

32001L0020

L 121/34

EUROOPA ÜHENDUSTE TEATAJA

1.5.2001

EUROOPA PARLAMENDI JA NÕUKOGU DIREKTIIV 2001/20/EÜ,

4. aprill 2001,

liikmesriikide õigus- ja haldusnormide ühtlustamise kohta, mis käsitlevad hea kliinilise tava rakendamist inimintervishoios kasutatavate ravimite kliinilistes uuringutes

EUROOPA PARLAMENT JA EUROOPA LIIDU NÕUKOGU,

etikakomitee ja liikmesriikide pädevate asutuste kontrollil ning isikuandmete kaitse eeskirjadel.

võttes arvesse Euroopa Ühenduse asutamislepingut, eriti selle artiklit 95,

võttes arvesse komisjoni ettepanekut, ⁽¹⁾

võttes arvesse majandus- ja sotsiaalkomitee arvamust, ⁽²⁾

toimides asutamislepingu artiklis 251 sätestatud korras ⁽³⁾

ning arvestades järgmist:

(1) Nõukogu 26. jaanuari 1965. aasta direktiiviga 65/65/EMÜ ravimeid käsitlevate õigus- ja haldusnormide ühtlustamise kohta ⁽⁴⁾ nõutakse, et ravimi turuleviimisloa taotlusega oleks kaasas toimik, mis sisaldab üksikasju ja dokumente tootega läbiviidud testide ja kliiniliste uuringute tulemuste kohta. Nõukogu 20. mai 1975. aasta direktiivis 75/318/EMÜ ravimite kontrolliga seotud analüütilisi, farmakoloogilis-toksikoloogilisi ja kliinilisi standardeid ning protokolle käsitlevate liikmesriikide õigusaktide ühtlustamise kohta ⁽⁵⁾ on sätestatud toimikute koostamise ja esitamise ühtsed eeskirjad.

(2) Inimestega läbiviidavate kliiniliste uuringute aktsepteeritud alus rajaneb inimõiguste ja inimväärikuse kaitsel, kui silmas pidada bioloogia ja meditsiini rakendamist, näiteks kajastub see Helsingi deklaratsiooni 1996. aasta versioonis. Kliiniliste uuringute subjektide kaitse tagatakse riski hindamisega, mis põhineb enne igasugust kliinilist uurimist tehtavate toksikoloogiliste katsete tulemustel,

(3) Isikute suhtes, kes ei ole võimelised andma kliiniliste uuringute jaoks juriidilist nõusolekut, tuleks kohaldada erikaitset. Sellekohaste eeskirjade kehtestamise kohustus lasub liikmesriikidel. Selliseid isikuid ei tohi kaasata kliinilistesse uuringutesse, kui on võimalik saada samu tulemusi isikutega, kes on suutelised andma oma nõusoleku. Kõnealused isikud tuleks kaasata kliinilistesse uuringutesse ainult siis, kui on alust arvata, et patsient saaks ravimi manustamisest riski ületavat otsest kasu. Siiski on vaja teha kliinilisi uuringuid lastega, et parandada nende ravivõimalusi. Lapsed moodustavad ohult osa elanikkonnast, sest nende arengulised, füsioloogilised ja psüühilised näitajad erinevad täiskasvanute omadest, mistõttu ealiste iseärasuste ja arenguga seotud uuringud on nende seisukohast tähtsad. Lastele mõeldud ravimite, sealhulgas vaktsiinide suhtes tuleb enne nende laialdast kasutamist viia läbi teaduslikud katsed. Laialdane kasutamine on võimalik vaid siis, kui tagatakse nende ravimite täielikud uuringud, mis võiksid tõenäoliselt omada märkimisväärset kliinilist väärtust laste jaoks. Selleks nõutavad kliinilised uuringud tuleks läbi viia tingimustel, mis võimaldaksid subjektide võimalikult head kaitset. Seetõttu tuleb sätestada kriteeriumid laste kaitseks kliinilistes uuringutes.

(4) Muude isikute puhul, kes ei ole võimelised andma oma nõusolekut, näiteks dementsed isikud, psühhiaatrilised patsiendid jne, peaks nende kaasamine kliinilistesse uuringutesse olema veelgi rohkem piiratud. Kõigile neile isikutele võib uuritavat ravimit manustada ainult siis, kui on alust arvata, et patsient saaks ravimi manustamisest riski ületavat otsest kasu. Lisaks on sellistel juhtudel enne kliinilises uuringus osalemist vaja patsiendi seadusliku esindaja kirjeldada nõusolekut, mis on antud koostöös raviarstiga.

⁽¹⁾ EÜT C 306, 8.10.1997, lk 9 ja EÜT C 161, 8.6.1999, lk 5.

⁽²⁾ EÜT C 95, 30.3.1998, lk 1.

⁽³⁾ Euroopa Parlamendi 17. novembri 1998. aasta arvamus (EÜT C 379, 7.12.1998, lk 27). Nõukogu 20. juuli 2000. aasta ühine seisukoht (EÜT C 300, 20.10.2000, lk 32) ja Euroopa Parlamendi 12. detsembri 2000. aasta otsus. Nõukogu 26. veebruari 2001. aasta otsus.

⁽⁴⁾ EÜT 22, 9.2.1965, lk 1/65. Direktiivi on viimati muudetud nõukogu direktiiviga 93/39/EMÜ (EÜT L 214, 24.8.1993, lk 22).

⁽⁵⁾ EÜT L 147, 9.6.1975, lk 1. Direktiivi on viimati muudetud komisjoni direktiiviga 1999/83/EÜ (EÜT L 243, 15.9.1999, lk 9).

(5) Seadusliku esindaja mõiste viitab olemasolevatele siseriiklikele õigusaktidele ning järelikult võib selleks olla siseriiklikes õigusaktides ettenähtud füüsiline või juriidiline isik, ametiasutus ja/või organ.

(6) Tervise optimaalse kaitse saavutamiseks ei viida ühenduses ega kolmandates riikides läbi iganenud ega korduvaid katseid. Seetõttu peaks ravimite väljatöötamise tehniliste

nõuete ühtlustamine toimuma asjakohasel tasandil, eelkõige ühtlustamise rahvusvahelisel konverentsil.

(7) Ravimite puhul, mis kuuluvad nõukogu 22. juuli 1993. aasta määruse (EMÜ) nr 2309/93 (milles sätestatakse ühenduse kord inimtervishoiu ja veterinaarias kasutatavate ravimite lubade andmise ja järelevalve kohta ning millega asutatakse Euroopa Ravimihindamisamet) ⁽¹⁾ lisa A osa rakendusalas, mis hõlmab geeni- või rakute-raapiaks mõeldud tooteid, peab Euroopa Ravimihindamisamet (edaspidi "amet"), keda abistab ravimpreparaatide komitee, andma teadusliku hinnangu enne seda, kui komisjon annab müügiloa. Hindamise käigus võib nimetatud komitee nõuda kõiki üksikasju kliiniliste uuringute tulemuste kohta, millel müügiloa taotlus põhineb, ja järelkult ka selle kohta, kuidas need uuringud on läbi viidud, ning sama komitee võib isegi nõuda müügiloa taotluse esitajalt, et see viiks läbi kliinilisi lisauuringuid. Seetõttu tuleks kehtestada säte, mis võimaldaks ametil saada täielikku teavet nende ravimite kõikide kliiniliste uuringute läbiviimise kohta.

(8) Ühtne arvamus iga asjaomase liikmesriigi jaoks vähendab viivitusi uuringute alustamisel, ohustamata uuringutes osalevate inimeste heaolu ja välistamata võimalust uurimus konkreetsetes kohtades tagasi lükata.

(9) Teave kliiniliste uuringute sisu, alustamise ja lõpetamise kohta peaks olema kättesaadav liikmesriikidele, kus uuringud toimuvad, ning kõigil teistel liikmesriikidel peaks olema juurdepääs samale teabele. Seetõttu tuleks moodustada seda teavet koondav Euroopa andmebaas, võttes arvesse konfidentsiaalsuseeskirju.

(10) Kliinilised uuringud on kompleksed toimingud, mis tavaliselt kestavad ühe aasta või mitu aastat ning hõlmavad arvukalt osalejaid ja mitmeid uuringukohti, sageli eri liikmesriikides. Liikmesriikide praegune praktika kliiniliste uuringute alustamisel ja teostamisel lahknub märkimisväärselt ning nende läbiviimismõõdud on väga erinevad. See omakorda põhjustab viivitusi ja komplikatsioone, mis kahjustavad uuringute tõhusat läbiviimist ühenduses. Seetõttu on vaja lihtsustada ja ühtlustada neid uuringuid käsitlevaid rakendussätteid, kehtestada selge ja läbipaistev kord ning luua tingimused kliiniliste uuringute tõhusaks kooskõlastamiseks ühenduse asjaomaste asutuste vahel.

(11) Üldiselt peaks loa andmine olema kaudne, st kui eetikakomitee on hääletanud positiivselt ja pädev asutus ei ole ettenähtud aja jooksul vastuväiteid esitanud, peaks olema võimalik kliinilisi uuringuid alustada. Erandjuhtudel, mis tekivad eriti raskete probleemide puhul, tuleks nõuda selgesõnalist kirjalikku luba.

(12) Uuritavate ravimite suhtes tuleks kohaldada hea tootmistava põhimõtteid.

(13) Nende toodete märgistamise kohta tuleks kehtestada erisätted.

(14) Mittekaubanduslikest kliinilistest uuringutest, mida viivad läbi teadlased farmaatsiatööstuse osaluseta, võib olla asjaomastele patsientidele suur kasu. Seetõttu peaks direktiiv võtma arvesse nende uuringute eriolukorda, mille kavandamine ei nõua iseloomulikku tootmis- või pakendusprotsessi, kui need uuringud viiakse läbi ravimitega, millel on müügiluba direktiivi 65/65/EMÜ tähenduses, ravimid toodetakse või imporditakse kooskõlas direktiivide 75/319/EMÜ ja 91/356/EMÜ sätetega ning patsientidel on samad sümptomid, kui on osutatud selles müügilooas. Sellisteks uuringuteks mõeldud uuritavate ravimite märgistuse suhtes tuleks kohaldada lihtsustatud sätteid, mis on ettenähtud uuritavate toodete hea tootmistava suunistes ja direktiivis 91/356/EMÜ.

(15) Et inimeste kaasamine kliinilistes uuringutes osalejatena oleks õigustatud, on vaja kontrollida vastavust hea kliinilise tava standarditele ning allutada andmed, teave ja dokumendid kontrollile, tõendamaks, et need on nõuetekohaselt koostatud, dokumenteeritud ja esitatud.

(16) Uuringus osalev isik peab nõustuma sellega, et pädevad asutused ja nõuetekohaste volitustega isikud kontrollivad inspekteerimise käigus tema isikuandmeid eeldusel, et isikuandmetesse suhtutakse range konfidentsiaalsusega ja neid ei tehta avalikult kättesaadavaks.

(17) Käesolevat direktiivi tuleb kohaldada, ilma et see piiraks Euroopa Parlamendi ja nõukogu 24. oktoobri 1995. aasta direktiivi 95/46/EÜ üksikisikute kaitse kohta isikuandmete töötlemisel ja selliste andmete vaba liikumise kohta. ⁽²⁾

(18) Samuti on vaja sätestada kliiniliste uuringute ajal ilmneva kõrvaltoime järelevalve, kasutades ühenduse (ravimiohutuse) järelevalvekorda, et tagada igasuguse kliinilise uuringu viivitamatu lõpetamine, kui riskitase on vastuvõetamatu.

⁽¹⁾ EÜT L 214, 24.8.1993, lk 1. Määrust on muudetud komisjoni määrusega (EÜ) nr 649/98 (EÜT L 88, 24.3.1998, lk 7).

⁽²⁾ EÜT L 281, 23.11.1995, lk 31.

- (19) Käesoleva direktiivi rakendamiseks vajalikud meetmed tuleks vastu võtta vastavalt nõukogu 28. juuni 1999. aasta direktiivile 1999/468/EÜ, millega kehtestatakse komisjoni rakendusvolituste kasutamise menetlused, ⁽¹⁾

uuritava ravimi imendumist, jaotumist, ainevahetust ja eritumist, eesmärgiga määrata selle (nende) ohutus ja/või tõhusus.

Mõiste hõlmab kliinilisi uuringuid, mis viiakse läbi kas ühes või mitmes kohas ja kas ühes või mitmes liikmesriigis;

ON VASTU VÕTNUD KÄESOLEVA DIREKTIIVI:

Artikkel 1

Rakendusala

1. Käesolevas direktiivis kehtestatakse, eelkõige silmas pidades hea kliinilise tava rakendamist, erisätted kliiniliste uuringute, sealhulgas mitmes keskusel läbiviidavate uuringute tegemiseks, mis toimuvad inimestega ja hõlmavad direktiivi 65/65/EMÜ artikli 1 määratluse kohaseid ravimeid. Käesolevat direktiivi ei kohaldata ravisse mitte sekkuvate uuringute suhtes.

2. Hea kliiniline tava on rahvusvaheliselt tunnustatud eetiliste ja teaduslike kvaliteedinõuete kogum, mida tuleb täita inimeste osalusel toimuvate kliiniliste uuringute kavandamisel, läbiviimisel, dokumenteerimisel ja aruannete esitamisel. Selle hea tava täitmine tagab uuritavate isikute õiguste, ohutuse ja heaolu kaitse ning kliiniliste uuringute tulemuste usaldusväärsuse.

3. Hea kliinilise tava põhimõtted ja neid põhimõtteid järgivad üksikasjalikud suunised võetakse vastu ning vajaduse korral vaadatakse läbi, võtmaks arvesse teaduse ja tehnika arengut, artikli 21 lõikes 2 ettenähtud korras.

Komisjon avaldab need üksikasjalikud suunised.

4. Kõigi kliiniliste uuringute, sealhulgas biosaadavust ja bioekvivalentsust käsitlevate uuringute kavandamisel, läbiviimisel ja nende kohta aruannete esitamisel lähtutakse hea kliinilise tava põhimõtetest.

Artikkel 2

Mõisted

Käesolevas direktiivis kasutatakse järgmisi mõisteid.

- a) *kliiniline uuring* — igasugused inimestega tehtavad uuringud, mille eesmärk on avastada või tõestada ühe või mitme uuritava ravimi kliiniline, farmakoloogiline ja/või muu farmakodünaamiline toime ja/või kindlaks teha ühe või mitme uuritava ravimi mis tahes kõrvaltoime ja/või uurida ühe või mitme

- b) *mitmes keskusel tehtav kliiniline uuring* — kliiniline uuring, mis viiakse läbi ühtse uuringuplaani kohaselt mitmes kohas ja seetõttu mitme uurija poolt, uuringu kohad võivad olla ühes liikmesriigis, mitmes liikmesriigis ja/või liikmesriikides ja kolmandates riikides;

- c) *ravisse mitte sekkuv uuring* — uuring, mille puhul ravimit (ravimeid) määratakse tavalises korras vastavalt müügiloo tingimustele. Patsiendile konkreetse ravistrateegia määramist ei otsustata eelnevalt uuringuplaani alusel, see toimub tavalises korras ning ravimi määramine eristub selgelt otsusest kaasata patsient uuringusse. Patsientide suhtes ei kohaldata diagnostilisi või jälgimisega seotud lisaprotseduure ning kogutud andmete analüüsimiseks kasutatakse epidemioloogilisi meetodeid;

- d) *uuritav ravim* — toimeaine ravimvorm või platseebo, mida uuritakse või kasutatakse võrdlusainena kliinilises uuringus, sealhulgas juba müügiluba omavad ravimid, mida kasutatakse või koostatakse (kujundatakse või pakendatakse) müügiluba omavast ravimvormist erinevalt või mida kasutatakse eesmärgil, mis müügiloyal puudub, või mida kasutatakse selleks, et saada müügiloo ravimvormi kohta lisateavet;

- e) *sponsor* — üksikisik, ettevõtte, institutsioon või organisatsioon, kes vastutab kliinilise uuringu algatamise, juhtimise ja/või rahastamise eest;

- f) *uurija* — arst või isik, kellel on uuringute läbiviimiseks liikmesriigi nõuetele vastav eriala oma teadustöö ja patsientide ravimiskogemuse tõttu. Uurija vastutab kliinilise uuringu läbiviimise eest uuringu kohas. Kui uuringu viib uuringu kohas läbi mitmest isikust koosnev meeskond, on uurija meeskonna eest vastutav juht ja teda võib nimetada uuringu juhiks;

- g) *uurijateatmik* — inimestega läbiviidavates ravimi või ravimite uuringutes uuritava ravimi või uuritavate ravimite asjakohaste kliiniliste ja mittekliiniliste andmete kogum;

- h) *uuringuplaan* — dokument, milles kirjeldatakse uuringu eesmärki (eesmärke), kavandamist, meetodikat, statistilisi kaalutlusi ja korraldust. Termin "uuringuplaan" viitab nii uuringuplaanile, uuringuplaani järjestikustele versioonidele kui ka uuringuplaani muudatustele;

- i) *subjekt* — isik, kes osaleb kliinilises uuringus uuritava ravimi saajana või kontrollisikuna;

⁽¹⁾ EÜT L 184, 17.7.1999, lk 23.

j) *teadev nõusolek* — kliinilises uuringus osalemise otsus, mis peab olema kirjalik, varustatud kuupäeva ja allkirjaga, selle teeb vabatahtlikult isik, kes on võimeline andma oma nõusolekut, olles saanud asjakohase dokumenteeritud teabe uuringu olemuse, tähtsuse, mõjude ja riskide kohta, või kui isik ei ole võimeline andma oma nõusolekut, teeb otsuse tema seaduslik esindaja; kui kõnealune isik ei ole võimeline kirjutama, võib erandjuhtudel anda suulise nõusoleku vähemalt ühe tunnistaja juuresolekul vastavalt siseriiklikele õigusaktidele.

k) *eetikakomitee* — liikmesriigi sõltumatu organ, mis koosneb tervishoiu professionaalidest ja meditsiinivälisest liikmetest, kelle kohustus on kaitsta uuringus osalevate inimeste õigusi, ohutust ja heaolu ning anda avalik hinnang, väljendades muu hulgas oma arvamust uuringuplaani, uurijate sobivuse ja vahendite sobivuse üle ning meetodite ja dokumentide üle, mida kasutatakse uuringu subjektide teavitamiseks ja nende teadva nõusoleku saamiseks;

l) *kontroll* — pädeva asutuse toiming, mis seisneb dokumentide, vahendite, andmete, kvaliteedi tagamise korra ja kõige muu sellise ametlikus läbivaatamises, mis on pädeva asutuse arvatel seotud kliinilise uuringuga ja mis võivad asuda uuringu kohas, sponsori ja/või selle organisatsiooni rajatistes, kellega on sõlmitud leping, või muudes ettevõtetes, mida pädev asutus peab kohaseks kontrollida;

m) *kõrvalekalle* — mis tahes ebasoovitavad meditsiinilised nähud patsiendil või kliinilise uuringu subjektil, kellele on manustatud ravimit, ja mis ei pruugi olla selle raviga põhjuslikus seoses;

n) *kõrvaltoime* — kõik ebasoovitavad ja tahtmatud reaktsioonid uuritava ravimi suhtes seoses ükskõik millise manustatud annusega;

o) *tõsine kõrvalekalle või raske kõrvaltoime* — igasugused ebasoovitavad meditsiinilised nähud või mõjud, mis ükskõik millise annuse juures lõpevad surmaga, on eluohtlikud, vajavad haiglaravile paigutamist või selle pikendamist, põhjustavad püsivat või tõsist invaliidisust või teovõimetust või kaasasündinud väärarendeid või sünnidefekte;

p) *ootamatu kõrvaltoime* — kõrvaltoime, mille olemus või raskus ei vasta kohaldatavale tootekirjeldusele (nt uuritava müügiloata ravimi uurijateatmikule või müügiloaga ravimi tootekirjelduse kokkuvõttele).

Artikkel 3

Kliinilistes uuringutes osalejate kaitse

1. Käesolevat direktiivi kohaldatakse, ilma et see piiraks siseriiklike õigusnorme kliiniliste uuringute subjektide kaitse kohta, kui need õigusnormid hõlmavad rohkemat kui käesolev direktiiv ja on kooskõlas selles kindlaksmääratud korra ja ajaga. Liikmesriigid võtavad vastu üksikasjalikud eeskirjad, kui nad ei ole seda veel teinud, et kaitsta kuritarvituse eest neid isikuid, kes ei ole võimelised andma oma teadvat nõusolekut.

2. Kliinilist uuringut võib läbi viia ainult siis, kui eelkõige:

a) on võrreldud uuringu üksiku subjekti ettenägematuid riske ning ebamugavusi ja teiste praeguste ning tulevaste patsientide eeldatavat kasu. Kliinilise uuringu võib alata ainult siis, kui eetikakomitee ja/või pädev asutus on jõudnud järeldusele, et eeldatavad terapeutilised ja rahvatervisele ilmnevad kasud õigustavad võetavaid riske, ning uuringut võib jätkata ainult siis, kui selle nõude täitmist kontrollitakse pidevalt;

b) uuringu subjekt või tema seaduslik esindaja, kui isik ei ole võimeline andma teadvat nõusolekut, on olnud võimeline eelneval kohtumisel uurija või uuriva meeskonna liikmega saada aru uuringu eesmärkidest, riskidest ja ebamugavustest ning tingimustest, mille alusel seda läbi viiakse, ning teda on ühtlasi teavitatud õigusest igal ajal uuringus osalemine lõpetada;

c) tagatakse uuringu subjekti õigused füüsilisele ja vaimsele puutumatusele, eraelu puutumatusele ja teda puudutavate andmete kaitsele vastavalt direktiivile 95/46/EÜ;

d) uuringu subjekt või tema seaduslik esindaja, kui isik ei ole võimeline andma teadvat nõusolekut, on andnud kirjaliku nõusoleku pärast seda, kui teda on teavitatud kliinilise uuringu olemusest, tähtsusest, mõjudest ja riskidest; kui isik ei ole võimeline kirjutama, võib erandjuhtudel anda suulise nõusoleku vähemalt ühe tunnistaja juuresolekul vastavalt siseriiklikele õigusaktidele;

e) uuringu subjekt võib kahju kandmata igal ajal kliinilises uuringus osalemise lõpetada, tühistades oma teadva nõusoleku;

f) on sätestatud kindlustus või hüvitis uurija ja sponsori kohustuste katmiseks.

3. Uuringu subjektidele antava meditsiinilise abi ja nende huvides tehtavate meditsiiniliste otsuste eest vastutab asjakohaselt kvalifitseeritud arst või, vastavalt olukorrale, kvalifitseeritud hambarst.

4. Uuringus osalejale teatatakse kontaktpunkt, kust ta võib saada lisateavet.

Artikkel 4

Kliinilised uuringud alaealistega

Lisaks muudele asjakohasele piirangule võib kliinilisi uuringuid alaealistega teha ainult siis, kui:

- a) on olemas lapsevanemate või seadusliku esindaja teadev nõusolek; nõusolek peab kajastama alaealise eeldatavat tahet ja nõusoleku võib igal ajal alaealist kahjustamata tühistada;
- b) alaealistega töötamise kogemust omavad töötajad on andnud alaealisele vastavalt tema arusaamisvõimele teavet uuringu, sellega seotud riskide ja kasu kohta;
- c) uurija või vajaduse korral uuringu juht võtab arvesse oma arvamust formuleerida ja seda teavet hinnata suutva alaealise sõnaselget tahet keelduda kliinilises uuringus osalemisest või lõpetada selles osalemine ükskõik millal;
- d) ei pakuta soodustusi ega rahalisi ahvatlusi, välja arvatud kompensatsioon;
- e) kliinilisest uuringust saab patsiendirühm mingit otsest kasu ja ainult siis, kui see uurimine on esmatähtis nende andmete tõendamiseks, mis on saadud teadvat nõusolekut anda suutvate isikute kliinilistest uuringutest või muude teaduslike meetoditega; lisaks sellele peaks uuring olema otseselt seotud kõnealuse alaealise kliinilise seisukorraga või uuringu sellise olemusega, et seda saab läbi viia ainult alaealistel;
- f) täidetakse ameti vastavaid teaduslikke suuniseid;
- g) kliinilised uuringud on kavandatud nii, et viia miinimumini valu, ebamugavus, hirm ja igasugune muu prognoositav risk, mis on seotud haiguse ja arenguetaapiga; nii riskilävi kui stressitase tuleb konkreetselt kindlaks määrata ning seda peab pidevalt kontrollima;
- h) uuringuplaani on kinnitanud pediaatrilise pädevusega või pediaatrias ilmnevate kliiniliste, eetiliste ja psühhosotsiaalsete probleemide suhtes nõu küsinud eetikakomitee; ja
- i) patsiendi huvid domineerivad alati teaduslike ja ühiskondlike huvide üle.

Artikkel 5

Kliinilised uuringud teovõimetute isikutega, kes ei ole suutelised andma teadvat juriidilist nõusolekut

Muude isikute puhul, kes ei ole võimelised andma teadvat juriidilist nõusolekut, kehtivad kõik asjakohased nõuded, mis on loetletud nõusolekut anda suutvate isikute puhul. Lisaks neile nõuetele lubatakse kliinilistesse uuringutesse kaasata teovõimetuid isikuid, kes ei ole andnud või ei ole keeldunud andmast teadvat nõusolekut enne nende teovõimetuks tunnistamist ainult siis, kui:

- a) on olemas seadusliku esindaja teadev nõusolek; nõusolek peab kajastama uuringu subjekti eeldatavat tahet ja seda võib igal ajal tühistada, ilma et see kahjustaks uuringu subjekti;
- b) isikule, kes ei ole suuteline andma teadvat juriidilist nõusolekut, on antud vastavalt tema arusaamisvõimele teavet uuringu, sellega seotud riskide ja kasu kohta;
- c) uurija või vajaduse korral uuringu juht võtab arvesse oma arvamust formuleerida ja seda teavet hinnata suutva uuringu subjekti sõnaselget tahet keelduda kliinilises uuringus osalemisest või lõpetada selles osalemine ükskõik millal;
- d) ei pakuta soodustusi ega rahalisi ahvatlusi, välja arvatud kompensatsioon;
- e) uuring on esmatähtis selleks, et tõendada teadvat nõusolekut anda suutvate isikutega või muude uurimismeetoditega tehtud kliiniliste uuringute andmeid, ja on otseselt seotud teovõimetu täiskasvanu eluohtliku või invaliidistava kliinilise seisundiga;
- f) kliinilised uuringud on kavandatud nii, et viia miinimumini valu, ebamugavus, hirm ja igasugune muu risk, mis on seotud haiguse ja arenguetaapiga; nii riskilävi kui stressitase tuleb konkreetselt kindlaks määrata ning seda peab pidevalt kontrollima;
- g) uuringuplaani on kinnitanud asjaomase haiguse ja patsientide alal pädev või asjaomase haiguse ja patsientidega seotud kliiniliste, eetiliste ja psühhosotsiaalsete küsimuste suhtes nõu küsinud eetikakomitee;
- h) patsiendi huvid domineerivad alati teaduslike ja ühiskondlike huvide üle; ja
- i) on alust arvata, et patsient saab uuritava ravimi manustamisest riski ületavat kasu või riski ei olegi.

Artikkel 6

Eetikakomitee

1. Kliiniliste uuringute sooritamise eesmärgil võtavad liikmesriigid meetmed, mida on vaja eetikakomitee loomiseks ja toimimiseks.
2. Eetikakomitee avaldab oma arvamuse igas nõutavas küsimuses enne kliinilise uuringu algust.
3. Oma arvamuse kujundamisel võtab eetikakomitee arvesse eelkõige järgmist:
 - a) kliinilise uuringu ja uuringu kavandamise asjakohasust;
 - b) kas artikli 3 lõike 2 punktis a nõutav eeldatava kasu ja riskide hinnang on rahuldav ning kas järeldused on õigustatud;

c) uuringuplaani;

Artikkel 7

d) uurija ja abipersonali sobivust;

Ühtne arvamus

e) uurijateatmikku;

Mitmes keskuses tehtavate kliiniliste uuringute puhul, mis viiakse läbi ainult ühe liikmesriigi territooriumil, sätestavad liikmesriigid korra, mille alusel antakse eetikakomiteede arvust sõltumata selle liikmesriigi jaoks ühtne arvamus.

f) vahendite kvaliteeti;

g) teadva nõusoleku saamiseks antava kirjaliku teabe piisavust ja terviklikkust ning saamise korda, samuti kas uuringu läbiviimine isikutega, kes ei ole võimelised andma teadvat nõusolekut, on õigustatud, arvestades artiklis 3 sätestatud eripiiranguid;

Mitmes keskuses tehtavate kliiniliste uuringute puhul, mis viiakse samaaegselt läbi mitmes liikmesriigis, antakse iga kliinilise uuringuga seotud liikmesriigi jaoks ühtne arvamus.

h) hüvitamist ja kompenseerimist kliinilisest uuringust tuleneva vigastuse või surma korral;

Artikkel 8

Üksikasjalikud suunised

i) igasugust kindlustust või hüvitist uurija ja sponsori kohustuste katmiseks;

Liikmesriikide ja huvitatud pooltega konsulteerinud komisjon koostab ja avaldab üksikasjalikud suunised eetikakomiteele arvamuse saamiseks esitatava taotluse vormingu ja dokumentide kohta, eelkõige seoses teabega, mida antakse uuringu subjektidele ning isikuandmete kaitse kohaste tagatiste kohta.

j) mil määral ja kuidas vajaduse korral uurijaid ja uuringu subjekte tasustatakse või antakse neile kompensatsiooni ning sponsori ja uuringu koha igasuguste kokkulepete asjakohaseid aspekte;

k) uuringu subjektide värbamiskorda.

Artikkel 9

Kliinilise uuringu alustamine

4. Ilma et see piiraks käesoleva artikli kohaldamist, võib liikmesriik otsustada, et artikli 9 eesmärkide saavutamiseks määratud pädeva asutuse kohustuseks on kaaluda ja esitada oma arvamus käesoleva artikli lõike 3 punktides h, i ja j osutatud küsimustes.

1. Liikmesriigid võtavad vajalikud meetmed, et tagada käesolevas artiklis kirjeldatud kliinilise uuringu alustamiskorra täitmine.

Kui liikmesriik kasutab seda võimalust, teatab ta sellest komisjonile, teistele liikmesriikidele ja ametile.

Sponsor võib alustada kliinilist uuringut alles siis, kui ta on saanud eetikakomiteelt positiivse arvamuse ja juhul, kui kõnealuse liikmesriigi pädev asutus ei ole teda teavitanud uuringu vastuvõetamatuse mis tahes põhjustest. Nende otsuste saamiseks vajalikud menetlused võivad toimuda üheaegselt või mitte, sõltuvalt sponsorist.

5. Eetikakomiteel on oma põhjendatud arvamuse esitamiseks taotluse esitajale ja asjaomase liikmesriigi pädevale asutusele aega 60 päeva alates kehtiva taotluse saamisest.

2. Enne mingi kliinilise uuringu alustamist peab sponsor esitama kehtiva loa saamise taotluse selle liikmesriigi pädevale asutusele, kus ta kavandab kliinilise uuringu läbiviimist.

6. Aja jooksul, mil eetikakomitee uurib taotlust arvamuse kujundamiseks, võib ta saata ainult ühe taotluse saada teavet lisaks sellele, mida taotluse esitaja on juba esitanud. Lõikes 5 sätestatud ajavahemik peatatakse kuni lisateabe saamiseni.

3. Kui liikmesriigi pädev asutus teatab sponsorile põhjused, miks uuring ei ole vastuvõetav, võib sponsor ainult ühe korra muuta lõikes 2 osutatud taotluse sisu, võttes arvesse esitatud põhjuseid. Kui sponsoril ei õnnestu taotlust vastavalt muuta, loetakse taotlus tagasilükatuks ja kliinilist uuringut ei tohi alustada.

7. Lõikes 5 sätestatud 60päevase ajavahemiku pikendamist ei lubata, välja arvatud uuringute puhul, mis hõlmavad geeniteraapia või somaatilise rakuteraapia ravimeid või geneetiliselt muundatud organisme sisaldavaid ravimeid. Sel juhul lubatakse seda pikendada veel maksimaalselt 30 päeva võrra. Nende ravimite puhul võib 90päevast ajavahemikku pikendada veel 90 päeva võrra, kui konsulteeritakse rühma või komiteega vastavalt asjaomase liikmesriigi määrustele ja korrale. Ksenogeense rakuteraapia puhul ei ole loa andmise ajavahemik piiratud.

4. Pädev asutus vaatab lõikes 2 sätestatud kehtiva loataotluse läbi võimalikult kiiresti ning mitte pikema aja kui 60 päeva jooksul. Liikmesriigid võivad oma pädevuse piires sätestada 60 päevast lühema ajavahemiku, kui see vastab kehtivale tavale. Kuid pädev asutus võib sponsorile enne selle ajavahemiku lõppu teatada, et nõusoleku andmata jätmiseks põhjuseid ei ole.

Esimeses lõigus osutatud ajavahemikku ei lubata pikendada, välja arvatud lõikes 6 loetletud ravimite kliinilised uuringud, mille puhul lubatakse aega pikendada maksimaalselt 30 päeva võrra. Nende ravimite puhul võib 90päevast ajavahemikku pikendada veel 90 päeva võrra, kui konsulteeritakse rühma või komiteega vastavalt asjaomase liikmesriigi määrustele ja korrale. Ksenogeense rakuteraapia puhul ei ole loa andmise ajavahemik piiratud.

5. Ilma et see piiraks lõike 6 kohaldamist, võib nõuda kirjalikku luba enne kliinilise uuringu alustamist nende ravimite uuringute puhul, millel ei ole müügiluba direktiivi 65/65/EMÜ tähenduses ja millele osutatakse määruse (EMÜ) nr 2309/93 lisa A osas ning muude eriomadustega ravimite puhul, näiteks ravimid, mille toimeaine või toimeained on inim- või loomse päritoluga bioloogiline toode või bioloogilised tooted või mis sisaldavad inim- või loomse päritoluga bioloogilisi komponente või mille tootmise puhul on tarvis selliseid komponente.

6. Kirjalikku luba nõutakse enne selliste kliiniliste uuringute alustamist, mis hõlmavad geeniteraapia või somaatilise rakuteraapia, sealhulgas ksenogeense rakuteraapia ravimeid, ja kõigi ravimite puhul, mis sisaldavad geneetiliselt muundatud organisme. Geeniteraapia uuringuid, mille tulemuseks on uuringu subjekti algse geneetilise identiteedi muutmine, ei tohi läbi viia.

7. Käesolev luba antakse välja, ilma et see piiraks geneetiliselt muundatud mikroorganismide isoleeritud kasutamist käsitleva nõukogu 23. aprilli 1990. aasta direktiivi 90/219/EMÜ⁽¹⁾ ning geneetiliselt muundatud organismide tahtlikku keskkonda viimist käsitleva nõukogu 23. aprilli 1990. aasta direktiivi 90/220/EMÜ⁽²⁾ sätete kohaldamist.

8. Komisjon koostab koostöös liikmesriikidega ja avaldab üksik- asjalikud suunised:

a) lõikes 2 osutatud taotluse vormingu ja sisu kohta ning taotluse toetuseks sellega koos esitatavate dokumentide kohta, uuritava ravimi kvaliteedi ja tootmise kohta, kõikvõimalike toksikoloogiliste ja farmakoloogiliste katsete kohta, uuritava ravimi uuringuplaani ja kliinilise teabe, sealhulgas uurijateatmiku kohta;

b) artikli 10 punktis a osutatud uuringuplaani olulisi muudatusi käsitleva muudatusettepaneku esitamise ja sisu kohta;

c) kliinilise uuringu lõputeatise kohta.

⁽¹⁾ EÜT L 117, 8.5.1990, lk 1. Direktiivi on viimati muudetud direktiiviga 98/81/EÜ (EÜT L 330, 5.12.1998, lk 13).

⁽²⁾ EÜT L 117, 8.5.1990, lk 15. Direktiivi on viimati muudetud komisjoni direktiiviga 97/35/EÜ (EÜT L 169, 27.6.1997, lk 72).

Artikkel 10

Kliinilise uuringu läbiviimine

Kliinilise uuringu läbiviimisse võib teha muudatusi järgnevalt esitatud korra kohaselt:

a) pärast kliinilise uuringu alustamist võib sponsor teha muudatusi uuringuplaani. Kui need muudatused on sisulised ning võivad mõjutada uuringus osalejate ohutust või muuta uuringu läbiviimist toetavate teaduslike dokumentide tõlgendamist või kui need on muul moel olulised, teatab sponsor asjaomase liikmesriigi või asjaomaste liikmesriikide pädevatele asutustele muudatuste põhjused ja sisu ning teavitab asjaomast eetikakomiteed või asjaomaseid eetikakomiteid vastavalt artiklitele 6 ja 9.

Artikli 6 lõikes 3 osutatud üksikasjade alusel ja kooskõlas artikliga 7 esitab eetikakomitee oma arvamuse maksimaalselt 35 päeva jooksul alates vormikohase muudatusettepaneku saamisest. Kui aramus on negatiivne, ei tohi sponsor muudatusi uuringuplaani sisse viia.

Kui eetikakomitee arvamus on positiivne ja liikmesriikide pädevad asutused ei ole esitanud põhjuseid eespool nimetatud oluliste muudatustega nõustumata jätmiseks, jätkab sponsor kliinilise uuringu läbiviimist muudetud uuringuplaani kohaselt. Vastupidisel juhul võtab sponsor arvesse nõustumata jätmise põhjused ja kohandab vastavalt nendele uuringuplaani muudatusettepanekut või võtab muudatusettepaneku tagasi;

b) ilma et see piiraks punkti a kohaldamist, võtavad sponsor ja uurija kiiresti vajalikud ohutusmeetmed uuringu subjektide kaitseks igasuguse vahetu ohu eest, kui ilmnevad mingid uued asjaolud, mis on seotud uuringu läbiviimisega või uuritava ravimi arenguga ja kui see uus asjaolu tõenäoliselt mõjutab uuringus osalejate ohutust. Sponsor teavitab viivitamatult pädevaid asutusi nendest uutest asjaoludest ja võetud meetmetest ning tagab ka eetikakomitee samaaegse teavitamise;

c) 90 päeva jooksul pärast kliinilise uuringu lõppu teatab sponsor asjaomase liikmesriigi või asjaomaste liikmesriikide pädevatele asutustele ja eetikakomiteele, et kliiniline uuring on lõppenud. Kui uuring tuleb lõpetada varem, on see ajavahemik 15 päeva ning tuleb esitada selged põhjused.

Artikkel 11

Teabevahetus

1. Liikmesriigid, kelle territooriumil kliiniline uuring toimub, sisestavad Euroopa andmebaasi järgmised andmed, mis on kättesaadavad vaid liikmesriikide pädevatele asutustele, ametile ja komisjonile:

a) väljavõtted artikli 9 lõikes 2 nimetatud loataotlusest;

b) kõik artikli 9 lõike 3 kohaselt taotlusse tehtud muudatused;

- c) kõik artikli 10 punkti a kohaselt uuringuplaani tehtud muudatused;
- d) eetikakomitee positiivne arvamus;
- e) kliinilise uuringu lõputeatis; ja
- f) viide sellele, kuidas on kontrollitud kooskõla hea kliinilise tavaga.

2. Mis tahes liikmesriigi, ameti või komisjoni põhjendatud taotluse korral annab pädev asutus, kellele loataotlus oli esitatud, iga-sugust teavet kõnealuse kliinilise uuringu kohta lisaks Euroopa andmebaasis sisalduvatele andmetele.

3. Konsulteerides liikmesriikidega, koostab ja avaldab komisjon üksikasjalikud suunised asjakohaste andmete kohta, mis tuleb sisestada Euroopa andmebaasi, mida ta haldab ameti abiga, ning elektroonilise andmevahetuse meetodite kohta. Selliselt koostatud üksikasjalikud suunised peavad tagama andmete konfidentsiaalsuse range täitmise.

Artikkel 12

Uuringu peatamine või selle tingimuste rikkumine

1. Kui liikmesriigil on objektiivselt alust arvata, et artikli 9 lõikes 2 osutatud loataotluses sisalduvaid tingimusi enam ei täideta või kui tal on teavet, mis seab kahtluse alla kliinilise uuringu ohutuse või teadusliku kehtivuse, võib ta kliinilise uuringu peatada või keelustada ja ta teatab sellest sponsorile.

Enne seda, kui liikmesriik teeb oma otsuse, küsib ta, välja arvatud otsese ohu korral, sponsori ja/või uurija arvamust, mis tuleb esitada ühe nädala jooksul.

Sellisel juhul teatab asjaomane pädev asutus viivitamatult teistele pädevatele asutustele, asjaomasele eetikakomiteele, ametile ja komisjonile oma otsusest peatada või keelustada uuring ning oma otsuse põhjustest.

2. Kui pädeval asutusel on objektiivselt alust arvata, et sponsor või uurija või mõni muu uuringu läbiviimisega seotud isik ei täida enam ettenähtud kohustusi, teatab ta sellest viivitamatult sellele isikule, näidates ära, mida ta peaks tegema olukorra parandamiseks. Asjaomane pädev asutus teatab meetmetest viivitamatult eetikakomiteele, teistele pädevatele asutustele ja komisjonile.

Artikkel 13

Uuritavate ravimite tootmine ja importimine

1. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et uuritavate ravimite tootmine või importimine toimuks loa alusel.

Loa saamiseks täidab taotluse esitaja ning seejärel loaomanik vähemalt neid nõudeid, mis on kindlaks määratud artikli 21 lõikes 2 osutatud korras.

2. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et lõikes 1 osutatud loaomaniku teenistuses oleks pidevalt ja püsivalt vähemalt üks asjatundja, kes vastavalt ravimpreparaatidega seotud õigus- ja haldusnormide ühtlustamist käsitleva teise, nõukogu 20. mai 1975. aasta direktiivi 75/319/EMÜ (⁽¹⁾) artiklis 23 sätestatud tingimustele vastutab eelkõige selle artikli lõikes 3 kindlaksmääratud kohustuste täitmise eest.

3. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et direktiivi 75/319/EMÜ artiklis 21 nimetatud asjatundja vastutab, ilma et see piiraks tema suhteid tootja või importijaga, nimetatud direktiivi artiklis 25 sätestatud korras järgneva eest:

a) asjaomases liikmesriigi toodetud uuritavate ravimite puhul, et iga ravimipartii oleks toodetud ja kontrollitud kooskõlas inimestele mõeldud ravimite hea tootmistava põhimõtete ja suuniste kehtestamist käsitleva komisjoni 13. juuni 1991. aasta direktiivi 91/356/EMÜ (⁽²⁾) nõuetega, tootekirjelduse toimikuga ja käesoleva direktiivi artikli 9 lõike 2 kohaselt esitatud teabega;

b) kolmandas riigis toodetud uuritavate ravimite puhul, et iga tootepartii oleks toodetud ja kontrollitud kooskõlas hea tootmistava standarditega, mis on vähemalt samaväärsed komisjoni direktiivis 91/356/EMÜ sätestatud standarditega, kooskõlas tootekirjelduse toimikuga ning et iga tootepartii oleks kontrollitud kooskõlas käesoleva direktiivi artikli 9 lõike 2 kohaselt esitatud teabega;

c) kolmandast riigist pärit uuritava ravimi müügiloaga võrdlus-toote puhul, kui ei ole võimalik saada dokumente, mis kinnitaksid, et iga tootepartii on toodetud tingimustel, mis on vähemalt samaväärsed eespool osutatud hea tootmistava standarditega, et iga tootepartii oleks läbinud kõik asjakohased analüüsid, katsed või kontrollid, mis kinnitaksid, et selle kvaliteet vastab käesoleva direktiivi artikli 9 lõike 2 kohaselt esitatud teabele.

Üksikasjalikud suunised nende tegurite kohta, mida tuleb arvesse võtta toodete hindamisel, et neid tootepartiid ühenduses vabasse ringlusesse lubada, koostatakse hea tootmistava suuniste ning eelkõige nende suuniste 13. lisa alusel. Need suunised võetakse vastu käesoleva direktiivi artikli 21 lõikes 2 ettenähtud korras ja avaldatakse vastavalt direktiivi 75/319/EMÜ artiklile 19a.

(¹) EÜT L 147, 9.6.1975, lk 13. Direktiivi on viimati muudetud nõukogu direktiiviga 93/39/EÜ (EÜT L 214, 24.8.1993, lk 22).

(²) EÜT L 193, 17.7.1991, lk 30.

Kui punktides a, b või c ettenähtud tingimused on täidetud, ei pea uuritavad ravimid läbima mingit lisakontrolli, kui need imporditakse teise liikmesriiki koos kvalifitseeritud isiku allkirjaga varustatud tootepartii vabasse ringlusse lubamise sertifikaadiga.

4. Igal juhul peab kvalifitseeritud isik tõendama registris või samaväärses dokumendis, et iga tootepartii vastab käesoleva artikli sätetele. Kõnealust registrit või samaväärset dokumenti ajakohastatakse vastavalt toimingutele ning see jääb pädeva asutuse esindajate käsutusse asjaomase liikmesriigi sätetega kindlaksmääratud ajaks. See aeg on igal juhul vähemalt viis aastat.

5. Igal isikul, kes tegutseb direktiivi 75/319/EMÜ artiklis 21 osutatud uuritavate ravimitega seotud kvalifitseeritud isikuna ajal, kui käesolevat direktiivi hakatakse kohaldama selles liikmesriigis, kus isik asub, kuid kes ei täida selle direktiivi artiklites 23 ja 24 sätestatud tingimusi, on lubatud seda tegevust kõnealuses liikmesriigis jätkata.

Artikkel 14

Märgistamine

Komisjon avaldab direktiivi 75/319/EMÜ artikli 19a kohaselt vastuvõetud uuritavate ravimite hea tootmistava suunistes üksikasjad, mis peavad olema uuritava ravimi välispakendil, välispakendi puudumise korral vahetul pakendil vähemalt liikmesriigi ametlikus keeles (ametlikes keeltes).

Lisaks sellele nähakse neis suunistes ette kohandatud sätted, mis käsitlevad järgmiste omadustega kliinilisteks uuringuteks mõeldud uuritavate ravimite märgistamist:

- uuringu kavandamine ei nõua konkreetset tootmis- või pakendusprotsessi;
- uuring viiakse läbi uuringuga seotud liikmesriikides direktiivi 65/65/EMÜ tähenduses müügiluba omavate ravimitega, need on toodetud või imporditud kooskõlas direktiivi 75/319/EMÜ sätetega;
- uuringus osalevad samade sümptomitega patsiendid, kui on näidustatud eespool nimetatud loas.

Artikkel 15

Uuritavate ravimite vastavuse tõendamine heale kliinilisele ja tootmistavale

1. Et tõendada vastavust heale kliinilisele ja tootmistavale, määravad liikmesriigid läbiviidavate kliinilise uuringuga seotud kohtade kontrollimiseks inspektorid, eelkõige uuringu koha või

uuringu kohtade, uuritava ravimi tootmiskoha, kliinilises uuringus analüüside tegemiseks kasutatavate laborite ja/või sponsori tööruumide kontrollimiseks.

Kontrollimisi viib läbi asjaomase liikmesriigi pädev asutus, kes teavitab ametit; neid tehakse ühenduse nimel ja kõik teised liikmesriigid tunnustavad nende tulemusi. Kontrollimisi kooskõlastab amet oma volituste raames vastavalt määrusele (EMÜ) nr 2309/93. Liikmesriik võib paluda selles küsimuses abi teiselt liikmesriigilt.

2. Pärast kontrolli koostatakse kontrollakt. See tehakse kättesaadavaks sponsorile, kusjuures kaitstakse konfidentsiaalseid aspekte. Selle võib teha kättesaadavaks nende põhjendatud taotluse korral teistele liikmesriikidele, eetikakomiteele ja ametile.

3. Ametile määrusega (EMÜ) nr 2309/93 antud volituste raames esitatud või ühe või mitme asjaomase liikmesriigi esitatud taotluse alusel ning pärast konsulteerimist asjaomaste liikmesriikidega võib komisjon nõuda uue kontrolli läbiviimist, kui käesoleva direktiivi täitmise kontrollimisel ilmnevad liikmesriigiti erinevused.

4. Liikmesriigilt saadud põhjendatud taotluse alusel või komisjoni enda algatusel võib komisjon või liikmesriik teha ettepaneku uuringu koha ja/või sponsori tööruumide ja/või kolmandas riigis asuva tootja kontrollimiseks, kui ühenduse ja kolmandate riikide vahel kokkulepitud kord ei näe ette teisiti. Kontrollimise viivad läbi kohase kvalifikatsiooniga ühenduse inspektorid.

5. Üksikasjalikud juhised kliinilise uuringuga seotud dokumentide kohta, mis moodustavad uuringu põhifaili, arhiveerimise, inspektorite kvalifikatsiooni ja kontrollikorra kohta, et tõestada kõnealuse kliinilise uuringu vastavust käesolevale direktiivile, võetakse vastu ja vaadatakse läbi artikli 21 lõikes 2 ettenähtud korras.

Artikkel 16

Teavitamine kõrvalnähtudest

1. Uurija teatab sponsorile kohe kõigist tõsistest kõrvelekalletest, välja arvatud need, mille puhul uuringuplaanis või uurijateatmikus on kindlaks määratud, et kohene teatamine ei ole vajalik. Kohesele teatamisele järgnevad üksikasjalikud kirjalikud aruanded. Nii esialgses kui ka järgmistes aruannetes identifitseeritakse uuringus osalejad neile omistatud kordumatute koodnumbritega.

2. Kõrvelekalletest ja/või laboratoorsetest erakorralistest nähtustest, mida uuringuplaanis peetakse ohutushinnangute seisukohalt kriitilisteks, teatatakse sponsorile vastavalt aruandlusnõuetele ja uuringuplaanis kindlaksmääratud aja jooksul.

3. Uuringu subjekti surma korral esitab uurija sponsorile ja eetikakomiteele igasuguse nõutud lisateabe.

4. Sponsor peab üksikasjalikku arvestust kõigi kõrvalekallete kohta, millest on talle teatanud uurija või uurijad. Need andmed esitatakse liikmesriikidele, kelle territooriumil kliinilist uuringut läbi viiakse, kui nad seda soovivad.

Artikkel 17

Teavitamine rasketest kõrvaltoimetest

1. a) Sponsor tagab, et kogu asjaomane teave kahtlustatavate raskete ootamatute kõrvaltoimete kohta, mis on surmavad või eluohtlikud, dokumenteeritakse ja esitatakse võimalikult kiiresti kõigi asjaomaste liikmesriikide pädevatele asutustele ning eetikakomiteele, aga igal juhul mitte hiljem kui seitsme päeva möödumisel sellest, kui sponsor sai juhtumist teada, samuti et asjaomane hilisem täiendav teave edastatakse kaheksa lisapäeva jooksul.
 - b) Kõigist muudest kahtlustatavatest rasketest ootamatutest kõrvaltoimetest teatatakse asjaomastele pädevatele asutustele ja asjaomasele eetikakomiteele võimalikult kiiresti, aga maksimaalselt viieteistkümne päeva jooksul alates sellest, kui sponsor sellest esmakordselt teada sai.
 - c) Iga liikmesriik tagab talle teatatud uuritava ravimi kõigi kahtlustatavate raskete ootamatute kõrvaltoimete dokumenteerimise.
 - d) Sponsor teavitab ka kõiki uurijaid.
2. Kliinilise uuringu käigus esitab sponsor kord aastas liikmesriikidele, kelle territooriumil kliinilist uuringut läbi viiakse, ja eetikakomiteele loetelu sellel perioodil esinenud kõigist kahtlustatavatest rasketest ootamatutest kõrvaltoimetest ja aruande uuringus osalejate ohutuse kohta.
3. a) Iga liikmesriik tagab talle teatatud uuritava ravimi kõigi kahtlustatavate ootamatute raskete kõrvaltoimete kohese sisestamise Euroopa andmebaasi, millele on vastavalt artikli 11 lõikele 1 juurdepääs vaid liikmesriikide pädevatel asutustel, ametil ja komisjonil.
- b) Amet võimaldab sponsori esitatud teavet kasutada liikmesriikide pädevatel asutustel.

Artikkel 18

Aruandeid käsitlevad suunised

Komisjon koostab ja avaldab ameti, liikmesriikide ja huvitatud pooltega konsulteerides üksikasjalikud suunised kõrvalekalteid ja kõrvaltoimet käsitlevate aruannete kogumise, kontrollimise ja

esitamise kohta koos tagasikodeerimiskorraga ootamatute raskete kõrvalekallete korral.

Artikkel 19

Üldsätted

Käesolev direktiiv ei piira sponsori või uurija tsiviil- ja kriminaalvastutust. Selleks peab sponsori või tema seadusliku esindaja alaline elukoht olema ühenduses.

Kui liikmesriigid ei ole erandlikel asjaoludel kehtestanud täpseid tingimusi, annab sponsor uuritavad ravimid ja vastavalt vajadusele nende manustamiseks kasutatavad seadmed tasuta.

Liikmesriigid teatavad nendest tingimustest komisjonile.

Artikkel 20

Kohandamine teaduse ja tehnika arenguga

Käesolevat direktiivi kohandatakse teaduse ja tehnika arenguga artikli 21 lõikes 2 ettenähtud korras.

Artikkel 21

Komiteemenetlus

1. Komisjoni abistab direktiivi 75/318/EMÜ artikli 2b alusel moodustatud inimintervishoius kasutatavate ravimite alaline komitee (edaspidi "komitee").

2. Kui viidatakse käesolevale lõikele, kohaldatakse otsuse 1999/468/EÜ artikleid 5 ja 7, võttes arvesse selle artiklis 8 sätestatud.

Otsuse 1999/468/EÜ artikli 5 lõikes 6 sätestatud tähtjaks kehtestatakse kolm kuud.

3. Komitee võtab vastu oma töökorra.

Artikkel 22

Kohaldamine

1. Liikmesriigid võtavad vastu ja avaldavad käesoleva direktiivi järgimiseks vajalikud õigus- ja haldusnormid enne 1. maid 2003. Liikmesriigid teatavad neist viivitamata komisjonile.

Liikmesriigid kohaldavad neid norme hiljemalt alates 1. maist 2004.

Kui liikmesriigid need normid vastu võtavad, lisavad nad nendesse normidesse või nende normide ametliku avaldamise korral nende juurde viite käesolevale direktiivile. Sellise viitamise viisi näevad ette liikmesriigid.

2. Liikmesriigid edastavad komisjonile käesoleva direktiiviga reguleeritavas valdkonnas nende poolt vastuvõetud siseriiklike õigusaktide teksti.

Artikkel 24

Adressaadid

Käesolev direktiiv on adresseeritud liikmesriikidele.

Artikkel 23

Jõustumine

Luxembourg, 4. aprill 2001

Euroopa Parlamendi nimel

president

N. FONTAINE

Nõukogu nimel

eesistuja

B. ROSENGREN

Käesolev direktiiv jõustub *Euroopa Ühenduste Teatajas* avaldamise päeval.
