμόρφωσης με τον παρόντα κανονισμό. Διασφαλίζουν ότι οι εν λόγω επιθεωρητές διαθέτουν την κατάλληλη εξειδίκευση και κατάρτιση.
2. Οι επιθεωρήσεις διενεργούνται υπό την ευθύνη του κράτους μέλους στο οποίο πραγματοποιείται η επιθεώρηση.
3. Εάν ένα ενδιαφερόμενο κράτος μέλος προτίθεται να πραγματοποιήσει επιθεώρηση στην επικράτειά του ή σε τρίτη χώρα σχετικά με μία ή περισσότερες κλινικές δοκιμές που διενεργούνται σε περισσότερα από ένα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη, κοινοποιεί την πρόθεσή του στα άλλα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη, την Επιτροπή και τον Οργανισμό μέσω της πύλης της ΕΕ, και τους ενημερώνει σχετικά με τα ευρήματα της επιθεώρησης.
4. Μη εμπορικοί χορηγοί μπορούν να απαλλάσσονται από την υποχρέωση καταβολής τελών επιθεώρησης, εφόσον υπάρχουν.
5. Για να χρησιμοποιηθούν αποτελεσματικά οι διαθέσιμοι πόροι και να αποφευχθούν οι επικαλύψεις, ο οργανισμός συντονίζει τη συνεργασία μεταξύ ενδιαφερόμενων κρατών μελών σχετικά με επιθεωρήσεις που διενεργούνται σε κράτη μέλη, σε τρίτες χώρες, και τις επιθεωρήσεις που διενεργούνται στο πλαίσιο αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας βάσει του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.
6. Ύστερα από την επιθεώρηση, το κράτος μέλος υπό την ευθύνη του οποίου διενεργήθηκε η επιθεώρηση καταρτίζει έκθεση επιθεώρησης. Το εν λόγω κράτος μέλος θέτει την έκθεση επιθεώρησης στη διάθεση της οντότητας που επιθεωρήθηκε και του χορηγού της σχετικής κλινικής δοκιμής και υποβάλλει την έκθεση επιθεώρησης μέσω της πύλης της ΕΕ.
7. Η Επιτροπή προσδιορίζει μέσω εκτελεστικών πράξεων τις λεπτομερείς διαδικασίες επιθεώρησης περιλαμβανομένων των απαιτήσεων για τα προσόντα και την κατάρτιση των επιθεωρητών μέσω εκτελεστικών πράξεων. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης στην οποία παραπέμπει το άρθρο 88 παράγραφος 2.

Άρθρο 79

Έλεγχοι της Ένωσης

1. Η Επιτροπή μπορεί να διενεργεί ελέγχους για να εξακριβώνει:
 - α) εάν τα κράτη μέλη ελέγχουν ορθά τη συμμόρφωση με τον παρόντα κανονισμό·
 - β) εάν το ρυθμιστικό σύστημα που εφαρμόζεται στις κλινικές δοκιμές που διεξάγονται εκτός της Ένωσης διασφαλίζει τη συμμόρφωση με το σημείο 8 της Εισαγωγής και των γενικών αρχών που περιέχονται στο παράρτημα Ι της οδηγίας 2001/83/ΕΚ·
 - γ) εάν το ρυθμιστικό σύστημα που εφαρμόζεται στις κλινικές δοκιμές που διεξάγονται εκτός της Ένωσης διασφαλίζει τη συμμόρφωση με το άρθρο 25 παράγραφος 5 του παρόντος κανονισμού.
2. Οι έλεγχοι της Ένωσης που αναφέρονται στην παράγραφο 1 στοιχείο α) διοργανώνονται σε συνεργασία με τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη.

Η Επιτροπή ετοιμάζει σε συνεργασία με τα κράτη μέλη πρόγραμμα για τους ελέγχους της Ένωσης που αναφέρονται στα στοιχεία β) και γ) της παραγράφου 1.

▼B

Η Επιτροπή υποβάλλει έκθεση σχετικά με τα ευρήματα κάθε διενεργούμενου ελέγχου της Ένωσης. Ανάλογα με την περίπτωση, στις εκθέσεις αυτές περιλαμβάνονται συστάσεις. Η Επιτροπή υποβάλλει τις εν λόγω εκθέσεις μέσω της πύλης της ΕΕ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ XIV

ΥΠΟΔΟΜΗ ΤΠ

*Άρθρο 80***Πύλη της ΕΕ**

Ο οργανισμός, σε συνεργασία με τα κράτη μέλη και την Επιτροπή, δημιουργεί και διατηρεί μια πύλη σε επίπεδο Ένωσης ως ενιαίο σημείο εισόδου για την υποβολή δεδομένων και πληροφοριών που αφορούν τις κλινικές δοκιμές σύμφωνα με τον παρόντα κανονισμό. Η πύλη της ΕΕ είναι προηγμένης τεχνολογίας και φιλική προς το χρήστη ώστε να αποφεύγεται άσκοπο έργο.

Τα δεδομένα και οι πληροφορίες που υποβάλλονται μέσω της πύλης της ΕΕ αποθηκεύονται στη βάση δεδομένων της ΕΕ.

*Άρθρο 81***Βάση δεδομένων της ΕΕ**

1. Ο οργανισμός σε συνεργασία με τα κράτη μέλη και την Επιτροπή δημιουργεί και συντηρεί βάση δεδομένων της ΕΕ στο επίπεδο της Ένωσης. Ο οργανισμός θεωρείται υπεύθυνος για τον έλεγχο της βάσης δεδομένων της ΕΕ, καθώς και για την αποφυγή περιττών αλληλεπικαλύψεων μεταξύ της βάσης δεδομένων της ΕΕ και των βάσεων δεδομένων EudraCT και Eudravigilance.

Η βάση δεδομένων της ΕΕ περιέχει δεδομένα και πληροφορίες που υποβάλλονται σύμφωνα με τον παρόντα κανονισμό.

Η βάση δεδομένων της ΕΕ προσδιορίζει κάθε κλινική δοκιμή με μοναδικό αριθμό δοκιμής ΕΕ. Ο χορηγός αναφέρεται σε αυτόν τον αριθμό δοκιμής ΕΕ σε κάθε μεταγενέστερη υποβολή σχετιζόμενη με την, ή αναφερομένη στην, κλινική δοκιμή.

2. Η βάση δεδομένων της ΕΕ καταρτίζεται για να επιτρέπει τη συνεργασία μεταξύ των αρμόδιων αρχών των ενδιαφερόμενων κρατών μελών στο βαθμό που αυτό είναι αναγκαίο για την εφαρμογή του παρόντος κανονισμού και την αναζήτηση συγκεκριμένων κλινικών δοκιμών. Διευκολύνει επίσης την επικοινωνία μεταξύ χορηγών και ενδιαφερόμενων κρατών μελών και επιτρέπει στους χορηγούς να παρέμπουν σε προηγούμενες υποβολές αίτησης για έγκριση κλινικής δοκιμής ή ουσιαστικής τροποποίησης. Δίνει επίσης τη δυνατότητα στους πολίτες της Ένωσης να έχουν πρόσβαση σε κλινικές πληροφορίες σχετικά με φάρμακα. Για τον σκοπό αυτό όλα τα δεδομένα που διατηρούνται στη βάση δεδομένων της ΕΕ παρουσιάζονται υπό μορφή που διευκολύνει την αναζήτηση, όλα τα σχετιζόμενα δεδομένα συγκεντρώνονται διά του αριθμού δοκιμής ΕΕ και προβλέπονται σύνδεσμοι υπερκειμένου για να συνδέονται μεταξύ τους τα σχετιζόμενα δεδομένα και έγγραφα που διατηρούνται στη βάση δεδομένων της ΕΕ και σε άλλες βάσεις που διαχειρίζεται ο οργανισμός.

3. Η βάση δεδομένων της ΕΕ υποστηρίζει την καταχώριση και υποβολή στο λεξικό φαρμακευτικών προϊόντων που περιλαμβάνεται στη βάση δεδομένων Eudravigilance όλων των δεδομένων για φάρμακα χωρίς άδεια κυκλοφορίας στην Ένωση και για ουσίες που δεν έχουν εγκριθεί ως μέρος φαρμάκου στην Ένωση, που είναι απαραίτητες για τη συντήρηση του εν λόγω λεξικού. Προς τούτου αλλά και με σκοπό να παρέχεται η δυνατότητα στον χορηγό να παραπέμπει σε προηγούμενες

▼ **B**

αιτήσεις, εκδίδεται αριθμός φαρμάκου της ΕΕ για κάθε φάρμακο χωρίς άδεια κυκλοφορίας και για κάθε νέα δραστική ουσία που δεν έχει προηγουμένως εγκριθεί ως μέρος φαρμάκου στην Ένωση εκδίδεται κωδικός δραστικής ουσίας ΕΕ. Τούτο γίνεται πριν ή κατά την υποβολή της αίτησης για έγκριση της πρώτης κλινικής δοκιμής με το εν λόγω φάρμακο ή δραστική ουσία που υποβλήθηκε σύμφωνα με τον παρόντα κανονισμό. Οι εν λόγω αριθμοί αναφέρονται σε όλες τις μεταγενέστερες αιτήσεις κλινικών δοκιμών και ουσιαστικών τροποποιήσεων.

Τα κατά το πρώτο εδάφιο υποβαλλόμενα δεδομένα σχετικά με φάρμακα και ουσίες συμμορφώνονται προς τα ενωσιακά και διεθνή πρότυπα για τον προσδιορισμό των φαρμάκων και των δραστικών ουσιών. Όταν υπό έρευνα φάρμακο που έχει ήδη άδεια κυκλοφορίας στην Ένωση και/ή δραστική ουσία που αποτελεί μέρος φαρμάκου με άδεια κυκλοφορίας στην Ένωση πρόκειται να χρησιμοποιηθούν σε κλινική δοκιμή, οι σχετικοί με το φάρμακο και τη δραστική ουσία αριθμοί αναφέρονται στην αίτηση για την εν λόγω κλινική δοκιμή.

4. Η βάση δεδομένων της ΕΕ είναι προσβάσιμη από το κοινό εκτός εάν, για το σύνολο ή μέρος των δεδομένων και των πληροφοριών που περιέχει, δικαιολογείται απόρρητο για οποιονδήποτε από τους ακόλουθους λόγους:

- α) την προστασία προσωπικών δεδομένων σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 45/2001·
- β) την προστασία απόρρητων, για εμπορικούς λόγους, πληροφοριών, ιδιαίτερα λαμβάνοντας υπόψη το καθεστώς της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου, εκτός εάν υφίσταται υπερισχύον δημόσιο συμφέρον για τη γνωστοποίηση·
- γ) την προστασία απόρρητης επικοινωνίας μεταξύ κρατών μελών σε σχέση με την προετοιμασία της έκθεσης αξιολόγησης·
- δ) τη διασφάλιση της αποτελεσματικής εποπτείας της διεξαγωγής κλινικών δοκιμών από τα κράτη μέλη.

5. Με την επιφύλαξη της παραγράφου 4, εκτός εάν υφίσταται υπερισχύον δημόσιο συμφέρον για τη γνωστοποίηση, τα δεδομένα που περιέχονται στον φάκελο αίτησης δεν είναι προσβάσιμα από το κοινό πριν από τη λήψη της απόφασης για την κλινική δοκιμή.

6. Η βάση δεδομένων της ΕΕ περιέχει προσωπικά δεδομένα μόνο στον βαθμό που αυτό είναι αναγκαίο για τους σκοπούς της παραγράφου 2.

7. Δεν είναι δυνατή η πρόσβαση του κοινού σε προσωπικά δεδομένα των συμμετεχόντων.

8. Η διεπαφή χρήστη στη βάση δεδομένων της ΕΕ διατίθεται σε όλες τις επίσημες γλώσσες της Ένωσης.

9. Ο χορηγός επικαιροποιεί συνεχώς στη βάση δεδομένων της ΕΕ τις πληροφορίες οι οποίες αφορούν τυχόν αλλαγές στις κλινικές δοκιμές και δεν αποτελούν ουσιαστικές τροποποιήσεις, αλλά είναι σημαντικές για την εποπτεία της κλινικής δοκιμής από τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη.

10. Ο οργανισμός, η Επιτροπή και τα κράτη μέλη διασφαλίζουν ότι τα υποκείμενα των δεδομένων μπορούν να ασκούν αποτελεσματικά τα δικαιώματά τους όσον αφορά την ενημέρωση, την πρόσβαση, τη διόρθωση και την υποβολή ενστάσεων σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 45/2001 και την εθνική νομοθεσία για την προστασία των δεδομένων με την οποία εφαρμόζεται η οδηγία 95/46/ΕΚ, αντιστοίχως. Διασφαλίζουν ότι τα υποκείμενα των δεδομένων μπορούν να ασκούν αποτελεσματικά το δικαίωμα της πρόσβασης σε δεδομένα που τα αφορούν

▼B

και το δικαίωμα διόρθωσης ή διαγραφής ανακριβών ή ελλιπών δεδομένων. Στο πλαίσιο των αντίστοιχων αρμοδιοτήτων τους, ο οργανισμός, η Επιτροπή και τα κράτη μέλη διασφαλίζουν τη διαγραφή ανακριβών δεδομένων ή δεδομένων που υποβλήθηκαν παράνομα σε επεξεργασία, σύμφωνα με το εφαρμοστέο δίκαιο. Οι διορθώσεις και οι διαγραφές πραγματοποιούνται το συντομότερο δυνατόν και, πάντως, εντός 60 ημερών από την υποβολή αιτήματος από τα υποκείμενα των δεδομένων.

*Άρθρο 82***Λειτουργικότητα της πύλης της ΕΕ και της βάσης δεδομένων της ΕΕ**

1. Ο οργανισμός, σε συνεργασία με τα κράτη μέλη και την Επιτροπή, συντάσσει τις λειτουργικές προδιαγραφές για την πύλη της ΕΕ και τη βάση δεδομένων της ΕΕ, καθώς και το χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή τους.
2. Το διοικητικό συμβούλιο του οργανισμού, βάσει έκθεσης ανεξάρτητου λογιστικού ελέγχου, ενημερώνει την Επιτροπή σχετικά με το πότε εξακριβώθηκε ότι η πύλη της ΕΕ και η βάση δεδομένων της ΕΕ απέκτησαν πλήρη λειτουργικότητα και εάν τα συστήματα πληρούν τις λειτουργικές προδιαγραφές που συντάχθηκαν σύμφωνα με την παράγραφο 1.
3. Η Επιτροπή, όταν διαπιστώσει με ικανοποίηση ότι εκπληρώθηκαν οι προϋποθέσεις που αναφέρονται στην παράγραφο 2, δημοσιεύει ανακοίνωση για τον σκοπό αυτό στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης*.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ XV

ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΚΡΑΤΩΝ ΜΕΛΩΝ*Άρθρο 83***Εθνικά σημεία επαφής**

1. Κάθε κράτος μέλος ορίζει εθνικό σημείο επαφής για τη διευκόλυνση των διαδικασιών που προβλέπονται στα κεφάλαια II και III.
2. Κάθε κράτος μέλος κοινοποιεί το όνομα του σημείου επαφής που αναφέρεται στην παράγραφο 1 στην Επιτροπή. Η Επιτροπή δημοσιεύει κατάλογο των εθνικών σημείων επαφής.

*Άρθρο 84***Υποστήριξη από τον οργανισμό και την Επιτροπή**

Ο οργανισμός υποστηρίζει τη συνεργασία των κρατών μελών στο πλαίσιο των διαδικασιών έγκρισης που ορίζονται στα κεφάλαια II και III του παρόντος κανονισμού με τη διατήρηση και επικαιροποίηση της πύλης της ΕΕ και της βάσης δεδομένων της ΕΕ σύμφωνα με την κτηθείσα πείρα κατά την εφαρμογή του παρόντος κανονισμού.

Η Επιτροπή υποστηρίζει τη συνεργασία των κρατών μελών που προβλέπεται στο άρθρο 44 παράγραφος 2.

*Άρθρο 85***Συντονιστική και συμβουλευτική ομάδα για τις κλινικές δοκιμές**

1. Με το παρόν άρθρο συγκροτείται συντονιστική και συμβουλευτική ομάδα για τις κλινικές δοκιμές (CTAG), αποτελούμενη από τα εθνικά σημεία επαφής που αναφέρονται στο άρθρο 83.

▼B

2. Η CTAG έχει ως αποστολή:
 - α) να υποστηρίζει την ανταλλαγή πληροφοριών μεταξύ των κρατών μελών και της Επιτροπής σχετικά με την πείρα που έχει αποκτηθεί όσον αφορά την εφαρμογή του παρόντος κανονισμού·
 - β) να επικουρεί την Επιτροπή στην παροχή της υποστήριξης που αναφέρεται στο άρθρο 84 δεύτερο εδάφιο·
 - γ) να καταρτίζει συστάσεις για κριτήρια όσον αφορά την επιλογή του αναφέροντος κράτους μέλους.
3. Την προεδρία της CTAG ασκεί εκπρόσωπος της Επιτροπής.
4. Η CTAG συνεδριάζει σε τακτά χρονικά διαστήματα και όποτε το απαιτούν οι περιστάσεις, κατόπιν αιτήματος της Επιτροπής ή κράτους μέλους. Στην ημερήσια διάταξη της συνεδρίασης εγγράφεται οιοδήποτε θέμα κατόπιν αιτήματος της Επιτροπής ή κράτους μέλους.
5. Η Επιτροπή παρέχει γραμματειακή υποστήριξη.
6. Η CTAG συντάσσει τον εσωτερικό της κανονισμό ο οποίος και δημοσιοποιείται.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ XVI

ΤΕΛΗ

*Άρθρο 86***Γενική αρχή**

Ο παρών κανονισμός δεν θίγει τη δυνατότητα των κρατών μελών να επιβάλουν τέλος για τις δραστηριότητες που καθορίζονται στον παρόντα κανονισμό, με την προϋπόθεση ότι το ύψος του τέλους καθορίζεται με τρόπο διαφανή και με βάση της αρχές της ανάκτησης του κόστους. Τα κράτη μέλη μπορούν να θεσπίσουν μειωμένα τέλη για μη εμπορικές κλινικές δοκιμές.

*Άρθρο 87***Μία πληρωμή ανά δραστηριότητα για κάθε κράτος μέλος**

Τα κράτη μέλη δεν απαιτούν, για την αξιολόγηση που αναφέρεται στα κεφάλαια II και III, πολλαπλές πληρωμές σε διαφορετικούς φορείς που συμμετέχουν στην εν λόγω αξιολόγηση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ XVII

ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ ΚΑΙ ΚΑΤ' ΕΞΟΥΣΙΟΔΟΤΗΣΗ ΠΡΑΞΕΙΣ*Άρθρο 88***Διαδικασία επιτροπής**

1. Η Επιτροπή επικουρείται από τη μόνιμη επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση που συστάθηκε με την οδηγία 2001/83/EK. Πρόκειται για επιτροπή κατά την έννοια του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 182/2011.
2. Όποτε γίνεται αναφορά στην παρούσα παράγραφο, εφαρμόζεται το άρθρο 5 του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 182/2011.

Εάν η επιτροπή δεν διατυπώσει γνώμη, η Επιτροπή δεν εκδίδει το σχέδιο εκτελεστικής πράξης και εφαρμόζεται το άρθρο 5 παράγραφος 4 τρίτο εδάφιο του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 182/2011.



Άρθρο 89

Άσκηση της εξουσιοδότησης

1. Η εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις ανατίθεται στην Επιτροπή υπό τους όρους του παρόντος άρθρου.
2. Η προβλεπόμενη στα άρθρα 27, 39, 45, στο άρθρο 63 παράγραφος 1 και στο άρθρο 70 εξουσία έκδοσης κατ' εξουσιοδότηση πράξεων ανατίθεται στην Επιτροπή για περίοδο πέντε ετών από την ημερομηνία που εμφανίζεται στο άρθρο 99 δεύτερο εδάφιο. Η Επιτροπή υποβάλλει έκθεση σχετικά με τις εξουσίες που της έχουν ανατεθεί το αργότερο έξι μήνες πριν από τη λήξη της πενταετούς περιόδου. Η εξουσιοδότηση ανανεώνεται αυτομάτως για περιόδους ίδιας διάρκειας, εκτός αν το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο ή το Συμβούλιο την ανακαλέσει σύμφωνα με την παράγραφο 3.
3. Η εξουσιοδότηση που προβλέπεται στα άρθρα 27, 39, 45, στο άρθρο 63 παράγραφος 1 και στο άρθρο 70 μπορεί να ανακληθεί ανά πάσα στιγμή από το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο ή το Συμβούλιο. Η απόφαση ανάκλησης περατώνει την εξουσιοδότηση που προσδιορίζεται στην εν λόγω απόφαση. Αρχίζει να ισχύει την επομένη της δημοσίευσης της απόφασης στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης* ή σε μεταγενέστερη ημερομηνία που ορίζεται σε αυτήν. Δεν θίγει το κύρος των ήδη ισχυόντων κατ' εξουσιοδότηση πράξεων.
4. Μόλις εκδώσει μία κατ' εξουσιοδότηση πράξη, η Επιτροπή, την κοινοποιεί ταυτοχρόνως στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και στο Συμβούλιο.
5. Η κατ' εξουσιοδότηση πράξη που εκδίδεται δυνάμει των άρθρων 27, 39, 45, του άρθρου 63 παράγραφος 1 και του άρθρου 70 τίθεται σε ισχύ μόνον εφόσον δεν έχει διατυπωθεί αντίρρηση από το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο ή το Συμβούλιο εντός δύο μηνών από την ημέρα που η πράξη κοινοποιείται στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και στο Συμβούλιο ή αν, πριν λήξει αυτή η περίοδος, το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και το Συμβούλιο ενημερώσουν αμφότερα την Επιτροπή ότι δεν θα προβάλουν αντιρρήσεις. Η περίοδος αυτή παρατείνεται κατά δύο μήνες κατόπιν πρωτοβουλίας του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου ή του Συμβουλίου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ XVIII

ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

Άρθρο 90

Ειδικές απαιτήσεις για ιδιαίτερες ομάδες φαρμάκων

Ο παρών κανονισμός δεν θίγει την εφαρμογή του εθνικού δικαίου που απαγορεύει ή περιορίζει τη χρήση οποιουδήποτε συγκεκριμένου είδους ανθρώπινων ή ζωικών κυττάρων ή την πώληση, προμήθεια ή χρήση φαρμάκων που περιέχουν, αποτελούνται ή προέρχονται από αυτά τα κύτταρα ή φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη διακοπή της κύησης ή φαρμάκων που περιέχουν ναρκωτικές ουσίες κατά την έννοια των εν ισχύ σχετικών διεθνών συμβάσεων, όπως η ενιαία σύμβαση των Ηνωμένων Εθνών του 1961 για τα ναρκωτικά φάρμακα. Τα κράτη μέλη γνωστοποιούν τη σχετική εθνική νομοθεσία στην Επιτροπή.

Δεν επιτρέπεται η διεξαγωγή κλινικών δοκιμών γονιδιακής θεραπείας που οδηγούν σε τροποποίηση της γενετικής ταυτότητας του συμμετέχοντος.



Άρθρο 91

Σχέση με την υπόλοιπη νομοθεσία της Ένωσης

Ο παρών κανονισμός δεν θίγει την οδηγία 97/43/Ευρατόμ του Συμβουλίου ⁽¹⁾, την οδηγία 96/29/Ευρατόμ του Συμβουλίου ⁽²⁾, την οδηγία 2001/18/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ⁽³⁾, την οδηγία 2004/23/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ⁽⁴⁾, την οδηγία 2002/98/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ⁽⁵⁾, την οδηγία 2010/53/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ⁽⁶⁾ και την οδηγία 2009/41/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ⁽⁷⁾.

Άρθρο 92

Υπό έρευνα φάρμακα, άλλα προϊόντα και διαδικασίες που παρέχονται δωρεάν στον συμμετέχοντα

Με την επιφύλαξη της αρμοδιότητας των κρατών μελών για τον καθορισμό της πολιτικής τους στον τομέα της υγείας και για την οργάνωση και την παροχή των υπηρεσιών υγείας και ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης, ο συμμετέχων δεν επωμίζεται το κόστος των υπό έρευνα φαρμάκων, των επικουρικών φαρμάκων, των ιατροτεχνολογικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται για τη χορήγησή τους και των διαδικασιών που απαιτούνται ειδικά από το πρωτόκολλο, εκτός εάν το δίκαιο του ενδιαφερόμενου κράτους ορίζει άλλως.

Άρθρο 93

Προστασία δεδομένων

1. Τα κράτη μέλη εφαρμόζουν την οδηγία 95/46/ΕΚ όσον αφορά την επεξεργασία των προσωπικών δεδομένων που διενεργούν τα κράτη μέλη βάσει του παρόντος κανονισμού.
2. Ο κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 45/2001 εφαρμόζεται στην επεξεργασία των προσωπικών δεδομένων που διενεργούν η Επιτροπή και ο οργανισμός βάσει του παρόντος κανονισμού.

⁽¹⁾ Οδηγία 97/43/Ευρατόμ του Συμβουλίου, της 30ής Ιουνίου 1997, περί της προστασίας της υγείας από τους κινδύνους κατά την έκθεση στην ιοντίζουσα ακτινοβολία για ιατρικούς λόγους, και κατάργησης της οδηγίας 84/466/Ευρατόμ (ΕΕ L 180 της 9.7.1997, σ. 22).

⁽²⁾ Οδηγία 96/29/Ευρατόμ του Συμβουλίου, της 13ης Μαΐου 1996, για τον καθορισμό των βασικών κανόνων ασφάλειας για την προστασία της υγείας των εργαζομένων και του πληθυσμού από τους κινδύνους που προκύπτουν από ιοντίζουσες ακτινοβολίες (ΕΕ L 159 της 29.6.1996, σ. 1).

⁽³⁾ Οδηγία 2001/18/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 12ης Μαρτίου 2001, για τη σκόπιμη ελευθέρωση γενετικώς τροποποιημένων οργανισμών στο περιβάλλον και την κατάργηση της οδηγίας 90/220/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 106 της 17.4.2001, σ. 1).

⁽⁴⁾ Οδηγία 2004/23/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 31ης Μαρτίου 2004, για τη θέσπιση προτύπων ποιότητας και ασφάλειας για τη δωρεά, την προμήθεια, τον έλεγχο, την επεξεργασία, τη συντήρηση, την αποθήκευση και τη διανομή ανθρώπινων ιστών και κυττάρων (ΕΕ L 102 της 7.4.2004, σ. 48).

⁽⁵⁾ Οδηγία 2002/98/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 27ης Ιανουαρίου 2003, για τη θέσπιση προτύπων ποιότητας και ασφάλειας για τη συλλογή, τον έλεγχο, την επεξεργασία, την αποθήκευση και τη διανομή ανθρώπινου αίματος και συστατικών του αίματος και για την τροποποίηση της οδηγίας 2001/83/ΕΚ (ΕΕ L 33 της 8.2.2003, σ. 30).

⁽⁶⁾ Οδηγία 2010/53/ΕΕ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 7ης Ιουλίου 2010, σχετικά με τα πρότυπα ποιότητας και ασφάλειας των ανθρώπινων οργάνων που προορίζονται για μεταμόσχευση (ΕΕ L 207 της 6.8.2010, σ. 14).

⁽⁷⁾ Οδηγία 2009/41/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Μαΐου 2009, για την περιορισμένη χρήση γενετικώς τροποποιημένων μικροοργανισμών (ΕΕ L 125 της 21.5.2009, σ. 75).



Άρθρο 94

Κυρώσεις

1. Τα κράτη μέλη θεσπίζουν κανόνες σχετικά με τις κυρώσεις που επιβάλλονται για τις παραβιάσεις του παρόντος κανονισμού και λαμβάνουν όλα τα αναγκαία μέτρα για να διασφαλίζουν την επιβολή τους. Οι προβλεπόμενες κυρώσεις είναι αποτελεσματικές, ανάλογες με τον επιδιωκόμενο σκοπό και αποτρεπτικές.
2. Οι κανόνες που αναφέρονται στην παράγραφο 1 επιλαμβάνονται, μεταξύ άλλων, των εξής:
 - α) της μη συμμόρφωσης προς τις διατάξεις που ορίζονται στον παρόντα κανονισμό για την υποβολή πληροφοριών που πρόκειται να τίθενται στη διάθεση του κοινού στη βάση δεδομένων της ΕΕ·
 - β) της μη συμμόρφωσης προς τις διατάξεις που ορίζονται στον παρόντα κανονισμό για την ασφάλεια των συμμετεχόντων.

Άρθρο 95

Αστική και ποινική ευθύνη

Ο παρών κανονισμός δεν θίγει το εθνικό και ενωσιακό δίκαιο σχετικά με την αστική και ποινική ευθύνη του χορηγού ή του ερευνητή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ XIX

ΤΕΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

Άρθρο 96

Κατάργηση

1. Η οδηγία 2001/20/ΕΚ καταργείται από την ημερομηνία που εμφανίζεται στο άρθρο 99 δεύτερο εδάφιο.
2. Οι αναφορές στην οδηγία 2001/20/ΕΚ θεωρούνται ως αναφορές στον παρόντα κανονισμό σύμφωνα με τον πίνακα αντιστοιχιών που εμφανίζεται στο παράρτημα VII.

Άρθρο 97

Επανεξέταση

Μετά την πάροδο πέντε ετών από την ημερομηνία που εμφανίζεται στο άρθρο 99 δεύτερο εδάφιο, και στη συνέχεια ανά πενταετία η Επιτροπή υποβάλλει έκθεση στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και στο Συμβούλιο σχετικά με την εφαρμογή του παρόντος κανονισμού. Η εν λόγω έκθεση περιλαμβάνει αξιολόγηση του αντικτύπου που έχει ο κανονισμός στην επιστημονική και τεχνολογική πρόοδο, αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με τους διάφορους τύπους κλινικών δοκιμών που εγκρίθηκαν σύμφωνα με τον παρόντα κανονισμό και τα απαιτούμενα μέτρα για να διατηρηθεί η ανταγωνιστικότητα της ευρωπαϊκής κλινικής έρευνας. Η Επιτροπή υποβάλλει, εφόσον το κρίνει σκόπιμο, νομοθετική πρόταση βασισμένη στην εν λόγω έκθεση για να επικαιροποιήσει τις διατάξεις του παρόντος κανονισμού.

Άρθρο 98

Μεταβατική διάταξη

1. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 96 παράγραφος 1 του παρόντος κανονισμού, εάν έχει υποβληθεί αίτηση για την έγκριση κλινικής

▼B

δοκιμής πριν από την ημερομηνία που εμφανίζεται στο άρθρο 96 παράγραφος 2 του παρόντος κανονισμού σύμφωνα με την οδηγία 2001/20/EK, η κλινική δοκιμή εξακολουθεί να διέπεται από την εν λόγω οδηγία έως τρία έτη από την αυτή την ημερομηνία.

2. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 96 παράγραφος 1 του παρόντος κανονισμού, εάν έχει υποβληθεί αίτηση για την έγκριση κλινικής δοκιμής μεταξύ έξι μηνών από την ημερομηνία δημοσίευσης της ανακοίνωσης που αναφέρεται στο άρθρο 82 παράγραφος 3 του παρόντος κανονισμού και 18 μηνών από τη δημοσίευση της εν λόγω ανακοίνωσης, ή εάν η δημοσίευση της εν λόγω ανακοίνωσης εμφανίζεται νωρίτερα από τις 28 Νοεμβρίου 2015, εάν έχει υποβληθεί αίτηση μεταξύ 28 Μαΐου 2016 και 28 Μαΐου 2017, η εν λόγω κλινική δοκιμή μπορεί να ξεκινήσει σύμφωνα με τα άρθρα 6, 7 και 9 της οδηγίας 2001/20/EK. Η κλινική δοκιμή εξακολουθεί να διέπεται από την εν λόγω οδηγία έως 42 μήνες από την ημερομηνία δημοσίευσης της ανακοίνωσης που αναφέρεται στο άρθρο 82 παράγραφος 3 του παρόντος κανονισμού, ή εάν η δημοσίευση γίνει νωρίτερα από τις 28 Νοεμβρίου 2015, έως τις 28 Μαΐου 2019.

*Άρθρο 99***Έναρξη ισχύος**

Ο παρών κανονισμός αρχίζει να ισχύει την εικοστή ημέρα από τη δημοσίευσή του στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης*.

Εφαρμόζεται 6 μήνες από τη δημοσίευση της ανακοίνωσης που αναφέρεται στο άρθρο 82 παράγραφος 3 και εν πάση περιπτώσει όχι νωρίτερα από 28 Μαΐου 2016.

Ο παρών κανονισμός είναι δεσμευτικός ως προς όλα τα μέρη του και ισχύει άμεσα σε κάθε κράτος μέλος.



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΦΑΚΕΛΟΣ ΑΙΤΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΡΧΙΚΗ ΑΙΤΗΣΗ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

1. Ο χορηγός, όπου ενδείκνυται, παραπέμπεται σε οιοσδήποτε προηγούμενες αιτήσεις. Αν οι εν λόγω αιτήσεις έχουν υποβληθεί από άλλον χορηγό, υποβάλλεται η γραπτή συμφωνία από τον εν λόγω χορηγό.
2. Εάν η κλινική δοκιμή έχει περισσότερους από έναν χορηγούς, λεπτομερή στοιχεία των ευθυνών του κάθε χορηγού υποβάλλονται στον φάκελο αίτησης.
3. Η αίτηση υπογράφεται από τον χορηγό ή από εκπρόσωπο του χορηγού. Με την εν λόγω υπογραφή ο χορηγός βεβαιώνει ότι είναι πεπεισμένος για τα εξής:
 - α) οι πληροφορίες που παρέχονται είναι πλήρεις·
 - β) τα έγγραφα που επισυνάπτονται περιλαμβάνουν ακριβή αναφορά των διαθέσιμων πληροφοριών·
 - γ) η κλινική δοκιμή πρόκειται να διεξαχθεί σύμφωνα με το πρωτόκολλο, και
 - δ) η κλινική δοκιμή πρόκειται να διεξαχθεί σύμφωνα με τον παρόντα κανονισμό.
4. Ο φάκελος αίτησης για μία αίτηση που περιορίζεται στο μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης κατά το άρθρο 11 περιορίζεται στα τμήματα B έως I και IZ του παρόντος παραρτήματος.
5. Με την επιφύλαξη του άρθρου 26, ο φάκελος αίτησης για μια αίτηση που περιορίζεται στο μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης του άρθρου 11 και ο φάκελος αίτησης για μια αίτηση του άρθρου 14 περιορίζεται στα τμήματα IA έως IH του παρόντος παραρτήματος.

B. ΣΥΝΟΔΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΣΤΟΛΗ

6. Η συνοδευτική επιστολή προσδιορίζει τον αριθμό δοκιμής της ΕΕ και τον παγκόσμιο αριθμό δοκιμής και εφιστά την προσοχή σε οιαδήποτε ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της κλινικής δοκιμής.
7. Ωστόσο, στη συνοδευτική επιστολή δεν είναι απαραίτητη η επανάληψη πληροφοριών οι οποίες περιλαμβάνονται ήδη στο έντυπο αίτησης της ΕΕ, με τις ακόλουθες εξαιρέσεις:
 - α) συγκεκριμένα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της κλινικής δοκιμής, όπως συμμετέχοντες που δεν είναι σε θέση να υποβάλουν συγκατάθεση μετά από ενημέρωση, ανήλικοι και έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες·
 - β) αν η κλινική δοκιμή αφορά πρώτη χορήγηση μιας νέας δραστικής ουσίας σε ανθρώπους·
 - γ) αν έχουν δοθεί επιστημονικές συμβουλές σχετικά με την κλινική δοκιμή ή το υπό έρευνα φάρμακο από τον οργανισμό, από κράτος μέλος ή τρίτη χώρα· και
 - δ) αν η δοκιμή αποτελεί τμήμα ή πρόκειται να αποτελέσει τμήμα προγράμματος παιδιατρικής έρευνας (ΠΠΕ), όπως αναφέρεται στον τίτλο II κεφάλαιο 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1901/2006 (αν ο οργανισμός έχει ήδη εκδώσει απόφαση για τα ΠΠΕ, η συνοδευτική επιστολή περιλαμβάνει τον ηλεκτρονικό σύνδεσμο που παραπέμπει στην απόφαση του οργανισμού, στον δικτυακό του τόπο)·
 - ε) αν τα υπό έρευνα φάρμακα ή τα επικουρικά φάρμακα είναι ναρκωτικές, ψυχοτρόπες ουσίες ή ραδιοφάρμακα·

▼ B

- στ) εάν τα υπό έρευνα φάρμακα αποτελούνται ή περιέχουν γενετικά τροποποιημένο οργανισμό ή οργανισμούς·
- ζ) αν ο χορηγός έχει αποκτήσει το χαρακτηρισμό ως ορφανού για το υπό έρευνα φάρμακο για ορφανή νόσο.
- η) αναλυτικό κατάλογο, περιλαμβανομένου του ρυθμιστικού καθεστώτος όλων των υπό έρευνα φαρμάκων και κατάλογο όλων των επικουρικών φαρμάκων· και
- θ) κατάλογο ιατροτεχνολογικών προϊόντων που πρόκειται να διερευνηθούν στην κλινική δοκιμή που δεν αποτελούν μέρος του υπό έρευνα φαρμάκου ή φαρμάκων, μαζί με δήλωση ως προς το εάν τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα φέρουν σήμανση CE για την προβλεπόμενη χρήση.

8. Στη συνοδευτική επιστολή αναφέρεται αν οι πληροφορίες που καταγράφονται στην παράγραφο 6 περιλαμβάνονται στον φάκελο της αίτησης.
9. Στη συνοδευτική επιστολή αναφέρεται αν η κλινική δοκιμή θεωρείται από τον χορηγό κλινική δοκιμή χαμηλής παρέμβασης και περιέχει λεπτομερή σχετική αιτιολόγηση.
10. Στη συνοδευτική επιστολή αναφέρεται αν η μεθοδολογία της κλινικής δοκιμής απαιτεί οι συμμετέχοντες να κατανέμονται σε ομάδες για να λάβουν διαφορετικά υπό έρευνα φάρμακα παρά να χρησιμοποιούνται μεμονωμένα άτομα σε μία κλινική δοκιμή και αν κατά συνέπεια η συγκατάθεση μετά από ενημέρωση θα λαμβάνεται με απλοποιημένο τρόπο.
11. Η συνοδευτική επιστολή αναφέρει σε ποιο σημείο του φακέλου της αίτησης βρίσκονται οι απαραίτητες πληροφορίες για να εκτιμηθεί αν μια ανεπιθύμητη ενέργεια αποτελεί εικαζόμενη απροσδόκητη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, δηλαδή οι πληροφορίες ασφάλειας αναφοράς.
12. Σε περίπτωση εκ νέου υποβολής, η συνοδευτική επιστολή προσδιορίζει τον αριθμό δοκιμής της ΕΕ για την προηγούμενη αίτηση κλινικής δοκιμής, επισημαίνει τις αλλαγές σε σύγκριση με την προηγούμενη υποβολή και, κατά περίπτωση, προσδιορίζει πόσα άλματα στην πρώτη υποβολή ζητήματα εξετάστηκαν.

Γ. ΕΝΤΥΠΟ ΑΙΤΗΣΗΣ ΕΕ

13. Το έντυπο αίτησης ΕΕ, κατάλληλα συμπληρωμένο.

Δ. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

14. Το πρωτόκολλο περιγράφει το αντικείμενο, τον σχεδιασμό, τη μεθοδολογία, τις στατιστικές θεωρήσεις, τον σκοπό και την οργάνωση της κλινικής δοκιμής.
15. Το πρωτόκολλο προσδιορίζεται από:
 - α) τον τίτλο της κλινικής δοκιμής·
 - β) τον αριθμό δοκιμής ΕΕ·
 - γ) τον κωδικό αριθμό πρωτοκόλλου του χορηγού, που είναι συγκεκριμένος για όλες τις εκδόσεις του πρωτοκόλλου (αν υπάρχουν)·
 - δ) την ημερομηνία και τον αριθμό έκδοσης που θα επικαιροποιείται όταν τροποποιείται το πρωτόκολλο·
 - ε) έναν σύντομο τίτλο ή όνομα που έχει δοθεί στο πρωτόκολλο· και
- στ) το όνομα και τη διεύθυνση του χορηγού, καθώς και το όνομα και τα καθήκοντα του εκπροσώπου ή των εκπροσώπων του χορηγού που έχει εξουσιοδοτηθεί να υπογράψει το πρωτόκολλο ή οιαδήποτε ουσιαστική τροποποίηση του πρωτοκόλλου.

▼ B

16. Το πρωτόκολλο γράφεται, ει δυνατόν, σε εύκολα προσπελάσιμη και αναζητήσιμη μορφή, αντί σε μορφή σαρωμένων εικόνων.
17. Το πρωτόκολλο περιλαμβάνει τουλάχιστον:
- α) δήλωση ότι η κλινική δοκιμή πρόκειται να διεξαχθεί σύμφωνα με το πρωτόκολλο, με τον παρόντα κανονισμό και με τις αρχές της ορθής κλινικής πρακτικής·
 - β) αναλυτικό κατάλογο όλων των υπό έρευνα φαρμάκων και όλων των επικουρικών φαρμάκων·
 - γ) περίληψη των ευρημάτων από μη κλινικές μελέτες που έχουν δυνητικά κλινική σημασία και από άλλες κλινικές δοκιμές που έχουν σχέση με την κλινική δοκιμή·
 - δ) περίληψη γνωστών και δυνητικών κινδύνων και οφελών, που μεταξύ άλλων περιλαμβάνει αξιολόγηση των αναμενόμενων οφελών και κινδύνων για να επιτραπεί η αξιολόγηση σύμφωνα με το άρθρο 6: για συμμετέχοντες σε κλινική δοκιμή σε κατάσταση επείγουσας ανάγκης, τεκμηριώνονται οι επιστημονικοί λόγοι για να αναμένει κανείς ότι η συμμετοχή τους στην κλινική δοκιμή θα έχει τη δυνατότητα να παραγάγει άμεσο κλινικά σημαντικό όφελος·
 - ε) σε περίπτωση όπου στο σχεδιασμό της κλινικής δοκιμής συμμετείχαν ασθενείς, περιγραφή του τρόπου συμμετοχής τους·
 - στ) περιγραφή και αιτιολόγηση για τη δοσολογία, το δοσολογικό σχήμα, την οδό και τον τρόπο χορήγησης, και τη διάρκεια της θεραπείας για όλα τα υπό έρευνα φάρμακα και επικουρικά φάρμακα·
 - ζ) δήλωση σχετικά με το εάν τα υπό έρευνα φάρμακα και τα επικουρικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην κλινική δοκιμή είναι εγκεκριμένα· σε περίπτωση που είναι εγκεκριμένα, εάν πρόκειται να χρησιμοποιηθούν στην κλινική δοκιμή σύμφωνα με τους όρους των αδειών κυκλοφορίας τους, και, εάν δεν είναι εγκεκριμένα, αιτιολόγηση για τη χρήση μη εγκεκριμένων επικουρικών φαρμάκων στην κλινική δοκιμή·
 - η) περιγραφή των ομάδων και των υποομάδων των συμμετεχόντων στην κλινική δοκιμή περιλαμβανομένων, αν υπάρχουν, των ομάδων συμμετεχόντων με ειδικές ανάγκες, για παράδειγμα, ηλικία, φύλο, συμμετοχή υγιών εθελοντών, συμμετέχοντες με σπάνιες ή εξαιρετικά σπάνιες ασθένειες·
 - θ) παραπομπές σε βιβλιογραφία και δεδομένα που έχουν σχέση με την κλινική δοκιμή και παρέχουν βασικά στοιχεία για την κλινική δοκιμή·
 - ι) επιχειρηματολογία για την καταλληλότητα της κλινικής δοκιμής για να επιτραπεί η αξιολόγηση σύμφωνα με το άρθρο 6·
 - ια) περιγραφή του τύπου της κλινικής δοκιμής που θα διεξαχθεί και επιχειρηματολογία για τον σχεδιασμό της (μεταξύ άλλων σχηματικό διάγραμμα του σχεδιασμού της δοκιμής, διαδικασίες και στάδια, εάν υπάρχουν)·
 - ιβ) προσδιορισμός των κύριων τελικών σημείων και των δευτερευόντων τελικών σημείων, εάν υπάρχουν, που θα μετρηθούν κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής·
 - ιγ) περιγραφή των λαμβανόμενων μέτρων για ελαχιστοποίηση της μεροληψίας, όπου θα περιλαμβάνονται, κατά περίπτωση, τυχαιοποίηση και τυφλοποίηση·
 - ιδ) περιγραφή της αναμενόμενης διάρκειας της συμμετοχής του συμμετέχοντος και περιγραφή της αλληλουχίας και της διάρκειας όλων των περιόδων της κλινικής δοκιμής, περιλαμβανομένου του διαστήματος παρακολούθησης, εάν προβλέπεται·

▼B

- ιε) σαφή και χωρίς αμφισημίες ορισμό για τη λήξη της εν λόγω κλινικής δοκιμής και εάν αυτή δεν είναι η ημερομηνία της τελευταίας επίσκεψης του τελευταίου συμμετέχοντος, πληροφορίες για την εκτιμώμενη ημερομηνία λήξης της δοκιμής και σχετική αιτιολόγηση·
- ιστ) περιγραφή των κριτηρίων για τη διακοπή μερών της κλινικής δοκιμής ή ολόκληρης της κλινικής δοκιμής·
- ιζ) ρυθμίσεις για τη διατήρηση των κωδικών τυχαιοποίησης της θεραπείας κατά την κλινική δοκιμή και διαδικασίες αποκάλυψης κωδικών, εάν υπάρχουν·
- ιη) περιγραφή των διαδικασιών για τον προσδιορισμό των δεδομένων που πρόκειται να καταχωρηθούν άμεσα στα έντυπα αναφοράς περιστατικού που θεωρούνται πηγαία δεδομένα·
- ιθ) περιγραφή των ρυθμίσεων για συμμόρφωση με τους εφαρμοστέους κανόνες για τη συλλογή, την αποθήκευση και τη μελλοντική χρήση βιολογικών δειγμάτων από τους συμμετέχοντες στην κλινική δοκιμή, κατά περίπτωση, εκτός εάν περιέχονται σε χωριστό έγγραφο·
- ικ) περιγραφή των ρυθμίσεων για την ιχνηλάτηση, αποθήκευση, καταστροφή και επιστροφή του υπό έρευνα φαρμάκου και του μη εγκεκριμένου επικουρικού φαρμάκου σύμφωνα με το άρθρο 51·
- κα) περιγραφή των στατιστικών μεθόδων που θα χρησιμοποιηθούν, όπου απαιτείται, μεταξύ άλλων:
- ημερομηνία οιασδήποτε άλλης προβλεπόμενης ενδιάμεσης ανάλυσης και αριθμός συμμετεχόντων που προβλέπεται να εγγραφούν,
 - λόγοι για την επιλογή του μεγέθους του δείγματος,
 - υπολογισμοί της ισχύος της κλινικής δοκιμής και της κλινικής σημαντικότητας,
 - επίπεδο σημαντικότητας που θα χρησιμοποιηθεί,
 - κριτήρια για τον τερματισμό της κλινικής δοκιμής,
 - διαδικασίες αιτιολόγησης όσον αφορά δεδομένα που λείπουν, αχρησιμοποίητα και πλαστά δεδομένα και για αναφορά οιασδήποτε παρέκκλισης από το αρχικό στατιστικό σχέδιο, και
 - την επιλογή συμμετεχόντων που θα συμπεριληφθούν στις αναλύσεις·
- κβ) περιγραφή των κριτηρίων εισαγωγής και αποκλεισμού των συμμετεχόντων, συμπεριλαμβανομένων των κριτηρίων για απόσυρση μεμονωμένων συμμετεχόντων από τη θεραπεία ή από την κλινική δοκιμή·
- κγ) περιγραφή διαδικασιών σχετικά με την απόσυρση συμμετεχόντων από τη θεραπεία ή από την κλινική δοκιμή περιλαμβανομένων των διαδικασιών για τη συλλογή δεδομένων όσον αφορά αποσυρθέντες συμμετέχοντες, διαδικασιών για την αντικατάσταση συμμετεχόντων και την παρακολούθηση συμμετεχόντων που έχουν αποσυρθεί από τη θεραπεία ή την κλινική δοκιμή·
- κδ) αιτιολόγηση για τη συμμετοχή συμμετεχόντων που είναι ανίκανοι να δώσουν συγκατάθεση μετά από ενημέρωση ή άλλων ειδικών κατηγοριών πληθυσμού, όπως οι ανήλικοι·

▼ B

- κε) αιτιολόγηση της κατανομής φύλου και ηλικίας των συμμετεχόντων και, αν στις κλινικές δοκιμές αποκλείεται ή υποεκπροσωπείται συγκεκριμένη ομάδα φύλου ή ηλικίας, επεξήγηση των λόγων και αιτιολόγηση αυτών των κριτηρίων αποκλεισμού·
- κστ) λεπτομερή περιγραφή της διαδικασίας επιλογής και συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση, κυρίως όταν οι συμμετέχοντες είναι ανίκανοι να παράσχουν συγκατάθεση μετά από ενημέρωση·
- κζ) περιγραφή των θεραπειών, περιλαμβανομένων των φαρμάκων που επιτρέπονται ή δεν επιτρέπονται, πριν ή κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής·
- κη) περιγραφή των διαδικασιών απολογιστικής καταμέτρησης για την προμήθεια και χορήγηση φαρμάκων σε συμμετέχοντες περιλαμβανομένης της διατήρησης της τυφλότητας, εάν χρειάζεται·
- κθ) περιγραφή διαδικασιών για την παρακολούθηση της συμμόρφωσης των συμμετεχόντων, εάν χρειάζεται·
- λ) περιγραφή των ρυθμίσεων για την επιτήρηση της διεξαγωγής της κλινικής δοκιμής·
- λα) περιγραφή των ρυθμίσεων για την παροχή φροντίδας προς τους συμμετέχοντες μετά το τέλος της συμμετοχής τους στην κλινική δοκιμή, εφόσον η εν λόγω συμπληρωματική φροντίδα είναι αναγκαία λόγω της συμμετοχής τους στην κλινική δοκιμή και εφόσον διαφέρει από τη φροντίδα που αναμένεται κανονικά να τους παρασχεθεί για τη συγκεκριμένη πάθηση·
- λβ) πληροφορίες για τις παραμέτρους αποτελεσματικότητας και ασφάλειας καθώς και για τις μεθόδους και τα χρονικά σημεία για την αξιολόγηση, καταχώριση και ανάλυση αυτών των παραμέτρων·
- λγ) περιγραφή των δεοντολογικών ζητημάτων που έχουν σχέση με την κλινική δοκιμή εάν αυτές δεν έχουν περιγραφεί σε άλλο σημείο·
- λδ) δήλωση του χορηγού (είτε στο πρωτόκολλο είτε σε χωριστό έγγραφο) με την οποία επιβεβαιώνεται ότι οι ερευνητές και τα ιδρύματα που συμμετέχουν στην κλινική δοκιμή πρόκειται να επιτρέπουν την επιτήρηση, τους ελέγχους και τις επιθεωρήσεις από τις ρυθμιστικές αρχές σε σχέση με την κλινική δοκιμή, περιλαμβανομένης της παροχής άμεσης πρόσβασης σε πηγαία δεδομένα και έγγραφα·
- λε) περιγραφή της πολιτικής περί δημοσίευσης·
- λστ) δεόντως αιτιολογημένους λόγους για την υποβολή της σύνοψης των αποτελεσμάτων των κλινικών δοκιμών ύστερα από διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους·
- λζ) περιγραφή των ρυθμίσεων που αποσκοπούν στη συμμόρφωση με τους κανόνες που εφαρμόζονται για την προστασία των προσωπικών δεδομένων, ιδιαίτερα των οργανωτικών και των τεχνικών ρυθμίσεων που θα εφαρμόζονται για να αποτρέπεται η μη εγκεκριμένη πρόσβαση σε πληροφορίες και προσωπικά δεδομένα που αποτελούν αντικείμενο επεξεργασίας ή η αποκάλυψη, διάδοση, αλλοίωση ή απώλειά τους·
- λη) περιγραφή των μέτρων που θα εφαρμόζονται για να διασφαλίζεται το απόρρητο των αρχείων και των προσωπικών δεδομένων των συμμετεχόντων στις κλινικές δοκιμές·
- λθ) περιγραφή των μέτρων που θα εφαρμόζονται στην περίπτωση παραβίασης όσον αφορά την ασφάλεια των δεδομένων για την άμβλυνση των πιθανών αρνητικών συνεπειών.

▼ B

18. Αν μια κλινική δοκιμή διεξάγεται με μια δραστική ουσία η οποία κυκλοφορεί στην Ένωση με διαφορετικές εμπορικές ονομασίες σε ορισμένα εγκεκριμένα φάρμακα, το πρωτόκολλο μπορεί να καθορίζει τη θεραπεία με βάση τη δραστική ουσία ή τον ανατομικό θεραπευτικό χημικό κωδικό («ATC») (επίπεδα 3-5) μόνο και να μη διευκρινίζει την εμπορική ονομασία κάθε προϊόντος.
19. Όσον αφορά την κοινοποίηση ανεπιθύμητων συμβάντων, το πρωτόκολλο προσδιορίζει τις κατηγορίες των:
- α) ανεπιθύμητων συμβάντων ή εργαστηριακών ανωμαλιών που είναι κρίσιμα όσον αφορά τις αξιολογήσεις ασφάλειας και οι οποίες πρέπει να αναφέρονται από τον ερευνητή στον χορηγό, και
 - β) σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων για τα οποία δεν απαιτείται άμεση αναφορά από τον ερευνητή στον χορηγό.
20. Το πρωτόκολλο περιγράφει τις διαδικασίες για:
- α) συλλογή και καταγραφή ανεπιθύμητων συμβάντων από τον ερευνητή και την αναφορά σχετικών ανεπιθύμητων συμβάντων από τον ερευνητή στον χορηγό·
 - β) αναφορά από τον ερευνητή στον χορηγό εκείνων των σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων τα οποία έχουν προσδιορισθεί στο πρωτόκολλο ως μη απαιτούμενα άμεση αναφορά·
 - γ) αναφορά εικαζόμενων απροσδόκητων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από τον χορηγό στη βάση δεδομένων EudraVigilance· και
 - δ) παρακολούθηση συμμετεχόντων μετά από ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβανομένου του τύπου και της διάρκειας της παρακολούθησης.
21. Σε περίπτωση όπου ο χορηγός προτίθεται να υποβάλει μία έκθεση ασφάλειας για όλα τα υπό έρευνα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην κλινική δοκιμή σύμφωνα με το άρθρο 43 παράγραφος 2, το πρωτόκολλο αναφέρει τους λόγους.
22. Τα ζητήματα που αφορούν την επισήμανση και την άρση της τυφλοποίησης των υπό έρευνα φαρμάκων ρυθμίζονται από το πρωτόκολλο, όπου απαιτείται.
23. Το πρωτόκολλο συνοδεύεται από το καταστατικό της επιτροπής παρακολούθησης ασφάλειας δεδομένων, εάν χρειάζεται.
24. Το πρωτόκολλο συνοδεύεται από μια σύνοψη του πρωτοκόλλου.

E. ΕΓΧΕΙΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΕΡΕΥΝΗΤΗ (IB)

25. Υποβάλλεται IB το οποίο έχει συνταχθεί σύμφωνα με το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων και των διεθνών οδηγιών.
26. Σκοπός του IB είναι να παράσχει στους ερευνητές και σε όσους συμμετέχουν στην κλινική δοκιμή, πληροφορίες προκειμένου να τους διευκολύνει στην κατανόηση του σκεπτικού και στη συμμόρφωση αναφορικά με βασικά χαρακτηριστικά του πρωτοκόλλου, όπως η δόση, η συχνότητα/το μεσοδιάστημα χορήγησης των δόσεων, οι μέθοδοι χορήγησης και οι διαδικασίες παρακολούθησης της ασφάλειας.
27. Οι πληροφορίες στο IB παρουσιάζονται με συνοπτική, απλή, αντικειμενική, ισορροπημένη και μη διαφημιστική μορφή, που παρέχει τη δυνατότητα σε έναν κλινικό γιατρό ή ερευνητή να τις κατανοήσει και να προβεί σε αμερόληπτη αξιολόγηση κινδύνου-οφέλους σχετικά

▼B

με την καταλληλότητα της προτεινόμενης κλινικής δοκιμής. Το IB συντάσσεται με βάση όλες τις διαθέσιμες πληροφορίες και αποδείξεις που στηρίζουν το σκεπτικό για την προτεινόμενη κλινική δοκιμή και την ασφαλή χρήση του υπό έρευνα φαρμάκου στην κλινική δοκιμή και παρουσιάζεται υπό μορφή περιλήψεων.

28. Αν το υπό έρευνα φάρμακο είναι εγκεκριμένο και χρησιμοποιείται σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας, η εγκεκριμένη περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) συνιστά το IB. Αν οι συνθήκες χρήσης στην κλινική δοκιμή διαφέρουν από αυτές που έχουν εγκριθεί, η ΠΧΠ συμπληρώνεται με περίληψη των συναφών μη κλινικών και κλινικών δεδομένων τα οποία στηρίζουν τη χρήση του υπό έρευνα φαρμάκου στην κλινική δοκιμή. Όταν το υπό έρευνα φάρμακο προσδιορίζεται στο πρωτόκολλο μόνο από τη δραστική του ουσία, ο χορηγός επιλέγει μια ΠΧΠ ως ισοδύναμη του IB για όλα τα φάρμακα που περιέχουν αυτή τη δραστική ουσία και χρησιμοποιούνται σε οποιοδήποτε κέντρο διεξαγωγής κλινικών δοκιμών.
29. Για πολυεθνική κλινική δοκιμή όπου το φάρμακο που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε κάθε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος είναι εκείνο το οποίο έχει εγκριθεί σε εθνικό επίπεδο και η ΠΧΠ διαφέρει μεταξύ των ενδιαφερόμενων κρατών μελών, ο χορηγός επιλέγει μια ΠΧΠ για το σύνολο της κλινικής δοκιμής. Αυτή η ΠΧΠ είναι η καταλληλότερη για την κατοχύρωση της ασφάλειας των ασθενών.
30. Αν το IB δεν είναι ΠΧΠ, περιλαμβάνει ένα σαφώς αναγνωρίσιμο τμήμα που ονομάζεται «πληροφορίες ασφάλειας αναφοράς» (RSI). Σύμφωνα με το παράρτημα III παράγραφοι 10 και 11, η RSI περιέχει πληροφορίες για το υπό έρευνα φάρμακο και για το πώς καθορίζεται ποιες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να θεωρούνται αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, και για τη συχνότητα και τη φύση των εν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

ΣΤ. ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΜΕ ΤΟΥΣ ΚΑΝΟΝΕΣ ΚΑΛΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ (ΚΚΠ/GMP) ΓΙΑ ΤΟ ΥΠΟ ΕΡΕΥΝΑ ΦΑΡΜΑΚΟ

31. Όσον αφορά την τεκμηρίωση αναφορικά με την τήρηση των ΚΚΠ (GMP), ισχύουν τα ακόλουθα.
32. Δεν απαιτείται υποβολή τεκμηρίωσης όταν το υπό έρευνα φάρμακο έχει εγκριθεί και δεν έχει τροποποιηθεί, είτε παρασκευάζεται στην Ένωση είτε όχι.
33. Αν το υπό έρευνα φάρμακο δεν έχει εγκριθεί και δεν διαθέτει άδεια κυκλοφορίας από τρίτη χώρα η οποία είναι συμβαλλόμενο μέρος της Διεθνούς διάσκεψης για την εναρμόνιση των τεχνικών απαιτήσεων για την καταχώριση των φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση (ICH) και δεν παρασκευάζεται στην Ένωση, υποβάλλεται η ακόλουθη τεκμηρίωση:
 - α) αντίγραφο της άδειας όπως αναφέρεται στο άρθρο 61· και
 - β) πιστοποίηση από το ειδικευμένο πρόσωπο στην Ένωση ότι το κέντρο παρασκευής συμμορφώνεται με τους ΚΚΠ οι οποίοι είναι τουλάχιστον ισότιμοι των ΚΚΠ στην Ένωση, εκτός αν υπάρχουν συγκεκριμένες ρυθμίσεις που προβλέπονται σε συμφωνίες αμοιβαίας αναγνώρισης μεταξύ της Ένωσης και τρίτων χωρών.
34. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις, υποβάλλεται αντίγραφο της άδειας που αναφέρεται στο άρθρο 61.
35. Για διεργασίες που έχουν σχέση με τα υπό έρευνα φάρμακα όπως αυτές ορίζονται στο άρθρο 61 παράγραφος 5 οι οποίες δεν υφίστανται σε άδεια σύμφωνα με το άρθρο 61, υποβάλλεται τεκμηρίωση που αποδεικνύει την τήρηση των απαιτήσεων που αναφέρονται στο άρθρο 61 παράγραφος 6.

▼ B**Z. ΦΑΚΕΛΟΣ ΤΟΥ ΥΠΟ ΕΡΕΥΝΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ (IMPD)**

36. Ο IMPD παρέχει πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα οποιουδήποτε υπό έρευνα φαρμάκου, την παρασκευή και τον έλεγχο του υπό έρευνα φαρμάκου και δεδομένα από μη κλινικές μελέτες και από την κλινική του χρήση.

1.1. Δεδομένα σχετικά με το υπό έρευνα φάρμακο*Εισαγωγή*

37. Όσον αφορά τα δεδομένα, ο IMPD μπορεί να αντικατασταθεί από άλλη τεκμηρίωση η οποία μπορεί να υποβληθεί μόνη ή με έναν απλοποιημένο IMPD. Οι λεπτομέρειες για αυτόν τον «απλοποιημένο IMPD» ορίζονται στην ενότητα 1.2 «Απλοποιημένος IMPD με παραπομπή σε άλλη τεκμηρίωση».
38. Σε κάθε τμήμα του IMPD προτάσσεται λεπτομερής πίνακας περιεχομένων και γλωσσάριο όρων.
39. Οι πληροφορίες του IMPD είναι συνοπτικές. Ο IMPD δεν πρέπει να είναι ογκώδης χωρίς λόγο. Είναι προτιμότερο να παρουσιάζονται τα δεδομένα με τη μορφή πίνακα, συνοδευόμενα από μια σύντομη περιγραφή η οποία θα δίνει έμφαση στα κύρια σημεία.

Δεδομένα για την ποιότητα

40. Τα δεδομένα για την ποιότητα υποβάλλονται με λογική δομή όπως εκείνη της 3ης ενότητας του μορφότυπου του κοινού τεχνικού εγγράφου της ICH.

Μη κλινικά φαρμακολογικά και τοξικολογικά δεδομένα

41. Ο IMPD περιλαμβάνει επίσης περιλήψεις μη κλινικών φαρμακολογικών και τοξικολογικών δεδομένων για οποιοδήποτε υπό έρευνα φάρμακο χρησιμοποιείται στην κλινική δοκιμή σύμφωνα με διεθνείς οδηγίες. Περιέχει επίσης έναν κατάλογο αναφοράς των μελετών που έχουν διεξαχθεί, καθώς και κατάλληλες βιβλιογραφικές αναφορές. Όπου ενδείκνυται, είναι προτιμότερο να παρουσιάζονται τα δεδομένα με τη μορφή πίνακα, συνοδευόμενα από μια σύντομη περιγραφή η οποία θα δίνει έμφαση στα κύρια σημεία. Οι περιλήψεις των μελετών που διεξάγονται επιτρέπουν μια αξιολόγηση της επάρκειας της μελέτης και του αν η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με ένα αποδεκτό πρωτόκολλο.
42. Μη κλινικά φαρμακολογικά και τοξικολογικά δεδομένα υποβάλλονται με λογική δομή όπως εκείνη της 4ης ενότητας του μορφότυπου του κοινού τεχνικού εγγράφου της ICH.
43. Ο IMPD παρέχει κριτική ανάλυση των δεδομένων, συμπεριλαμβανομένης της αιτιολογίας για παραλείψεις δεδομένων και μια αξιολόγηση της ασφάλειας του προϊόντος στο πλαίσιο της προτεινόμενης κλινικής δοκιμής και όχι μια απλή αντικειμενική περιληψη όλων των μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί.
44. Ο IMPD περιλαμβάνει δήλωση σχετικά με τις αρχές της καλής εργαστηριακής πρακτικής ή ισοδύναμα πρότυπα, όπως αναφέρεται στο άρθρο 25 παράγραφος 3.
45. Το προς δοκιμή υλικό που χρησιμοποιείται σε μελέτες τοξικότητας αντιπροσωπεύει το υλικό που χρησιμοποιείται στις κλινικές δοκιμές όσον αφορά τις ποιοτικές και ποσοτικές προδιαγραφές προσμείξεων. Η προετοιμασία του προς δοκιμή υλικού αποτελεί αντικείμενο των απαραίτητων ελέγχων προκειμένου να διασφαλιστεί αυτό και επομένως να υποστηριχτεί η εγκυρότητα της μελέτης.

▼ B

Δεδομένα από προηγούμενες κλινικές δοκιμές και ανθρώπινη εμπειρία

46. Δεδομένα από προηγούμενες κλινικές δοκιμές και την ανθρώπινη εμπειρία υποβάλλονται με λογική δομή όπως εκείνη της 5ης ενότητας του μορφότυπου του κοινού τεχνικού εγγράφου της ICH.
47. Αυτή η ενότητα παρέχει περιλήψεις όλων των διαθέσιμων δεδομένων από προηγούμενες κλινικές δοκιμές και ανθρώπινη εμπειρία με τα υπό έρευνα φάρμακα.

Περιλαμβάνει επίσης δήλωση της συμμόρφωσης με την ορθή κλινική πρακτική των προηγούμενων κλινικών δοκιμών αυτών, καθώς και παραπομπή στη δημόσια καταχώριση που αναφέρεται στο άρθρο 25 παράγραφος 6.

Συνολικός κίνδυνος και εκτίμηση οφέλους

48. Αυτή η ενότητα παρέχει μια σύντομη ολοκληρωμένη περίληψη η οποία αναλύει κριτικά τα μη κλινικά και κλινικά δεδομένα σε σχέση με τους ενδεχόμενους κινδύνους και οφέλη του υπό έρευνα φαρμάκου στην προτεινόμενη κλινική δοκιμή, εκτός εάν αυτές οι πληροφορίες περιλαμβάνονται ήδη στο πρωτόκολλο. Στην τελευταία περίπτωση προβλέπεται παραπομπή στη σχετική ενότητα στο πρωτόκολλο. Το κείμενο αναφέρει όσες μελέτες περατώθηκαν πρόωρα και εξηγεί τους λόγους. Οποιαδήποτε εκτίμηση προβλεπόμενων κινδύνων και αναμενόμενων οφελών για μελέτες όσον αφορά ανηλίκους ή ενήλικες ανίκανους προς δικαιοπραξία, θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τις ειδικές διατάξεις που ορίζονται στον παρόντα κανονισμό.
49. Όταν ενδείκνυται, εξηγούνται τα περιθώρια ασφάλειας όσον αφορά τη σχετική συστηματική έκθεση στο υπό έρευνα φάρμακο, κατά προτίμηση βάσει των δεδομένων της «επιφάνειας κάτωθι της καμπύλης» (AUC), ή των δεδομένων μέγιστης συγκέντρωσης (C_{max}), όποιο από τα δύο θεωρείται πιο σχετικό, και όχι σύμφωνα με τη δόση που χρησιμοποιείται. Εξηγείται επίσης η κλινική συνάφεια οποιονδήποτε ευρημάτων στις μη κλινικές και κλινικές μελέτες μαζί με οποιεσδήποτε συστάσεις για περαιτέρω παρακολούθηση των επιπτώσεων και της ασφάλειας στις κλινικές δοκιμές.

1.2. Απλοποιημένος IMPD με παραπομπή σε άλλη τεκμηρίωση

50. Ο αιτών μπορεί να παραπέμπει σε άλλη τεκμηρίωση η οποία υποβάλλεται μόνη ή με έναν απλοποιημένο IMPD.

Δυνατότητα παραπομπής στο IB

51. Ο αιτών μπορεί είτε να υποβάλει έναν αυτόνομο IMPD ή να παραπέμπει στο IB για τις πληροφορίες ασφάλειας αναφοράς και τις περιλήψεις των προκλινικών και κλινικών τμημάτων του φακέλου υπό έρευνα φαρμάκου. Στην τελευταία περίπτωση, οι περιλήψεις προκλινικών πληροφοριών και κλινικών πληροφοριών θα πρέπει να περιλαμβάνουν δεδομένα, κατά προτίμηση σε πίνακες, παρέχοντας επαρκείς λεπτομέρειες οι οποίες θα επιτρέψουν στους αξιολογητές να λάβουν μια απόφαση όσον αφορά την ενδεχόμενη τοξικότητα του υπό έρευνα φαρμάκου και την ασφάλεια της χρήσης του στην προτεινόμενη κλινική δοκιμή. Αν υπάρχει κάποια ειδική πτυχή των προκλινικών δεδομένων ή κλινικών δεδομένων που απαιτεί μια λεπτομερή εξήγηση ή συζήτηση εμπειρογνώμονα πέρα από αυτό που συνήθως περιλαμβάνεται στο IB, οι προκλινικές και κλινικές πληροφορίες υποβάλλονται ως τμήμα του IMPD.

Δυνατότητα παραπομπής στην ΠΧΠ

52. Ο αιτών μπορεί να υποβάλει την έκδοση της ΠΧΠ που ίσχυε κατά τη στιγμή της αίτησης ως IMPD, αν το υπό έρευνα φάρμακο είναι εγκεκριμένο. Οι ακριβείς απαιτήσεις αναλύονται λεπτομερώς στον πίνακα 1. Όπου παρέχονται νέα δεδομένα, αυτά θα πρέπει να προσδιορίζονται σαφώς.


Πίνακας 1: Περιεχόμενο του απλοποιημένου IMPD

Είδη προηγούμενης αξιολόγησης	Δεδομένα για την ποιότητα	Μη κλινικά δεδομένα	Κλινικά δεδομένα
Το υπό έρευνα φάρμακο είναι εγκεκριμένο ή διαθέτει άδεια κυκλοφορίας σε μία χώρα ICH και χρησιμοποιείται στην κλινική δοκιμή:			
— στο πλαίσιο των όρων της ΠΧΠ	ΠΧΠ		
— εκτός του πλαισίου των όρων της ΠΧΠ	ΠΧΠ	Αν ενδείκνυται	Αν ενδείκνυται
— κατόπιν τροποποίησης (για παράδειγμα τυφλοποίηση)	P + A	ΠΧΠ	ΠΧΠ
Μια άλλη φαρμακευτική μορφή ή περιεκτικότητα του υπό έρευνα φαρμάκου είναι εγκεκριμένη ή διαθέτει άδεια κυκλοφορίας σε μία χώρα ICH και το υπό έρευνα φάρμακο παρέχεται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας	ΠΧΠ + P + A	Ναι	Ναι
Το υπό έρευνα φάρμακο δεν είναι εγκεκριμένο και δεν διαθέτει άδεια κυκλοφορίας σε μία χώρα ICH, αλλά η δραστική ουσία περιέχεται σε ένα εγκεκριμένο φάρμακο και			
— παρέχεται από τον ίδιο παρασκευαστή	ΠΧΠ + P + A	Ναι	Ναι
— παρέχεται από άλλον παρασκευαστή	ΠΧΠ+S+P+A-	Ναι	Ναι
Το υπό έρευνα φάρμακο αποτέλεσε το αντικείμενο προηγούμενης αίτησης κλινικής δοκιμής, είναι εγκεκριμένο στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος και δεν έχει τροποποιηθεί, και			
— δεν είναι διαθέσιμα νέα δεδομένα από την τελευταία τροποποίηση της αίτησης κλινικής δοκιμής	Αναφορά σε προηγούμενη υποβολή		
— είναι διαθέσιμα νέα δεδομένα από την τελευταία τροποποίηση της αίτησης κλινικής δοκιμής	Νέα δεδομένα	Νέα δεδομένα	Νέα δεδομένα
— χρησιμοποιείται υπό διαφορετικές συνθήκες	Αν ενδείκνυται	Αν ενδείκνυται	Αν ενδείκνυται

(S: Δεδομένα σχετικά με τη δραστική ουσία P: Δεδομένα σχετικά με το υπό έρευνα φάρμακο A: Πρόσθετες πληροφορίες για τις εγκαταστάσεις και τον εξοπλισμό, αξιολόγηση ασφάλειας έναντι τυχαίων παραγόντων, νέα έκδοχα και διαλύτες για ανασύσταση και αραιωτικά)

53. Αν το υπό έρευνα φάρμακο καθορίζεται στο πρωτόκολλο με βάση τη δραστική ουσία ή τον κωδικό ATC (βλέπε παράγραφο 18 ανωτέρω), ο αιτών μπορεί να αντικαταστήσει τον IMPD από μια αντιπροσωπευτική ΠΧΠ για κάθε δραστική ουσία/δραστική συσχετιζόμενη με αυτή την ομάδα ATC. Εναλλακτικά, ο αιτών μπορεί να παράσχει ένα συγκεκριμένο έγγραφο το οποίο περιλαμβάνει πληροφορίες που ισοδυναμούν με αυτό στην αντιπροσωπευτική ΠΧΠ για κάθε δραστική ουσία που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως υπό έρευνα φάρμακο στην κλινική δοκιμή.

1.3. IMPD σε περιπτώσεις εικονικού σκευάσματος

54. Αν το υπό έρευνα φάρμακο είναι εικονικό σκεύασμα, οι απαιτήσεις πληροφοριών περιορίζονται στα δεδομένα για την ποιότητα. Δεν απαιτείται πρόσθετη τεκμηρίωση αν το εικονικό σκεύασμα έχει την ίδια σύνθεση με το δοκιμαζόμενο υπό έρευνα φάρμακο (με εξαίρεση τη δραστική ουσία), παρασκευάζεται από τον ίδιο παρασκευαστή και αν δεν είναι αποστειρωμένο.

▼ B

H. ΦΑΚΕΛΟΣ ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

55. Με την επιφύλαξη του άρθρου 65, οι απαιτήσεις τεκμηρίωσης που ορίζονται στις ενότητες ΣΤ και Ζ ισχύουν και για τα επικουρικά φάρμακα. Ωστόσο, αν το επικουρικό φάρμακο είναι εγκεκριμένο στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, δεν απαιτούνται πρόσθετες πληροφορίες.

Θ. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ (ΠΠΕ)

56. Αν είναι διαθέσιμο, υποβάλλεται αντίγραφο της περίληψης της επιστημονικής συμβουλής του Οργανισμού ή οποιουδήποτε κράτους μέλους ή τρίτης χώρας, σχετικά με την κλινική δοκιμή.

57. Αν η κλινική δοκιμή αποτελεί τμήμα εγκεκριμένου ΠΠΕ, υποβάλλεται αντίγραφο της απόφασης του Οργανισμού όσον αφορά τη συμφωνία σχετικά με το ΠΠΕ και τη γνωμοδότηση της παιδιατρικής επιτροπής, εκτός και αν αυτά τα έγγραφα είναι πλήρως διαθέσιμα μέσω του διαδικτύου. Στην τελευταία περίπτωση, αρκεί ο σύνδεσμος προς αυτήν την τεκμηρίωση στη συνοδευτική επιστολή (βλέπε ενότητα Β).

I. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΤΩΝ ΥΠΟ ΕΡΕΥΝΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

58. Παρέχεται περιγραφή του περιεχομένου της επισήμανσης του υπό έρευνα φαρμάκου σύμφωνα με το παράρτημα VI.

IA. ΡΥΘΜΙΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟΝ ΤΡΟΠΟ ΕΠΙΛΟΓΗΣ (ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΝΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΜΕΝΟ ΚΡΑΤΟΣ ΜΕΛΟΣ)

59. Αν δεν υπάρχει περιγραφή στο πρωτόκολλο, οι διαδικασίες ένταξης των συμμετεχόντων περιγράφονται αναλυτικά σε ξεχωριστό έγγραφο και παρέχεται σαφής περιγραφή της πρώτης ενέργειας αναφορικά με την προσέλευσή τους.

60. Όταν η στρατολόγηση συμμετεχόντων πραγματοποιείται μέσω διαφήμισης, υποβάλλονται αντίγραφα του διαφημιστικού υλικού, συμπεριλαμβανομένου τυχόν έντυπου υλικού και ηχητικών ή οπτικών εγγράφων. Περιγράφονται οι διαδικασίες που προτείνονται για το χειρισμό των αποκρίσεων στη διαφήμιση. Σε αυτές περιλαμβάνονται αντίγραφα των επιστολών επικοινωνίας που χρησιμοποιήθηκαν για την πρόσκληση των ενδιαφερομένων να συμμετάσχουν στην κλινική δοκιμή και ρυθμίσεις για την παροχή πληροφοριών ή συμβουλών στους ενδιαφερομένους που διαπιστώθηκε ότι ήταν ακατάλληλοι για ένταξη στην κλινική δοκιμή

IB. ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ, ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ (ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΝΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΜΕΝΟ ΚΡΑΤΟΣ ΜΕΛΟΣ)

61. Όλες οι πληροφορίες που παρέχονται στους συμμετέχοντες (ή, όπου ισχύει, στους νομίμως ορισμένους εκπροσώπους τους) πριν από την απόφαση συμμετοχής ή μη συμμετοχής τους υποβάλλονται μαζί με το έντυπο γραπτής συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση, ή με άλλο εναλλακτικό τρόπο καταγραφής της συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση, κατά το άρθρο 29 παράγραφος 1.

62. Περιγραφή των διαδικασιών που συνδέονται με τη συγκατάθεση μετά από ενημέρωση για όλους τους συμμετέχοντες, και ιδιαίτερα:

α) σε κλινικές δοκιμές με ανήλικους ή ανίκανους προς δικαιοπραξία συμμετέχοντες, περιγράφονται οι διαδικασίες λήψης συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση από τον γονέα/τους γονείς ή τους νομίμως ορισμένους εκπροσώπους, καθώς και ο ρόλος του ανήλικου ή ανίκανου προς δικαιοπραξία συμμετέχοντα·

▼ B

- β) αν πρόκειται να ακολουθηθεί διαδικασία συγκατάθεσης παρουσία αμερόληπτου μάρτυρα, παρέχονται σχετικές πληροφορίες για τους λόγους χρησιμοποίησης ενός αμερόληπτου μάρτυρα, για τον τρόπο επιλογής του και για τη διαδικασία λήψης συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση·
- γ) στην περίπτωση κλινικών δοκιμών σε καταστάσεις επείγουσας ανάγκης που αναφέρονται στο άρθρο 35, περιγράφεται η διαδικασία λήψης της συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση του συμμετέχοντα ή του νομίμως ορισμένου εκπροσώπου όσον αφορά τη συνέχιση της κλινικής δοκιμής·
- δ) στην περίπτωση κλινικών δοκιμών σε καταστάσεις εκτάκτου ανάγκης που αναφέρονται στο άρθρο 35, περιγράφονται οι διαδικασίες που ακολουθούνται για τον προσδιορισμό της κατάστασης επείγουσας ανάγκης και την τεκμηρίωσή της·
- ε) στην περίπτωση κλινικών δοκιμών των οποίων η μεθοδολογία απαιτεί οι συμμετέχοντες να κατανέμονται σε ομάδες για να λάβουν διαφορετικά υπό έρευνα φάρμακα αναφερόμενα στο άρθρο 30 παρά να χρησιμοποιούνται μεμονωμένα άτομα στην κλινική δοκιμή και στις οποίες, κατά συνέπεια, θα χρησιμοποιηθεί ο απλοποιημένος τρόπος για τη λήψη της συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση, περιγράφεται ο απλοποιημένος τρόπος.

63. Στις περιπτώσεις της παραγράφου 62 υποβάλλονται οι πληροφορίες που κοινοποιούνται στον συμμετέχοντα και στους γονείς ή στον νομίμως ορισμένο εκπρόσωπο.

ΙΓ. ΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΕΡΕΥΝΗΤΗ (ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΝΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΜΕΝΟ ΚΡΑΤΟΣ ΜΕΛΟΣ)

- 64. Υποβάλλεται κατάλογος των προγραμματιζόμενων κέντρων της κλινικής δοκιμής, το όνομα και η ιδιότητα των κύριων ερευνητών και ο προγραμματισμένος αριθμός των συμμετεχόντων στα κέντρα.
- 65. Υποβάλλεται περιγραφή των προσόντων των ερευνητών με πρόσφατο βιογραφικό σημείωμα και άλλα σχετικά έγγραφα. Περιγράφεται οποιαδήποτε προηγούμενη κατάρτιση στις αρχές της ορθής κλινικής πρακτικής ή εμπειρία που αποκτήθηκε από εργασία με κλινικές δοκιμές και περίθαλψη ασθενών.
- 66. Εκθέτονται οιοσδήποτε περιστάσεις, π.χ. οικονομικά συμφέροντα και θεσμικοί δεσμοί, που θα μπορούσαν να εγείρουν υπόνοιες επηρεασμού της αμεροληψίας των ερευνητών.

ΙΔ. ΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΩΝ ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ (ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΝΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΜΕΝΟ ΚΡΑΤΟΣ ΜΕΛΟΣ)

- 67. Υποβάλλεται δεόντως αιτιολογημένη γραπτή δήλωση σχετικά με την καταλληλότητα των κέντρων της κλινικής δοκιμής προσαρμοσμένων στη φύση και στη χρήση του υπό έρευνα φαρμάκου και μεταξύ άλλων περιγραφή της καταλληλότητας των εγκαταστάσεων, του εξοπλισμού, των ανθρωπίνων πόρων και περιγραφή της εμπειρογνομosύνης, συνταχθείσα από τον επικεφαλής της κλινικής/του ιδρύματος στο κέντρο της κλινικής δοκιμής ή από άλλο αρμόδιο πρόσωπο, ανάλογα με το σύστημα που ισχύει στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος.

ΙΕ. ΑΠΟΔΕΙΚΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΙΣΤΙΚΗ ΚΑΛΥΨΗ Ή ΤΗΝ ΑΠΟΖΗΜΙΩΣΗ (ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΝΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΜΕΝΟ ΚΡΑΤΟΣ ΜΕΛΟΣ)

- 68. Υποβάλλονται, κατά περίπτωση, αποδεικτικά στοιχεία όσον αφορά την ασφαλιστική κάλυψη ή την εγγύηση ή αντίστοιχες ρυθμίσεις.

ΙΣΤ. ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΡΥΘΜΙΣΕΙΣ (ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΝΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΜΕΝΟ ΚΡΑΤΟΣ ΜΕΛΟΣ)

- 69. Σύντομη περιγραφή της χρηματοδότησης της κλινικής δοκιμής.

▼B

70. Υποβάλλονται πληροφορίες σχετικά με τις οικονομικές συναλλαγές και τις αντισταθμίσεις που καταβλήθηκαν στους συμμετέχοντες και στον ερευνητή/στο κέντρο που συμμετείχαν στην κλινική έρευνα.
71. Υποβάλλεται περιγραφή κάθε άλλης συμφωνίας που έχει συναφθεί μεταξύ του χορηγού και του κέντρου.
- IZ. ΑΠΟΔΕΙΚΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΤΑΒΟΛΗ ΤΕΛΟΥΣ (ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΝΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΜΕΝΟ ΚΡΑΤΟΣ ΜΕΛΟΣ)
72. Υποβάλλονται, κατά περίπτωση, αποδεικτικά στοιχεία όσον αφορά την καταβολή τέλους.
- IH. ΑΠΟΔΕΙΚΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟ ΔΙΚΑΙΟ ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ
73. Παρέχεται δήλωση του χορηγού ή του εκπροσώπου του ότι τα δεδομένα θα συγκεντρωθούν και θα υποβληθούν σε επεξεργασία σύμφωνα με την οδηγία 95/46/ΕΚ.



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

ΦΑΚΕΛΟΣ ΑΙΤΗΣΗΣ ΓΙΑ ΟΥΣΙΑΣΤΙΚΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

1. Αν η ουσιαστική τροποποίηση αφορά περισσότερες από μία κλινικές δοκιμές του ίδιου χορηγού και του ίδιου υπό έρευνα φαρμάκου, ο χορηγός μπορεί να υποβάλει μία μόνο αίτηση έγκρισης της ουσιαστικής τροποποίησης. Η συνοδευτική επιστολή περιλαμβάνει κατάλογο όλων των κλινικών δοκιμών με τις οποίες σχετίζεται η αίτηση ουσιαστικής τροποποίησης, με τους αριθμούς δοκιμής ΕΕ και τους αντίστοιχους κωδικούς αριθμούς των τροποποιήσεων καθεμίας από τις εν λόγω κλινικές δοκιμές.
2. Η αίτηση υπογράφεται από τον χορηγό ή από εκπρόσωπο του χορηγού. Με την εν λόγω υπογραφή ο χορηγός βεβαιώνει τα εξής:
 - α) οι πληροφορίες που παρέχονται είναι πλήρεις·
 - β) τα έγγραφα που επισυνάπτονται περιλαμβάνουν ακριβή αναφορά των διαθέσιμων πληροφοριών, και
 - γ) η κλινική δοκιμή θα διεξαχθεί σύμφωνα με την τροποποιημένη τεκμηρίωση.

B. ΣΥΝΟΔΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΣΤΟΛΗ

3. Συνοδευτική επιστολή με τις ακόλουθες πληροφορίες
 - α) στο θέμα, αριθμός δοκιμής ΕΕ με τον τίτλο της κλινικής δοκιμής και τον κωδικό αριθμό ουσιαστικής τροποποίησης ο οποίος επιτρέπει τη μοναδική ταυτοποίηση της ουσιαστικής τροποποίησης, και ο οποίος χρησιμοποιείται συνεχώς σε όλο τον φάκελο αίτησης·
 - β) ταυτοποίηση του αιτούντος·
 - γ) ταυτοποίηση της ουσιαστικής τροποποίησης (κωδικός αριθμός και ημερομηνία της ουσιαστικής τροποποίησης του χορηγού), βάσει της οποίας η τροποποίηση μπορεί να αναφέρεται σε αρκετές αλλαγές στο πρωτόκολλο ή στα επιστημονικά συνοδευτικά έγγραφα·
 - δ) υπογραμμισμένη σημείωση οποιωνδήποτε ειδικών ζητημάτων που σχετίζονται με την τροποποίηση και υπόδειξη όσον αφορά το σημείο του πρωτότυπου φακέλου αίτησης στο οποίο βρίσκεται η σχετική πληροφορία ή κείμενο·
 - ε) ταυτοποίηση κάθε πληροφορίας η οποία δεν περιλαμβάνεται στο έντυπο γνωστοποίησης τροποποίησης που θα μπορούσε να έχει επιπτώσεις όσον αφορά τον κίνδυνο των συμμετεχόντων, και
 - στ) κατά περίπτωση, κατάλογος όλων των κλινικών δοκιμών που τροποποιούνται ουσιαστικά, με τους αριθμούς δοκιμής ΕΕ και τους αντίστοιχους κωδικούς αριθμούς των αντίστοιχων τροποποιήσεων.

Γ. ΕΝΤΥΠΟ ΑΙΤΗΣΗΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ

4. Το έντυπο αίτησης τροποποίησης, κατάλληλα συμπληρωμένο.

Δ. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ

5. Η τροποποίηση παρουσιάζεται και περιγράφεται ως εξής:
 - α) με απόσπασμα των εγγράφων που πρόκειται να τροποποιηθούν το οποίο περιλαμβάνει προηγούμενες και νέες διατυπώσεις με εμφανείς τις αλλαγές (παρακολούθηση αλλαγών), καθώς και με απόσπασμα που περιλαμβάνει μόνο τη νέα διατύπωση και επεξήγηση των αλλαγών· και
 - β) παρά το στοιχείο α), αν οι αλλαγές είναι ευρείας κλίμακας ή μεγαλύτερης σε τέτοιο βαθμό ώστε να δικαιολογούν εξ ολοκλήρου νέα έκδοση του εγγράφου, με νέα έκδοση ολόκληρου του εγγράφου (σε αυτήν την περίπτωση, ένας συμπληρωματικός πίνακας περιλαμβάνει τις τροποποιήσεις στα έγγραφα, όπου οι ταυτόσημες αλλαγές μπορούν να είναι ομαδοποιημένες).

▼B

6. Η νέα έκδοση του εγγράφου προσδιορίζεται από την ημερομηνία και έναν επικαιροποιημένο αριθμό έκδοσης.

E. ΣΥΝΟΔΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

7. Κατά περίπτωση, οι πρόσθετες συνοδευτικές πληροφορίες περιλαμβάνουν τουλάχιστον:
 - α) περιλήψεις δεδομένων·
 - β) επικαιροποιημένη αξιολόγηση συνολικού κινδύνου/οφέλους·
 - γ) πιθανές επιπτώσεις για συμμετέχοντες που περιλαμβάνονται ήδη στην κλινική δοκιμή·
 - δ) πιθανές επιπτώσεις για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων·
 - ε) έγγραφα που έχουν σχέση με οιαδήποτε αλλαγή στις πληροφορίες που παρέχονται στους συμμετέχοντες ή στους νομίμως ορισμένους εκπροσώπους τους, στη διαδικασία συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση, στα έντυπα της συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση, στα ενημερωτικά φυλλάδια, ή στις επιστολές πρόσκλησης· και
 - στ) αιτιολόγηση για τις αλλαγές που επιδιώκονται στην αίτηση ουσιαστικής τροποποίησης.

ΣΤ. ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΕΝΤΥΠΟΥ ΑΙΤΗΣΗΣ ΕΕ

8. Αν μία ουσιαστική τροποποίηση αφορά αλλαγές σε καταχωρίσεις στο έντυπο αίτησης της ΕΕ που αναφέρεται στο παράρτημα I, υποβάλλεται αναθεωρημένη έκδοση του συγκεκριμένου εντύπου. Στο αναθεωρημένο έντυπο επισημαίνονται οι τομείς που επηρεάζονται από την ουσιαστική τροποποίηση.

Ζ. ΑΠΟΔΕΙΞΗ ΠΛΗΡΩΜΗΣ ΤΟΥ ΤΕΛΟΥΣ (ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΝΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΜΕΝΟ ΚΡΑΤΟΣ ΜΕΛΟΣ)

9. Υποβάλλεται απόδειξη πληρωμής, όπου ισχύει.



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ

1. ΑΝΑΦΟΡΑ ΣΟΒΑΡΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΡΕΥΝΗΤΗ ΣΤΟ ΧΟΡΗΓΟ
 1. Ο ερευνητής δεν απαιτείται να παρακολουθεί ενεργά τους συμμετέχοντες για την εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβάντων μετά το πέρας της κλινικής δοκιμής, εκτός αν προβλέπεται διαφορετικά στο πρωτόκολλο.
2. ΑΝΑΦΟΡΑ ΕΙΚΑΖΟΜΕΝΩΝ ΑΠΡΟΣΔΟΚΗΤΩΝ ΣΟΒΑΡΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ (SUSAR) ΑΠΟ ΤΟΝ ΧΟΡΗΓΟ ΣΤΟΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟ ΑΡΘΡΟ 42
 - 2.1. **Ανεπιθύμητα συμβάντα και αιτιολογική συσχέτιση**
 2. Οι εσφαλμένες φαρμακευτικές αγωγές, οι εγκυμοσύνες και οι χρήσεις εκτός των προβλεπομένων στο πρωτόκολλο, συμπεριλαμβανομένης της εσφαλμένης χρήσης και της κατάχρησης του προϊόντος καλύπτονται από την ίδια υποχρέωση αναφοράς όπως οι ανεπιθύμητες ενέργειες.
 3. Για τον προσδιορισμό του εάν ένα ανεπιθύμητο συμβάν είναι ανεπιθύμητη ενέργεια, πρέπει να ληφθεί υπόψη εάν υπάρχει λογική πιθανότητα εδραίωσης αιτιολογικής σχέσης μεταξύ του συμβάντος και του υπό έρευνα φαρμάκου βάσει ανάλυσης των διαθέσιμων στοιχείων.
 4. Επί απουσίας πληροφοριών περί της αιτιολογικής συσχέτισης που παρέχονται από τον αναφέροντα ερευνητή, ο χορηγός επικοινωνεί με τον αναφέροντα ερευνητή και τον παροτρύνει να εκφράσει την άποψή του για το ζήτημα αυτό. Η αξιολόγηση της αιτιολογικής συσχέτισης που δίδεται από τον ερευνητή δεν υποβαθμίζεται από τον χορηγό. Αν ο χορηγός διαφωνεί με την αξιολόγηση της αιτιολογικής συσχέτισης του ερευνητή, η αναφορά περιλαμβάνει και τη γνώμη του ερευνητή και τη γνώμη του χορηγού.
 - 2.2. **Προβλεψιμότητα, μη προβλεψιμότητα και οι RSI**
 5. Κατά τον ορισμό του εάν ένα ανεπιθύμητο συμβάν είναι απροσδόκητο, λαμβάνεται υπόψη εάν το συμβάν προσθέτει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την ιδιαιτερότητα, την αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ή τη βαρύτητα μιας γνωστής, ήδη τεκμηριωμένης σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας.
 6. Η προβλεψιμότητα μιας ανεπιθύμητης ενέργειας καθορίζεται από τον χορηγό στις RSI. Η προβλεψιμότητα καθορίζεται βάσει συμβάντων που έχουν ήδη παρατηρηθεί με τη δραστική ουσία και όχι βάσει των αναμενόμενων φαρμακολογικών ιδιοτήτων του φαρμάκου ή συμβάντων που σχετίζονται με την ασθένεια του συμμετέχοντος.
 7. Οι RSI περιλαμβάνονται στην ΠΧΠ ή στο ΙΒ. Η συνοδευτική επιστολή παραπέμπει στη θέση των RSI στον φάκελο της αίτησης. Αν το υπό έρευνα φάρμακο έχει λάβει άδεια σε αρκετά ενδιαφερόμενα κράτη μέλη με διαφορετικές ΠΧΠ, ο χορηγός επιλέγει ως RSI την καταλληλότερη ΠΧΠ, σχετικά με την ασφάλεια του συμμετέχοντα.
 8. Οι RSI ενδέχεται να αλλάξουν κατά τη διεξαγωγή μιας κλινικής δοκιμής. Για τον σκοπό της αναφοράς των SUSAR ισχύει η έκδοση των RSI κατά τον χρόνο εκδήλωσης της SUSAR. Συνεπώς μια αλλαγή των RSI έχει επίπτωση στον αριθμό των ανεπιθύμητων ενεργειών που πρέπει να αναφερθούν ως SUSAR. Βλέπε την ενότητα 3 του παρόντος παραρτήματος σχετικά με τις εφαρμοστέες RSI για την υποβολή της ετήσιας έκθεσης για την ασφάλεια.
 9. Εφόσον έχουν παρασχεθεί πληροφορίες σχετικά με την προβλεψιμότητα από τον αναφέροντα ερευνητή, αυτές λαμβάνονται υπόψη από τον χορηγό.

▼ B**2.3. Πληροφορίες για την αναφορά SUSAR**

10. Οι πληροφορίες περιλαμβάνουν τουλάχιστον:
- α) έναν έγκυρο αριθμό δοκιμής EE·
 - β) έναν αριθμό μελέτης του χορηγού·
 - γ) έναν ταυτοποιήσιμο κωδικοποιημένο συμμετέχοντα·
 - δ) έναν ταυτοποιήσιμο αναφέροντα·
 - ε) μία SUSAR·
 - στ) ένα ύποπτο υπό έρευνα φάρμακο (περιλαμβανομένου του ονόματος-κωδικού της δραστικής ουσίας)·
 - ζ) μία αξιολόγηση της αιτιολογικής συσχέτισης.
11. Επιπροσθέτως, για την ορθή ηλεκτρονική διεκπεραίωση της αναφοράς, παρέχονται οι εξής διοικητικές πληροφορίες:
- α) το μοναδικό αναγνωριστικό (του περιστατικού) της αναφοράς ασφάλειας του αποστολέα·
 - β) η ημερομηνία παραλαβής των αρχικών πληροφοριών από την πρωταρχική πηγή·
 - γ) η ημερομηνία παραλαβής των πιο πρόσφατων πληροφοριών·
 - δ) ο παγκόσμιος μοναδικός αναγνωριστικός αριθμός περιστατικού·
 - ε) το αναγνωριστικό του αποστολέα.

2.4. Αναφορές παρακολούθησης των SUSAR

12. Αν η αρχική αναφορά μιας SUSAR που μνημονεύεται στο άρθρο 42 παράγραφος 2 στοιχείο α) (θανατηφόρα ή απειλητική για τη ζωή) είναι ελλιπής, για παράδειγμα αν ο χορηγός δεν έχει παράσχει όλες τις πληροφορίες εντός επτά ημερών, ο χορηγός υποβάλλει πλήρη αναφορά με βάση τις αρχικές πληροφορίες εντός οκτώ πρόσθετων ημερών.
13. Ο χρόνος για την αρχική αναφορά (ημέρα 0 = Di 0) ξεκινά μόλις παραληφθούν από τον χορηγό οι πληροφορίες που περιλαμβάνουν τα ελάχιστα κριτήρια αναφοράς.
14. Αν ο χορηγός λάβει σημαντικές νέες πληροφορίες για μια ήδη αναφερθείσα περίπτωση, ο χρόνος ξεκινά και πάλι κατά την ημέρα μηδέν, δηλαδή την ημερομηνία παραλαβής των νέων πληροφοριών. Αυτές οι πληροφορίες αποστέλλονται υπό μορφή αναφοράς παρακολούθησης εντός 15 ημερών.
15. Εάν η αρχική αναφορά μιας SUSAR που μνημονεύεται στο άρθρο 42 παράγραφος 2 στοιχείο γ) είχε αρχικά θεωρηθεί ως μη θανατηφόρος ή μη απειλητική για τη ζωή αλλά η οποία τελικά αποδεικνύεται θανατηφόρος ή απειλητική για τη ζωή, είναι ελλιπής, υποβάλλεται αναφορά παρακολούθησης το ταχύτερο δυνατόν, οπωσδήποτε δε εντός επτά το πολύ ημερών από την ημερομηνία κατά την οποία έγινε για πρώτη φορά γνωστό ότι η ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν θανατηφόρος ή απειλητική για τη ζωή. Ο χορηγός υποβάλλει πλήρη αναφορά εντός οκτώ πρόσθετων ημερών.
16. Εάν μια SUSAR τελικά αποδειχθεί ως θανατηφόρος ή απειλητική για τη ζωή, ενώ αρχικά είχε θεωρηθεί ως SUSAR μη θανατηφόρος ή μη απειλητική για τη ζωή, εφόσον δεν έχει υποβληθεί ακόμη η αρχική αναφορά, συντάσσεται μια συνδυασμένη αναφορά.

2.5. Άρση τυφλοποίησης της κατανομής της θεραπείας

17. Ο ερευνητής αίρει την τυφλοποίηση της κατανομής της θεραπείας ενός συμμετέχοντος κατά την πορεία μιας κλινικής δοκιμής μόνο αν η άρση της τυφλοποίησης σχετίζεται με την ασφάλεια του συμμετέχοντα.

▼ B

18. Κατά την αναφορά SUSAR στον οργανισμό, ο χορηγός αίρει την τυφλοποίηση της κατανομής της θεραπείας μόνον του συμμετέχοντος με τον οποίο σχετίζεται η SUSAR.
 19. Εάν ένα συμβάν είναι δυνητικά SUSAR, η τυφλοποίηση αίρεται από τον χορηγό μόνο για τον συγκεκριμένο συμμετέχοντα. Η τυφλοποίηση τηρείται για άλλα πρόσωπα που είναι υπεύθυνα για τη συνεχιζόμενη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής (όπως η διαχείριση, οι επιτηρητές, οι ερευνητές) και εκείνα τα πρόσωπα που είναι υπεύθυνα για την ανάλυση των δεδομένων και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων κατά την ολοκλήρωση της κλινικής δοκιμής, όπως το προσωπικό του κλάδου της βιομετρίας.
 20. Οι πληροφορίες στις οποίες έχει αρθεί η τυφλοποίηση είναι προσβάσιμες μόνο από πρόσωπα που απαιτείται να εμπλέκονται στις αναφορές για την ασφάλεια που υποβάλλονται στον οργανισμό, στις επιτροπές παρακολούθησης ασφάλειας δεδομένων (Data Safety Monitoring Boards, «DSMB»), ή σε πρόσωπα που διενεργούν εν εξελίξει αξιολογήσεις ασφάλειας κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής.
 21. Ωστόσο, όταν πρόκειται για κλινικές δοκιμές που διεξάγονται σε ασθενείς με υψηλή νοσηρότητα ή υψηλή θνησιμότητα, όπου τα τελικά σημεία για την αποτελεσματικότητα θα μπορούσαν να είναι επίσης SUSAR ή όταν η θνησιμότητα ή κάποια άλλη «σοβαρή» έκβαση, η οποία δύναται ενδεχομένως να αναφερθεί ως SUSAR, αποτελεί το τελικό σημείο για την αποτελεσματικότητα σε μια κλινική δοκιμή, μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά η ακεραιότητα της κλινικής δοκιμής αν αίρεται συστηματικά η τυφλοποίηση. Υπό αυτές και άλλες παρόμοιες περιστάσεις, ο χορηγός επισημαίνει στο πρωτόκολλο τα σοβαρά συμβάντα τα οποία πρόκειται να τύχουν μεταχείρισης ως σχετιζόμενα με τη νόσο και δεν θα υπόκεινται σε συστηματική άρση της τυφλοποίησης και εσπευσμένη αναφορά.
 22. Εάν μετά την άρση της τυφλοποίησης, ένα συμβάν αποδειχτεί τελικά ότι είναι SUSAR ισχύουν οι κανόνες περί αναφοράς των SUSAR που καθορίζονται στο άρθρο 42 και στην ενότητα 2 του παρόντος παραρτήματος.
3. ΥΠΟΒΟΛΗ, ΑΠΟ ΤΟΝ ΧΟΡΗΓΟ, ΕΤΗΣΙΑΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ
23. Η έκθεση περιλαμβάνει, σε προσάρτημα, τις RSI που ίσχυαν κατά την έναρξη της περιόδου αναφοράς.
 24. Οι RSI που ίσχυαν κατά την έναρξη της περιόδου αναφοράς χρησιμεύουν ως RSI κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς.
 25. Αν υπάρξουν σημαντικές αλλαγές στις RSI κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς, αυτές πρέπει να αναφέρονται στην ετήσια έκθεση για την ασφάλεια. Επιπροσθέτως, στην περίπτωση αυτή οι αναθεωρημένες RSI υποβάλλονται ως προσάρτημα στην έκθεση, εκτός από τις RSI που ίσχυαν κατά την έναρξη της περιόδου αναφοράς. Παρά την αλλαγή των RSI, οι RSI που ίσχυαν κατά την έναρξη της περιόδου αναφοράς χρησιμεύουν ως RSI κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς.



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ

Η περίληψη των αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής περιέχει πληροφορίες σχετικά με τα ακόλουθα στοιχεία:

A. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΟΚΙΜΗ:

1. Ταυτοποίηση της κλινικής δοκιμής (περιλαμβανομένων του τίτλου της δοκιμής και του αριθμού πρωτοκόλλου).
2. Αναγνωριστικοί κωδικοί (περιλαμβανομένου του αριθμού δοκιμής ΕΕ, άλλων αναγνωριστικών).
3. Λεπτομερή στοιχεία του χορηγού (περιλαμβανομένων επιστημονικών και δημόσιων σημείων επαφής).
4. Παιδιατρικές ρυθμιστικές λεπτομέρειες (μεταξύ άλλων στοιχεία σχετικά με το εάν η κλινική δοκιμή αποτελεί μέρος προγράμματος παιδιατρικής έρευνας).
5. Στάδιο ανάλυσης των αποτελεσμάτων (περιλαμβανομένων πληροφοριών σχετικά με ημερομηνία ενδιάμεσης ανάλυσης των δεδομένων, στάδιο ενδιάμεσης ή τελικής ανάλυσης, ημερομηνία παγκόσμιου τέλους της κλινικής δοκιμής). Για κλινικές δοκιμές που επαναλαμβάνουν μελέτες για υπό έρευνα φάρμακα που έχουν ήδη εγκριθεί και χρησιμοποιηθεί σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας, η περίληψη των αποτελεσμάτων θα πρέπει επίσης να αναφέρει εντοπισμένες ανησυχίες στα συνολικά αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής αναφορικά με τις σχετιζόμενες πτυχές για την αποτελεσματικότητα του εν λόγω φαρμάκου.
6. Γενικές πληροφορίες σχετικά με την κλινική δοκιμή (μεταξύ άλλων για τους κύριους στόχους της δοκιμής, το σχεδιασμό της δοκιμής, το επιστημονικό υπόβαθρο και την εξήγηση του σκεπτικού της δοκιμής: ημερομηνία έναρξης της δοκιμής, λαμβανόμενα μέτρα προστασίας των συμμετεχόντων, βασική θεραπεία, και χρησιμοποιούμενες στατιστικές μέθοδοι).
7. Πληθυσμός των συμμετεχόντων (περιλαμβανομένων πληροφοριών για τον πραγματικό αριθμό των ενταχθέντων συμμετεχόντων στην κλινική δοκιμή στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, στην Ένωση και σε τρίτες χώρες: ανάλυση κατά ομάδα ηλικίας, ανάλυση κατά φύλο).

B. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕ ΤΟΥΣ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ:

1. Στρατολόγηση (περιλαμβανομένων πληροφοριών για τον αριθμό συμμετεχόντων που έγινε διαλογή, εντάχθηκαν και αποσύρθηκαν: κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού: στοιχεία για την τυχαιοποίηση και τυφλοποίηση: χρησιμοποιηθέντα υπό έρευνα φάρμακα).
2. Περίοδος πριν από τη συμμετοχή.
3. Περίοδοι μετά τη συμμετοχή.

Γ. ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ:

1. Βασικά χαρακτηριστικά (υποχρεωτικό) Ηλικία.
2. Βασικά χαρακτηριστικά (υποχρεωτικό) Φύλο.
3. Βασικά χαρακτηριστικά (προαιρετικό) Χαρακτηριστικό ειδικά για τη μελέτη.

Δ. ΤΕΛΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ:

1. Ορισμοί των τελικών σημείων⁽¹⁾
2. Τελικό σημείο #1

Στατιστικές αναλύσεις

⁽¹⁾ Παρέχονται πληροφορίες για όλα τα τελικά σημεία που ορίζονται στο πρωτόκολλο.

▼B

3. Τελικό σημείο #2

Στατιστικές αναλύσεις

Ε. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΑ ΣΥΜΒΑΝΤΑ:

1. Πληροφορίες σχετικές με ανεπιθύμητα συμβάντα·
2. Ομάδα αναφοράς ανεπιθύμητων συμβάντων·
3. Σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν·
4. Μη σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν·

ΣΤ. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ:

1. Παγκόσμιες ουσιαστικές τροποποιήσεις·
2. Παγκόσμιες διακοπές και επανενάρξεις·
3. Περιορισμοί, πηγές δυνητικών σφαλμάτων αμεροληψίας και ανακρίβειών και προειδοποιήσεις·
4. Δήλωση του υποβάλλοντος μέρους σχετικά με την ακρίβεια των πληροφοριών που υποβάλλονται.

*ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V***ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ ΓΙΑ ΜΗ ΕΙΔΙΚΟΥΣ**

Η περίληψη των αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής για μη ειδικούς περιέχει πληροφορίες σχετικά με τα ακόλουθα στοιχεία:

1. Ταυτοποίηση της κλινικής δοκιμής (περιλαμβανομένων του τίτλου της δοκιμής, του αριθμού πρωτοκόλλου, του αριθμού δοκιμής ΕΕ και άλλων αναγνωριστικών)·
2. Όνομα και στοιχεία επικοινωνίας του χορηγού·
3. Γενικές πληροφορίες σχετικά με την κλινική δοκιμή (μεταξύ άλλων πού και πότε διεξήχθη η δοκιμή, τους κυρίους στόχους της δοκιμής και εξήγηση των λόγων για τη διεξαγωγή της)·
4. Πληθυσμός συμμετεχόντων (περιλαμβανομένων πληροφοριών για τον αριθμό των συμμετεχόντων στη δοκιμή στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, στην Ένωση και σε τρίτες χώρες· ανάλυση κατά ομάδα ηλικίας και ανάλυση κατά φύλο· κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού)·
5. Χρησιμοποιούμενα υπό έρευνα φάρμακα·
6. Περιγραφή ανεπιθύμητων ενεργειών και συχνότητα αυτών·
7. Συνολικά αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής·
8. Παρατηρήσεις για την έκβαση της κλινικής δοκιμής·
9. Πληροφορίες σχετικά με το εάν προβλέπονται κλινικές δοκιμές παρακολούθησης·
10. Πληροφορίες σχετικά με το πού μπορούν να βρεθούν πρόσθετα στοιχεία.



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VI

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟ ΕΡΕΥΝΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

A. ΜΗ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΑ ΥΠΟ ΕΡΕΥΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

A.1. Γενικοί κανόνες

1. Στη στοιχειώδη και στην εξωτερική συσκευασία εμφανίζονται τα ακόλουθα πληροφοριακά στοιχεία:
 - α) το όνομα, η διεύθυνση και ο αριθμός τηλεφώνου του κύριου υπευθύνου επικοινωνίας, για πληροφορίες σχετικά με το προϊόν, την κλινική δοκιμή και την επείγουσα άρση της τυφλοποίησης· το πρόσωπο αυτό μπορεί να είναι ο χορηγός, ο συμβεβλημένος ερευνητικός οργανισμός ή ο ερευνητής (για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, αναφέρεται ως ο «κύριος υπεύθυνος επικοινωνίας»)
 - β) η ονομασία της ουσίας και η περιεκτικότητά της ή η δραστηκότητά της και στην περίπτωση τυφλών κλινικών δοκιμών η ονομασία της ουσίας πρέπει να εμφανίζεται με την ονομασία του φαρμάκου σύγκρισης ή του εικονικού σκευάσματος στη συσκευασία τόσο του μη εγκεκριμένου υπό έρευνα φαρμάκου όσο και του φαρμάκου σύγκρισης ή του εικονικού σκευάσματος·
 - γ) η φαρμακευτική μορφή, η οδός χορήγησης, η ποσότητα των μονάδων δόσης·
 - δ) ο αριθμός παρτίδας ή ο κωδικός που ταυτοποιεί τα περιεχόμενα και τη διαδικασία συσκευασίας·
 - ε) ένας κωδικός αναφοράς της κλινικής δοκιμής, που επιτρέπει την ταυτοποίηση της δοκιμής, του κέντρου, του ερευνητή και του χορηγού, αν δεν παρέχονται αλλού·
 - στ) ο αριθμός ταυτοποίησης συμμετέχοντα και/ή ο αριθμός θεραπείας και, όπου ισχύει, ο αριθμός επίσκεψης·
 - ζ) το όνομα του ερευνητή [αν δεν περιλαμβάνεται στα στοιχεία α) ή ε)]·
 - η) οι οδηγίες χρήσης (μπορεί να γίνεται παραπομπή σε φυλλάδιο ή άλλο εξεζηγηματικό έγγραφο που προορίζεται για τον συμμετέχοντα ή για το άτομο το οποίο χορηγεί το προϊόν)·
 - θ) η φράση «Μόνο για χρήση σε κλινική δοκιμή» ή παρόμοια διατύπωση·
 - ι) οι συνθήκες φύλαξης·
 - ια) η περίοδος χρήσης (ημερομηνία λήξης ή επανελέγχου, αναλόγως με ό,τι ισχύει), υπό μορφή μήνα και έτους και με τρόπο ώστε να αποφεύγεται κάθε ασάφεια· και
 - ιβ) η φράση «Να φυλάσσεται μακριά από τα παιδιά», εκτός αν το προϊόν προορίζεται για χρήση σε δοκιμές στο πλαίσιο των οποίων οι συμμετέχοντες δεν μεταφέρουν το προϊόν στο σπίτι.
2. Είναι δυνατό να περιλαμβάνονται σύμβολα ή εικονογράμματα για τη διευκρίνιση ορισμένων από τις προαναφερόμενες πληροφορίες. Είναι δυνατό να αναγράφονται πρόσθετες πληροφορίες, προειδοποιήσεις ή οδηγίες χειρισμού.
3. Η διεύθυνση και ο αριθμός τηλεφώνου του κύριου υπευθύνου επικοινωνίας δεν απαιτείται να αναγράφονται στην επισήμανση αν έχει δοθεί στους συμμετέχοντες φυλλάδιο ή κάρτα με τα εν λόγω στοιχεία, καθώς και η οδηγία να τα έχουν πάντα μαζί τους.

A.2. Περιορισμένη επισήμανση της στοιχειώδους συσκευασίας

A.2.1. Παροχή της στοιχειώδους μαζί με την εξωτερική συσκευασία

4. Όταν το προϊόν παρέχεται στον συμμετέχοντα ή στο άτομο που χορηγεί το φάρμακο με τέτοια μορφή ώστε η στοιχειώδης συσκευασία και η εξωτερική συσκευασία να πρέπει να παραμείνουν μαζί, και η εξωτερική συσκευασία φέρει τα πληροφοριακά στοιχεία που αναφέρονται

▼ B

στο τμήμα Α.1, στη στοιχειώδη συσκευασία (ή σε οποιαδήποτε σφραγισμένη δοσιμετρική συσκευή η οποία περιέχεται στη στοιχειώδη συσκευασία) αναγράφονται τα εξής πληροφοριακά στοιχεία:

- α) το όνομα του κύριου υπεύθυνου επικοινωνίας·
- β) η φαρμακευτική μορφή, η οδός χορήγησης (μπορεί να παραλείπεται αν πρόκειται για δόσεις στερεάς μορφής που λαμβάνονται από το στόμα), η ποσότητα των μονάδων δόσης και, σε περίπτωση κλινικών δοκιμών χωρίς τυφλοποίηση της επισήμανσης, η ονομασία/το αναγνωριστικό και η περιεκτικότητα/ισχύ·
- γ) ο αριθμός παρτίδας και/ή ο κωδικός που ταυτοποιεί τα περιεχόμενα και τη διαδικασία συσκευασίας·
- δ) ο κωδικός αναφοράς της κλινικής δοκιμής, που επιτρέπει την ταυτοποίηση της δοκιμής, του κέντρου, του ερευνητή και του χορηγού, αν δεν παρέχονται αλλού·
- ε) ο αριθμός ταυτοποίησης συμμετέχοντα και/ή ο αριθμός θεραπείας και, όπου ισχύει, ο αριθμός επίσκεψης· και
- στ) η περίοδος χρήσης (ημερομηνία λήξης ή επανελέγχου, αναλόγως με ό,τι ισχύει), υπό μορφή μήνα και έτους και με τρόπο ώστε να αποφεύγεται κάθε ασάφεια.

A.2.2. Μικρή στοιχειώδης συσκευασία

5. Αν η στοιχειώδης συσκευασία έχει τη μορφή blister ή μικρών μονάδων όπως αμπούλες, επί των οποίων δεν είναι δυνατή η αναγραφή των πληροφοριακών στοιχείων που απαιτούνται στο τμήμα Α.1, η εξωτερική συσκευασία η οποία παρέχεται φέρει ετικέτα με τα εν λόγω πληροφοριακά στοιχεία. Η στοιχειώδης συσκευασία περιλαμβάνει τα εξής:

- α) το όνομα του κύριου υπεύθυνου επικοινωνίας·
- β) την οδό χορήγησης (μπορεί να παραλείπεται αν πρόκειται για δόσεις στερεάς μορφής που λαμβάνονται από το στόμα) και, σε περίπτωση κλινικών δοκιμών χωρίς τυφλοποίηση της επισήμανσης, την ονομασία/το αναγνωριστικό και την περιεκτικότητα/ισχύ·
- γ) τον αριθμό παρτίδας ή τον κωδικό που ταυτοποιεί τα περιεχόμενα και τη διαδικασία συσκευασίας·
- δ) τον κωδικό αναφοράς της κλινικής δοκιμής, που επιτρέπει την ταυτοποίηση της δοκιμής, του κέντρου, του ερευνητή και του χορηγού, αν δεν παρέχονται αλλού·
- ε) τον αριθμό ταυτοποίησης συμμετέχοντα/αριθμό θεραπείας και, όπου ισχύει, τον αριθμό επίσκεψης· και
- στ) την περίοδο χρήσης (ημερομηνία λήξης ή επανελέγχου, αναλόγως με ό,τι ισχύει), υπό μορφή μήνα και έτους και με τρόπο ώστε να αποφεύγεται κάθε ασάφεια.

B. ΜΗ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΑ ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

6. Στη στοιχειώδη και στην εξωτερική συσκευασία εμφανίζονται τα ακόλουθα πληροφοριακά στοιχεία:

- α) το όνομα του κύριου υπεύθυνου επικοινωνίας·
- β) η ονομασία του φαρμάκου, ακολουθούμενη από την περιεκτικότητα και τη φαρμακευτική μορφή του·
- γ) η ποιοτική και ποσοτική σύνθεση των δραστικών ουσιών ανά μονάδα δόσης·
- δ) ο αριθμός παρτίδας ή ο κωδικός που ταυτοποιεί τα περιεχόμενα και τη διαδικασία συσκευασίας·
- ε) ο κωδικός αναφοράς της κλινικής δοκιμής, που επιτρέπει την ταυτοποίηση του κέντρου της κλινικής δοκιμής, του ερευνητή και του συμμετέχοντα·

▼B

- στ) οι οδηγίες χρήσης (μπορεί να γίνεται παραπομπή σε φυλλάδιο ή άλλο επεξηγηματικό έγγραφο που προορίζεται για τον συμμετέχοντα ή για το άτομο το οποίο χορηγεί το προϊόν)·
- ζ) η φράση «Μόνο για χρήση σε κλινική δοκιμή» ή παρόμοια διατύπωση·
- η) οι συνθήκες φύλαξης, και
- θ) η περίοδος χρήσης (ημερομηνία λήξης ή επανελέγχου κατά περίπτωση).

Γ. ΠΡΟΣΘΕΤΗ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΓΙΑ ΤΑ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΑ ΥΠΟ ΕΡΕΥΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

7. Σύμφωνα με το άρθρο 67 παράγραφος 2, στη στοιχειώδη και στην εξωτερική συσκευασία εμφανίζονται τα ακόλουθα πληροφοριακά στοιχεία:
- α) το όνομα του κύριου υπεύθυνου επικοινωνίας·
 - β) ο κωδικός αναφοράς της κλινικής δοκιμής, που επιτρέπει την ταυτοποίηση του κέντρου της κλινικής δοκιμής, του ερευνητή, του χορηγού και του συμμετέχοντα.
 - γ) η φράση «Μόνο για χρήση σε κλινική δοκιμή» ή παρόμοια διατύπωση·

Δ. ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ

8. Τα πληροφοριακά στοιχεία που αναφέρονται στα τμήματα Α, Β και Γ, εκτός από εκείνα που αναφέρονται στην παράγραφο 9, είναι δυνατόν να παραλείπονται από την επισήμανση ενός προϊόντος και να διατίθενται με άλλα μέσα (π.χ. με χρήση κεντρικού ηλεκτρονικού συστήματος τυχαιοποίησης, χρήση κεντρικού συστήματος πληροφόρησης) υπό την προϋπόθεση ότι δεν θίγεται η ασφάλεια των συμμετεχόντων, η αξιοπιστία και η ισχύς των δεδομένων. Τα ανωτέρω αιτιολογούνται στο πρωτόκολλο.
9. Τα πληροφοριακά στοιχεία που αναφέρονται στα κατωτέρω σημεία δεν είναι δυνατόν να παραλείπονται από την επισήμανση ενός προϊόντος:
- α) στην παράγραφο 1 στοιχεία β), γ), δ), στ), ι) και ια)·
 - β) στην παράγραφο 4 στοιχεία β), γ), ε), και στ)·
 - γ) στην παράγραφο 5 στοιχεία β), γ), ε), και στ)·
 - δ) στην παράγραφο 6 στοιχεία β), δ), ε), η) και θ).



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VII

ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΙΑΣ

Οδηγία 2001/20/ΕΚ	Παρόν κανονισμός
Άρθρο 1 παράγραφος 1	Άρθρο 1 και άρθρο 2 παράγραφοι 1 και 2, σημεία 1), 2) και 4)
Άρθρο 1 παράγραφος 2	Άρθρο 2 παράγραφος 2 σημείο 30)
Άρθρο 1 παράγραφος 3 πρώτο εδάφιο	—
Άρθρο 1 παράγραφος 3 δεύτερο εδάφιο	Άρθρο 47 τρίτο εδάφιο
Άρθρο 1 παράγραφος 4	Άρθρο 47 δεύτερο εδάφιο
Άρθρο 2	Άρθρο 2
Άρθρο 3 παράγραφος 1	—
Άρθρο 3 παράγραφος 2	Άρθρα 4, 28, 29 και 76
Άρθρο 3 παράγραφος 3	Άρθρο 28 παράγραφος 1 στοιχείο στ)
Άρθρο 3 παράγραφος 4	Άρθρο 28 παράγραφος 1 στοιχείο ζ)
Άρθρο 4	Άρθρα 10 παράγραφος 1, 28, 29 και 32
Άρθρο 5	Άρθρα 10 παράγραφος 2, 28, 29 και 31
Άρθρο 6	Άρθρα 4 έως 14
Άρθρο 7	Άρθρα 4 έως 14
Άρθρο 8	—
Άρθρο 9	Άρθρα 4 έως 14
Άρθρο 10 στοιχείο α)	Άρθρα 15 έως 24
Άρθρο 10 στοιχείο β)	Άρθρο 54
Άρθρο 10 στοιχείο γ)	Άρθρα 37 και 38
Άρθρο 11	Άρθρο 81
Άρθρο 12	Άρθρο 77
Άρθρο 13 παράγραφος 1	Άρθρο 61 παράγραφοι 1 έως 4
Άρθρο 13 παράγραφος 2	Άρθρο 61 παράγραφος 2
Άρθρο 13 παράγραφος 3 πρώτο εδάφιο	Άρθρα 62 παράγραφος 1 και 63 παράγραφοι 1 και 3
Άρθρο 13 παράγραφος 3 δεύτερο εδάφιο	Άρθρο 63 παράγραφος 1
Άρθρο 13 παράγραφος 3 τρίτο εδάφιο	—
Άρθρο 13 παράγραφος 4	Άρθρο 62
Άρθρο 13 παράγραφος 5	—
Άρθρο 14	Άρθρο 66 έως 70
Άρθρο 15 παράγραφος 1	Άρθρο 78 παράγραφοι 1, 2 και 5
Άρθρο 15 παράγραφος 2	Άρθρο 78 παράγραφος 6

▼ **B**

Οδηγία 2001/20/ΕΚ	Παρών κανονισμός
Άρθρο 15 παράγραφος 3	—
Άρθρο 15 παράγραφος 4	—
Άρθρο 15 παράγραφος 5	Άρθρα 57, 58 και 78 παράγραφος 7
Άρθρο 16	Άρθρο 41
Άρθρο 17 παράγραφος 1 στοιχεία α) έως γ)	Άρθρο 42
Άρθρο 17 παράγραφος 1 στοιχείο δ)	—
Άρθρο 17 παράγραφος 2	Άρθρο 43
Άρθρο 17 παράγραφος 3 στοιχείο α)	—
Άρθρο 17 παράγραφος 3 στοιχείο β)	Άρθρο 44 παράγραφος 1
Άρθρο 18	—
Άρθρο 19 πρώτο εδάφιο πρώτη περίοδος	Άρθρο 75
Άρθρο 19 πρώτο εδάφιο δεύτερη περίοδος	Άρθρο 74
Άρθρο 19 δεύτερο εδάφιο	Άρθρο 92
Άρθρο 19 τρίτο εδάφιο	—
Άρθρο 20	—
Άρθρο 21	Άρθρο 88
Άρθρο 22	—
Άρθρο 23	—
Άρθρο 24	—