

II

(Actos preparatórios)

COMISSÃO

Proposta alterada de directiva do Parlamento Europeu e do Conselho relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação da boa prática clínica na execução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano ⁽¹⁾

(1999/C 161/05)

(Texto relevante para efeitos do EEE)

COM(1999) 193 final — 97/0197(COD)

(Apresentada pela Comissão em conformidade com o disposto no n.º 2 do artigo 189.ºA do Tratado CE de 27 de Abril de 1999)

⁽¹⁾ JO C 306 de 8.10.1997, p. 9.

TEXTOS INICIAIS

TEXTOS ALTERADOS

Proposta de directiva do Parlamento Europeu e do Conselho relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes à aplicação da boa prática clínica na execução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano

O PARLAMENTO EUROPEU E O CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA

Tendo em conta o Tratado que institui a Comunidade Europeia e, nomeadamente, o seu artigo 100.ºA,

Tendo em conta a proposta da Comissão,

Tendo em conta o parecer do Comité Económico e Social,

Agindo em conformidade com o procedimento previsto no artigo 189.ºB do Tratado,

Considerando que a Directiva 65/65/CEE ⁽¹⁾ do Conselho requer que os pedidos de autorização de introdução de medicamentos no mercado sejam acompanhados por um *dossier* com dados e documentos que apresentem os resultados dos testes e ensaios clínicos efectuados do medicamento; que a Directiva 75/318/CEE ⁽²⁾ do Conselho estabelece regras uniformes quanto à elaboração dos *dossiers*, incluindo a respectiva apresentação;

⁽¹⁾ JO L 22 de 9.2.1965, p. 1.

⁽²⁾ JO L 147 de 9.6.1975, p. 1.

Proposta de directiva do Parlamento Europeu e do Conselho relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação da boa prática clínica na execução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano

O PARLAMENTO EUROPEU E O CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA

Tendo em conta o Tratado que institui a Comunidade Europeia e, nomeadamente, o seu artigo 100.ºA,

Tendo em conta a proposta da Comissão ⁽¹⁾,

Tendo em conta o parecer do Comité Económico e Social ⁽²⁾,

Agindo em conformidade com o procedimento previsto no artigo 189.ºB do Tratado,

(1) (Inalterado)

⁽¹⁾ JO C 306 de 8.10.1997, p. 9.

⁽²⁾ JO C 95 de 30.3.1998, p. 1.

TEXTO INICIAL

Considerando que a base aceite para a execução de ensaios clínicos no ser humano assenta na última revisão da Declaração de Helsínquia e na Convenção do Conselho da Europa de protecção dos direitos humanos e da dignidade do ser humano no que respeita às aplicações biológicas e médicas; que a protecção dos participantes nos ensaios é assegurada por intermédio da avaliação do risco baseada em testes toxicológicos anteriores aos ensaios clínicos, pela análise dos comités de ética e das autoridades competentes dos Estados-Membros e pela protecção dos dados pessoais;

Considerando que, para que se maximize a protecção da saúde, os recursos atribuídos à investigação farmacêutica não devem ser consumidos em ensaios obsoletos ou repetitivos, nem na Comunidade nem em países terceiros; que a harmonização dos requisitos técnicos aplicáveis ao desenvolvimento de medicamentos deve, portanto, ser prosseguida nos fóruns adequados, incluindo a Conferência Internacional de Harmonização;

Considerando que, no que respeita aos ensaios clínicos multicêntricos efectuados em mais do que um Estado-Membro e em que participem muitos centros de investigação, a multiplicidade e diversidade de procedimentos de obtenção do parecer dos comités de ética poderá atrasar o início dos ensaios; que, no que respeita a tais ensaios, um só parecer por Estado-Membro interessado diminui os atrasos sem pôr em risco o bem-estar dos participantes no ensaio, sendo possível rejeitá-los em centros específicos que não disponham dos meios adequados;

TEXTO ALTERADO

(2) Considerando que os princípios de base aceites para a execução de ensaios clínicos no ser humano assentam na última revisão da Declaração de Helsínquia e na Convenção do Conselho da Europa de protecção dos direitos humanos e da dignidade do ser humano no que respeita às aplicações biológicas e médicas; que a protecção dos participantes nos ensaios é assegurada por intermédio da avaliação do risco baseada em testes toxicológicos anteriores aos ensaios clínicos, pelo controlo exercido pelos comités de ética, pelas autoridades competentes dos Estados-Membros e pelas normas de protecção dos dados pessoais;

(3) Considerando que os Estados-Membros devem elaborar normas com vista à protecção das pessoas incapazes de manifestar o seu consentimento, como os menores ou os adultos com deficiências mentais; que tais pessoas não estão em condições de manifestar livremente o seu consentimento em relação à participação num ensaio clínico, e que, por conseguinte, tal consentimento deve ser manifestado por escrito pelos respectivos pais, tutor ou representante legal;

(4) (Inalterado)

(5) Considerando que os medicamentos abrangidos pelo âmbito de aplicação da parte A do anexo do Regulamento (CEE) n.º 2309/93 do Conselho ⁽¹⁾, que inclui os produtos destinados à terapêutica genética e celular, devem obrigatoriamente, para que a Comissão conceda a respectiva autorização de introdução no mercado, ser objecto de uma avaliação científica prévia por parte da Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos, com a colaboração do Comité das Especialidades Farmacêuticas; que, no decurso de tal avaliação, o referido comité pode requerer informações exaustivas sobre os resultados dos ensaios clínicos com base nos quais a autorização de introdução no mercado é solicitada, e, portanto, sobre o modo como tais ensaios foram executados, podendo o comité acima referido exigir mesmo que o requerente da autorização de introdução no mercado efectue ensaios clínicos complementares; que, por conseguinte, convém estabelecer disposições que permitam que a referida agência disponha de todas as informações relativas à execução dos ensaios clínicos previstos de tais medicamentos;

(6) (Inalterado)

⁽¹⁾ JO L 214 de 24.8.1993, p. 1.

TEXTO INICIAL

Considerando que os Estados-Membros em que o ensaio decorre devem dispor de dados sobre quer o início quer o fim do ensaio clínico e que os Estados-Membros devem proceder ao intercâmbio dos dados relevantes sobre ensaios clínicos;

Considerando que as normas de boa prática de fabrico devem ser aplicadas no que respeita aos medicamentos experimentais; que há que estabelecer disposições específicas relativas à rotulagem dos medicamentos experimentais;

Considerando que, para que se justifique a participação de seres humanos em ensaios clínicos, é essencial a verificação da observância das normas de boa prática clínica e a inspecção de todos os dados, informações e documentos, por forma a confirmar que foram adequadamente gerados, registados e comunicados; que os participantes nos ensaios devem ter tido conhecimento e autorizado a análise de dados pessoais aquando da inspecção efectuada pelas autoridades competentes e por pessoas devidamente autorizadas, desde que tais dados pessoais sejam tratados de modo estritamente confidencial e não sejam publicamente acessíveis;

Considerando que a presente directiva não prejudica o disposto na Directiva 95/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 24 de Outubro de 1995, relativa à protecção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais e à livre circulação desses dados ⁽¹⁾;

Considerando que importa igualmente prever a monitorização de reacções adversas em ensaios clínicos, através de procedimentos comunitários de vigilância (farmacovigilância), para que se possa assegurar o fim imediato dos ensaios clínicos que envolvam um grau de risco inaceitável;

TEXTO ALTERADO

(7) Considerando que os Estados-Membros em que o ensaio decorre devem dispor de dados sobre o conteúdo, o início e o fim do ensaio clínico e que os restantes Estados-Membros devem poder dispor desses mesmos dados, que são para eles indispensáveis aquando do reconhecimento mútuo das autorizações de introdução no mercado do ou dos medicamentos em questão; que, por conseguinte, importa constituir uma base de dados europeia confidencial que agregue tais dados;

(8) Considerando que os ensaios clínicos constituem uma operação complexa, por via de regra com uma duração superior a um ou vários anos, que envolve frequentemente numerosos agentes e vários sítios de investigação, repartidos amiúde por vários Estados-Membros; que as práticas actuais dos Estados-Membros variam significativamente em relação quer às modalidades de início e execução dos ensaios clínicos, quer ao grau muito variável de requisitos estabelecidos para a sua execução, e que, por conseguinte, conduzem a atrasos e complicações que prejudicam a sua execução efectiva no território comunitário; que se afigura, portanto, necessário harmonizar tais práticas, por forma a simplificá-las e a encurtar a sua duração, graças ao estabelecimento de um procedimento claro e transparente e à criação de condições propícias à coordenação eficaz de tais ensaios clínicos por parte das instâncias comunitárias interessadas, por forma a favorecer a realização do mercado interno;

(9) (Inalterado)

(10) (Inalterado)

(11) (Inalterado)

(12) (Inalterado)

⁽¹⁾ JO L 281 de 23.11.1995, p. 31.

TEXTO INICIAL

Considerando que, para maximizar a protecção dos participantes nos ensaios, a execução dos ensaios clínicos deve ser periodicamente adaptada ao progresso técnico e científico; que importa, portanto, introduzir um procedimento rápido de adaptação ao progresso técnico dos requisitos aplicáveis à execução dos ensaios clínicos e assegurar simultaneamente uma cooperação estreita entre a Comissão e os Estados-Membros no âmbito de um «comité de adaptação ao progresso técnico das directivas relativas à eliminação dos entraves técnicos e às trocas comerciais no sector farmacêutico»,

ADOPTARAM A SEGUINTE DIRECTIVA:

CAPÍTULO I

Âmbito e definições*Artigo 1.º*

1. A presente directiva abrange os ensaios clínicos em seres humanos, incluindo os ensaios multicêntricos, que envolvam medicamentos, tal como definidos no artigo 1.º da Directiva 65/65/CEE, muito embora exclua os ensaios clínicos não intervencionistas.

2. A boa prática clínica (BPC) é um padrão internacional sobre a qualidade ética e científica da concepção, execução, registo e comunicação de ensaios que envolvam a participação de seres humanos. A observância desta norma constitui uma garantia pública de protecção dos direitos, segurança e bem-estar dos participantes nos ensaios compatível com os princípios decorrentes da Declaração de Helsínquia (1964), bem como da credibilidade dos dados provenientes dos ensaios clínicos.

3. Os princípios e directrizes de boa prática clínica serão adoptados sob a forma de uma directiva dirigida aos Estados-Membros, em conformidade com o procedimento previsto no artigo 2.º da Directiva 75/318/CEE. A Comissão deve publicar, e, se necessário, rever, face ao progresso científico e técnico, directrizes pormenorizadas em conformidade com tais princípios.

4. Todos os ensaios clínicos, incluindo os estudos de biodisponibilidade e bioequivalência, devem ser concebidos, executados e comunicados em conformidade com as normas de boa prática clínica.

TEXTO ALTERADO

(13) Considerando que, para maximizar a protecção dos participantes nos ensaios, a execução dos ensaios clínicos deve ser periodicamente adaptada ao progresso técnico e científico; que importa, portanto, introduzir um procedimento rápido de adaptação ao progresso técnico dos requisitos aplicáveis à execução dos ensaios clínicos e assegurar simultaneamente uma cooperação estreita entre a Comissão e os Estados-Membros no âmbito de um «comité permanente dos medicamentos para uso humano»,

ADOPTARAM A SEGUINTE DIRECTIVA:

Âmbito*Artigo 1.º*

1. A presente directiva estabelece disposições relativas à aplicação da boa prática clínica aquando da execução no ser humano de ensaios clínicos, incluindo ensaios multicêntricos, que se destinem ao desenvolvimento de medicamentos, tal como estes últimos são definidos no artigo 1.º da Directiva 65/65/CEE do Conselho. A presente directiva não abrange os ensaios clínicos não intervencionistas.

2. A boa prática clínica é um conjunto de requisitos de qualidade, em termos éticos e científicos, reconhecidos a nível internacional que devem ser respeitados aquando da planificação, execução, registo e notificação de ensaios clínicos que envolvam a participação de seres humanos. A observância de tal boa prática constitui uma garantia de protecção dos direitos, segurança e bem-estar dos participantes nos ensaios clínicos, compatível com os princípios decorrentes da Declaração de Helsínquia de 1964, bem como da credibilidade dos dados provenientes dos ensaios clínicos.

3. (Inalterado)

4. (Inalterado)

TEXTO INICIAL

TEXTO ALTERADO

Artigo 2.º

Para efeitos do disposto na presente directiva, entende-se por:

Episódio adverso: qualquer problema médico registado num doente ou numa pessoa que seja objecto de investigação clínica a quem o medicamento tenha sido administrado, o qual não tem necessariamente uma relação causal com a terapêutica.

Reacção adversa: qualquer resposta prejudicial ou imprevista a um medicamento experimental, qualquer que seja a dose.

Ensaio clínico: qualquer investigação no ser humano destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais e/ou a identificar reacções adversas a um ou mais medicamentos experimentais e/ou a analisar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um ou mais medicamentos experimentais por forma a apurar a respectiva segurança e/ou eficácia.

Inclui ensaios clínicos realizados num ou mais locais, quer num quer em mais do que um Estado-Membro; porém, exclui ensaios não intervencionais.

Comité de Ética: um organismo independente, constituído por profissionais e não profissionais dos cuidados de saúde, incumbido de assegurar a protecção dos direitos, segurança e bem-estar dos seres humanos que participem nos ensaios e de garantir publicamente tal protecção, através, nomeadamente, da manifestação do seu parecer sobre o protocolo do ensaio, a adequação do ou dos investigadores e os métodos e materiais que devem ser usados para obter e documentar o consentimento informado dos participantes no ensaio.

Definições

Artigo 2.º

Para efeitos do disposto na presente directiva, entende-se por:

1. *Ensaio clínico*: qualquer investigação no ser humano destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais e/ou a identificar reacções adversas a um ou mais medicamentos experimentais e/ou a analisar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um ou mais medicamentos experimentais, por forma a apurar a respectiva segurança e/ou eficácia.

Inclui ensaios clínicos realizados num ou mais locais em qualquer uma das suas fases.

2. *Ensaio clínico multicêntrico*: um ensaio clínico executado de acordo com um único protocolo em mais do que um centro, e, por conseguinte, efectuado por mais do que um investigador.

Os locais de ensaio podem situar-se num único Estado-Membro, em vários Estados-Membros e/ou em Estados-Membros e países terceiros.

3. *Ensaio clínico não intervencionista*: um ensaio em que a selecção dos participantes, a prescrição dos medicamentos, os exames efectuados ou o seguimento clínico e laboratorial dos participantes está em consonância com a actual prática clínica.

4. *Medicamento experimental*: uma forma farmacêutica da substância activa ou um placebo experimentado ou utilizado como referência num ensaio clínico, incluindo um medicamento que disponha já de autorização de introdução no mercado, caso seja utilizado ou formulado (apresentação ou embalagem) de modo diferente do autorizado, se trate de uma indicação não autorizada ou se pretenda obter mais dados sobre uma utilização autorizada.

TEXTO INICIAL

Inspecção: A análise oficial por parte das autoridades competentes dos documentos, instalações, registos, medidas de garantia de qualidade e quaisquer outros recursos por elas considerados relacionados com o ensaio clínico, que podem estar situados no centro de ensaio, nas instalações do patrocinador e/ou do organismo de investigação contratual ou noutros estabelecimentos em que essas autoridades a considerem adequada.

Medicamento experimental: uma forma farmacêutica da substância activa ou um placebo a testar ou utilizado como referência num ensaio clínico, incluindo um medicamento que disponha já de autorização de colocação no mercado, caso seja utilizado ou fabricado (fórmula ou embalagem) de modo diferente do autorizado, se trate de uma indicação não autorizada ou se pretenda obter mais dados sobre uma utilização autorizada.

Investigador: um responsável pela execução do ensaio clínico no centro de ensaio. Se um ensaio for executado por uma equipa de pessoas num dado centro de ensaio, o investigador é o chefe da equipa e poderá ser denominado investigador principal.

Brochura do investigador: a compilação dos dados clínicos e não clínicos sobre o ou os medicamentos experimentais relevantes para o estudo desses medicamentos no ser humano.

Ensaio multicêntrico: um ensaio clínico executado de acordo com um único protocolo em mais do que em centro, e, por conseguinte, efectuado por mais do que um investigador. Os locais de ensaio podem situar-se num único Estado-Membro, em vários Estados-Membros e/ou em Estados-Membros e países terceiros.

Ensaio não intervencionista: um ensaio em que a selecção dos participantes, a atribuição dos medicamentos, os exames efectuados ou o seguimento clínico e laboratorial dos participantes está em consonância com a actual prática clínica.

TEXTO ALTERADO

5. *Patrocinador:* a pessoa, empresa, instituição ou organização responsável pelo lançamento, gestão e/ou financiamento de um ensaio clínico.

6. *Investigador:* responsável pela execução do ensaio clínico num centro de ensaio. Se um ensaio for executado por uma equipa de pessoas num dado centro de ensaio, o investigador é o responsável pela equipa e poderá ser denominado investigador principal.

7. *Brochura do investigador:* a compilação dos dados clínicos e não clínicos sobre o ou os medicamentos experimentais relevantes para o estudo desses medicamentos no ser humano.

8. *Protocolo:* documento que descreve o ou os objectivos, a concepção, a metodologia, as bases estatísticas e a organização de um ensaio. O termo «protocolo» abrange quer o protocolo, quer versões sucessivas de um protocolo quer ainda alterações ao protocolo.

9. *Participante:* pessoa que participa no ensaio clínico, quer como receptor de um medicamento quer como controlo a quem é administrado um placebo ou um outro medicamento.

10. *Consentimento esclarecido:* decisão de participação num ensaio clínico, expressa livremente e por escrito, após se ter sido devidamente esclarecido em relação a todos os pormenores e implicações, manifesta por um participante adulto e responsável, ou, em alternativa, pelos pais, tutor ou representante legal, caso se trate de participantes menores ou de adultos com deficiências mentais.

TEXTO INICIAL

Protocolo: um documento que descreve o ou os objectivos, a concepção, a metodologia, as bases estatísticas e a organização de um ensaio. O termo «protocolo» abrange quer o protocolo, quer versões sucessivas de um protocolo quer ainda alterações ao protocolo.

Episódio adverso grave ou reacção adversa grave: qualquer problema médico, qualquer que seja a dose, que conduza à morte ou ponha a vida em perigo, requeira hospitalização (não electiva) ou a continuação da hospitalização, ou conduza a incapacidade persistente ou significativa ou a uma anomalia congénita.

Patrocinador: a pessoa, empresa, instituição ou organização responsável pelo arranque, gestão e/ou financiamento de um ensaio clínico.

Participante: pessoa que participa no ensaio clínico, quer como receptor de um medicamento quer como controlo.

Reacção adversa imprevista: uma reacção adversa não mencionada na brochura do investigador nem no resumo das características do produto, caso existam.

TEXTO ALTERADO

11. *Comité de Ética*: organismo independente, constituído por profissionais da saúde e não médicos, incumbido de assegurar a protecção dos direitos, segurança e bem-estar dos seres humanos que participem nos ensaios e de garantir publicamente tal protecção, através, nomeadamente, da manifestação do seu parecer sobre o protocolo do ensaio, a aptidão dos investigadores e a adequação dos métodos e documentos a utilizar para obter o consentimento esclarecido dos participantes no ensaio.

12. *Inspeção*: actividade levada a cabo pelas autoridades competentes que consiste na análise oficial dos documentos, instalações, registos, sistemas de garantia de qualidade e quaisquer outros recursos por elas considerados relacionados com o ensaio clínico, que podem estar situados no centro de ensaio, nas instalações do patrocinador e/ou do organismo de investigação subcontratante ou em quaisquer outros estabelecimentos que as autoridades competentes considerem necessário inspeccionar.

13. *Episódio adverso*: qualquer problema clínico registado num doente ou participante num ensaio clínico, o qual não tem necessariamente uma relação causal com a terapêutica.

14. *Reacção adversa*: qualquer resposta prejudicial ou não desejada a um medicamento experimental, qualquer que seja a dose administrada.

15. *Episódio adverso grave ou reacção adversa grave*: qualquer episódio adverso ou reacção adversa que, qualquer que seja a dose, conduza à morte do participante ou coloque a sua vida em perigo, requeira obrigatoriamente a hospitalização, prolongue a hospitalização, conduza a incapacidade persistente ou significativa, ou que se traduza por uma anomalia ou malformação congénita.

16. *Reacção adversa imprevista*: uma reacção adversa não mencionada na brochura do investigador, nem no resumo das características do produto, caso se trate de um medicamento já autorizado.

TEXTO INICIAL

TEXTO ALTERADO

CAPÍTULO II

Protecção dos participantes nos ensaios*Artigo 3.º*

1. A presente directiva não prejudica as medidas adoptadas pelos Estados-Membros assim que respeita à protecção dos participantes nos ensaios clínicos.

2. Os ensaios clínicos apenas podem efectuar-se se os riscos para os participantes não foram desproporcionais em relação às vantagens potenciais para a investigação médica. Devem respeitar-se os direitos do participante à integridade física e mental e à privacidade.

3. Os cuidados médicos prestados e as decisões médicas tomadas em relação aos participantes são da responsabilidade de um profissional dos cuidados de saúde adequadamente qualificado, ou se aplicável, de um dentista qualificado.

4. Há que indicar aos participantes no ensaio um ponto de contacto independente da equipa de investigação em que possam obter mais informação.

Parecer do Comité de Ética*Artigo 4.º*

1. A função, bem como a responsabilidade, do Comité de Ética é a salvaguarda dos direitos, segurança e bem-estar de todos os participantes no ensaio.

Protecção dos participantes nos ensaios clínicos*Artigo 3.º*

1. A presente directiva não prejudica as medidas adoptadas pelos Estados-Membros assim que respeita à protecção dos participantes nos ensaios clínicos, caso elas tenham um âmbito mais vasto do que as constantes da presente directiva e estejam em conformidade com os procedimentos e prazos nela previstos.

2. Os ensaios clínicos apenas podem efectuar-se se, nomeadamente:

- a) Os riscos para os participantes não forem desproporcionais em relação às vantagens potenciais para a saúde humana,
- b) Estiverem assegurados os direitos dos participantes à respectiva integridade física e mental e à privacidade,
- c) Os participantes tiverem expresso correctamente o respectivo consentimento esclarecido,
- d) Os participantes, em qualquer ocasião e sem que tal os prejudique, puderem retirar-se do ensaio clínico, em virtude da anulação do respectivo consentimento esclarecido, tal como definido no artigo 2.º.

3. (Inalterado)

4. Os participantes no ensaio disporão de um ponto de contacto independente da equipa de investigação, sob a responsabilidade do patrocinador, que se organizará em conformidade, em que possam obter mais informação sobre o desenrolar do ensaio clínico, caso este os possa afectar pessoalmente.

Parecer do Comité de Ética*Artigo 4.º*

1. Com vista à realização dos ensaios clínicos previstos na presente directiva, os Estados-Membros tomarão as medidas necessárias para a criação e funcionamento de comités de ética, tal como definidos no artigo 2.º.

2. O Comité de Ética deverá emitir o seu parecer antes do início de qualquer ensaio clínico sobre que tal parecer tenha sido solicitado.

TEXTO INICIAL

Ao elaborar o respectivo parecer, o Comité de Ética deverá pelo menos analisar a relevância do ensaio e da concepção do ensaio, o protocolo, a adequação do investigador, o pessoal de apoio e os meios disponíveis; a adequação e a exaustão dos dados escritos que irão ser fornecidos aos participantes e aos respectivos parentes, encarregados, e, se necessário, representantes legais, por intermédio dos quais deverá ser obtido o respectivo consentimento; disposições relativas a indemnizações/tratamento em caso de lesão ou morte de um participante atribuída a um ensaio clínico e seguros ou indemnizações que cubram a responsabilidade do investigador e do patrocinador; e o possível grau de compensação pela participação dos investigadores e participantes em relação à participação no ensaio.

2. O parecer do Comité de Ética deve ser emitido antes do início do ensaio clínico.

3. Para requerer o parecer do Comité de Ética, há que apresentar um pedido e a respectiva documentação. O parecer escrito do Comité de Ética deve ser enviado por escrito ao requerente no prazo de 30 dias após a recepção de um pedido válido.

4. Dentro do referido prazo, o Comité de Ética pode enviar um único pedido de dados complementares em relação aos já fornecidos. Nesse caso, o prazo será alargado em mais 30 dias.

Artigo 5.º

1. Os Estados-Membros devem instituir um procedimento por intermédio do qual se obtenha o parecer de um único Comité de Ética por cada Estado-Membro. Assim como respeita aos ensaios clínicos multicêntricos efectuados em vários Estados-Membros, este procedimento deve conduzir a um único parecer por cada Estado-Membro.

TEXTO ALTERADO

3. O Comité de Ética formulará o seu parecer tendo em conta, nomeadamente:

- a) A pertinência do ensaio clínico e da sua concepção,
- b) O protocolo,
- c) A aptidão do investigador e dos seus colaboradores,
- d) A qualidade das instalações,
- e) A adequação e exaustividade dos dados escritos que serão fornecidos aos participantes, aos respectivos parentes, tutores, ou se for caso disso, representantes legais com vista à formulação do consentimento esclarecido,
- f) As disposições previstas em termos de reparação e indemnização, em caso de problemas ou morte imputáveis ao ensaio clínico,
- g) Todos os seguros ou indemnizações que cubram a responsabilidade do investigador ou do patrocinador,
- h) As modalidades de retribuição ou indemnização dos investigadores e dos participantes no ensaio clínico.

(ver n.º 2)

4. Para obter o parecer do Comité de Ética, o patrocinador deve apresentar-lhe um pedido de parecer, acompanhado de uma documentação circunstanciada do ensaio clínico previsto. No prazo máximo de 30 dias após a apresentação oficial do pedido de parecer, o Comité de Ética deve enviar ao promotor e à autoridade competente do Estado-Membro em questão um parecer fundamentado.

5. Durante o período de análise do pedido de parecer, o Comité de Ética apenas pode formular um único pedido de dados complementares em relação aos já fornecidos pelo patrocinador. Nesse caso, o Comité de Ética dispõe de 30 dias suplementares, a contar da data de recepção de tais dados, para emitir um parecer definitivo sobre o ensaio clínico previsto.

Artigo 5.º

1. No que respeita aos ensaios clínicos que abrangem apenas o território de um só Estado-Membro, os Estados-Membros devem definir um procedimento que preveja a formulação do parecer de um único Comité de Ética de tal Estado-Membro. Se um ensaio clínico multicêntrico abranger simultaneamente vários Estados-Membros, deverão existir tantos pareceres únicos de comités de ética quantos os Estados-Membros interessados nesse ensaio.

TEXTO INICIAL

2. Além disso, os Estados-Membros podem prever o parecer do Comité de Ética de cada centro sobre o equipamento e a capacidade desse mesmo centro no que respeita à proposta de ensaio clínico. No prazo de 15 dias após a recepção do parecer previsto no n.º 1, o Comité de Ética do centro em questão deve emitir um parecer em que aceite ou rejeite a execução do ensaio em tal centro.

Artigo 6.º

A Comissão, após consulta dos Estados-Membros e das partes interessadas, deverá elaborar directrizes pormenorizadas sobre a estrutura do pedido e da documentação a apresentar na solicitação do parecer dos comités de ética, bem como sobre salvaguardas adequadas da protecção dos dados pessoais, nomeadamente no que respeita à informação a dar aos participantes nos ensaios.

CAPÍTULO III

Início do ensaio clínico*Artigo 7.º*

1. Antes de se iniciar um ensaio clínico, o patrocinador deve apresentar um pedido aos Estados-Membros em que o ensaio clínico vai decorrer.

2. Os Estados-membros devem autorizar os patrocinadores a iniciar os ensaios clínicos se o Comité de Ética tiver emitido um parecer favorável. Os Estados-Membros podem, porém, decidir que determinados ensaios clínicos sejam sujeitos ao disposto no n.º 3.

3. Se os ensaios clínicos não forem abrangidos pelo disposto no n.º 2, os Estados-Membros devem autorizar que os patrocinadores iniciem os ensaios clínicos no prazo de 30 dias após a recepção de um pedido válido, a menos que tenha sido notificada uma fundamentação de não aceitação dentro deste prazo.

TEXTO ALTERADO

2. No que respeita aos ensaios clínicos multicêntricos, os Estados-Membros podem prever que o Comité de Ética de um dos centros envolvidos em tais ensaios emita um parecer apenas relativo às instalações e à capacidade de tal centro de efectuar. O Comité de Ética desse centro específico dispõe de um prazo máximo de 15 dias, a contar da data de recepção do parecer referido no n.º 1, para emitir o seu próprio parecer devidamente motivado: se tal parecer for negativo, o ensaio clínico não poderá desenrolar-se apenas em tal centro, o que não afecta a situação dos outros centros envolvidos, nem o parecer referido no n.º 1.

Artigo 6.º

(Inalterado)

Início do ensaio clínico*Artigo 7.º*

Os Estados-Membros devem adoptar as medidas necessárias para que o início de um ensaio clínico se efectue de acordo com o procedimento adiante descrito.

1. Antes de se iniciar um ensaio clínico, o patrocinador deve notificar à autoridade competente do ou dos Estados-Membros em que prevê executar o ensaio, simultaneamente com a apresentação do pedido de parecer referido no n.º 4 do artigo 4.º.

2. O patrocinador apenas pode iniciar o ensaio clínico após a emissão de um parecer favorável por parte do Comité de Ética e se, no prazo de 30 dias a contar da data de recepção da notificação referida no n.º 1 *supra*, as autoridades competentes do Estado-Membro em questão não tiverem apresentado ao patrocinador objecções fundamentadas.

TEXTOS INICIAIS

No prazo de 30 dias após a recepção da referida fundamentação de não aceitação, o patrocinador pode alterar apenas uma vez o pedido, por forma a atender à fundamentação constante da notificação. Se o patrocinador não alterar devidamente o pedido, considera-se que ele foi rejeitado.

4. Os Estados-Membros devem ser notificados em relação às alterações do protocolo. Estas alterações serão consideradas aceites se as autoridades competentes não notificarem no prazo de 30 dias motivos de não aceitação.

Caso se apresente uma fundamentação de não aceitação, há que adoptar o procedimento descrito no n.º 3.

5. Sem prejuízo do disposto no n.º 4, o patrocinador pode adoptar medidas urgentes de segurança com vista à supressão de um risco imediato para os participantes no ensaio.

TEXTOS ALTERADOS

Caso contrário, no prazo de 30 dias após a recepção das objecções fundamentadas das autoridades competentes do Estado-Membro em questão, o patrocinador pode alterar apenas uma vez o conteúdo da notificação referida no n.º 1 do presente artigo, por forma a atender a tais objecções. Se o patrocinador não alterar o pedido em conformidade, considera-se que ele foi rejeitado e o ensaio clínico não poderá ser iniciado.

3. Se os ensaios clínicos envolverem medicamentos experimentais com as características dos medicamentos definidos na parte A do anexo do Regulamento (CEE) n.º 2309/93 do Conselho, nomeadamente os produtos destinados à terapêutica genética ou à terapêutica celular, a Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos deve receber uma cópia da notificação referida no n.º 1 do presente artigo, ou da referida notificação alterada em aplicação do disposto no n.º 2 do presente artigo.

Se os ensaios clínicos envolverem medicamentos experimentais com as características dos medicamentos definidos na parte B do anexo do Regulamento (CEE) n.º 2309/93 do Conselho, o patrocinador pode optar por enviar à Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos a notificação referida no n.º 1 do presente artigo, ou a referida notificação alterada em aplicação do disposto no n.º 2 do presente artigo.

4. No entanto, os ensaios clínicos de medicamentos referidos na parte A do anexo do Regulamento (CEE) n.º 2309/93 do Conselho e de quaisquer outros medicamentos com características especiais definidas e aprovadas sob a forma de directiva adoptada em conformidade com o procedimento previsto no artigo 2.º-Comunitário da Directiva 75/318/CEE do Conselho, ficam sujeitos a uma autorização escrita que preceda o seu início.

Tal autorização de início deve ser concedida pelas autoridades competentes dos Estados-Membros no prazo de 60 dias a contar da data de recepção da notificação referida no n.º 1 do presente artigo e após a emissão de um parecer favorável por parte do Comité de Ética, sem prejuízo do procedimento aplicável caso se verifiquem as objecções referidas no n.º 2 do presente artigo.

O patrocinador é o destinatário da referida autorização de início do ensaio clínico. O Comité de Ética e a Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos devem ser informados da concessão de tal autorização.

(ver n.º 1 do novo artigo 8.º)

(ver n.º 2 do novo artigo 8.º)

TEXTO INICIAL

6. No prazo de 90 dias após a conclusão do ensaio clínico, o patrocinador deve notificar aos Estados-Membros a conclusão do ensaio clínico. Este prazo é reduzido para 15 dias em caso de terminação precoce do ensaio.

7. A Comissão, após consulta dos Estados-Membros, deve elaborar directrizes pormenorizadas sobre a estrutura e o conteúdo dos pedidos, sobre a documentação a apresentar relativa à qualidade e ao fabrico do medicamento experimental, a eventuais testes toxicológicos e farmacológicos e a dados clínicos respeitantes ao medicamento experimental, incluindo a brochura do investigador, e sobre o conteúdo da notificação da conclusão do ensaio clínico.

TEXTO ALTERADO

(ver n.º 3 do novo artigo 8.º)

5. A Comissão, em concertação com os Estados-Membros, deve elaborar directrizes pormenorizadas sobre a apresentação e o conteúdo da notificação referida no n.º 1 do presente artigo, sobre a sua documentação de apoio, relativa à qualidade e ao fabrico do medicamento experimental, aos testes toxicológicos e farmacológicos, ao protocolo e a dados clínicos respeitantes ao medicamento experimental, incluindo a brochura do investigador, bem como sobre a declaração de conclusão do ensaio clínico.

Execução dos ensaios clínicos**Artigo 8.º**

(novo)

A execução do ensaio clínico pode ser alterada de acordo com as modalidades adiante descritas.

1. Após o início do ensaio clínico, o patrocinador pode fazer alterações substanciais do protocolo, que tenham implicações na segurança dos participantes ou modifiquem os critérios de avaliação científica, os critérios de inclusão ou exclusão dos participantes, o número de participantes, a duração do tratamento, as doses dos medicamentos experimentais e os exames clínicos e biológicos efectuados no âmbito do seguimento dos participantes. Nesse caso, o patrocinador deve notificar os motivos e o teor de tais alterações às autoridades competentes do ou dos Estados-Membros interessados e informar desse facto o ou os comités de ética em questão, bem como a Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos, se tal ensaio clínico for abrangido pelo disposto no n.º 4, primeiro parágrafo, do artigo 7.º.

Com base nos elementos referidos no n.º 3 do artigo 4.º e observando-se o disposto no artigo 5.º, o Comité de Ética emitirá um parecer sobre a proposta de alteração no prazo máximo de 30 dias a contar da data em que for consultado. Se tal parecer for desfavorável, o patrocinador não poderá implementar a alteração do protocolo.

Se o parecer do Comité de Ética for favorável e se, no prazo máximo de 30 dias a contar da data de notificação das alterações substanciais supracitadas, as autoridades competentes dos Estados-Membros não tiverem emitido objecções fundamentadas em relação a tais alterações, o patrocinador poderá prosseguir a execução do ensaio clínico de acordo com o protocolo alterado. Caso contrário, o patrocinador deverá quer atender às objecções e adaptar em conformidade a alteração prevista do protocolo, quer retirar a sua proposta de alteração.

TEXTO INICIAL

TEXTO ALTERADO

No que respeita aos ensaios clínicos sujeitos à autorização escrita prévia referida no n.º 4 do artigo 7.º, o patrocinador apenas pode prosseguir a execução do ensaio clínico de acordo com o protocolo alterado se o Comité de Ética tiver emitido um parecer favorável e se as autoridades competentes dos Estados-Membros tiverem emitido uma nova autorização que abranja tais alterações.

2. Sem prejuízo do disposto no n.º 1 *supra*, o patrocinador, tendo em conta as circunstâncias, nomeadamente a ocorrência de efeitos adversos imprevistos, deve adoptar as medidas urgentes de segurança adequadas com vista à protecção dos participantes no ensaio em relação a um risco imediato.
3. No prazo de 90 dias após a conclusão do ensaio clínico, o patrocinador deve notificar ao Comité de Ética e às autoridades competentes dos Estados-Membros interessados a conclusão do ensaio clínico. Se se verificar a conclusão antecipada do ensaio clínico, este prazo é reduzido para 15 dias, devendo ser claramente expostos os motivos em que assenta.

Intercâmbio de informação*Artigo 8.º*

1. Os Estados-Membros em cujos territórios o ensaio clínico se efectua devem introduzir numa base de dados apenas acessível aos Estados-Membros e à Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos extractos do pedido inicial, eventuais alterações e a notificação da conclusão do ensaio clínico.

2. Mediante pedido de um Estado-Membro ou da Comissão, as autoridades competentes a quem o ensaio foi notificado devem apresentar todos os dados adicionais em relação a tal ensaio.

3. Se houver divergências entre os Estados-Membros no que respeita a ensaios clínicos multicêntricos efectuados em vários Estados-Membros, a Comissão pode solicitar aos Estados-Membros em questão que indiquem os motivos de tais divergências, os quais serão analisados por todos os Estados-Membros.

Intercâmbio de informação*Artigo 9.º*
(antigo artigo 8.º)

1. Os Estados-Membros em cujos territórios o ensaio clínico se efectua devem introduzir numa base de dados europeia apenas acessível às autoridades competentes dos Estados-Membros, à Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos e à Comissão dados extraídos da notificação referida no n.º 1 do artigo 7.º, eventuais alterações de tais notificações em conformidade com o disposto no n.º 2 do artigo 7, eventuais alterações do protocolo em conformidade com o disposto no n.º 1 do artigo 8.º, o parecer favorável do Comité de Ética e a declaração sobre a conclusão do ensaio clínico.

2. Mediante pedido de um Estado-Membro, da Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos ou da Comissão, a autoridade competente a quem foi enviada a notificação referida no n.º 1 do artigo 7.º deve fornecer todos os dados complementares sobre o ensaio clínico em questão que não constem já da base de dados europeia.

3. No que respeita aos ensaios clínicos multicêntricos que envolvam vários Estados-Membros, se houver diferenças entre os Estados-Membros em relação às condições de início ou execução do ensaio clínico, a Comissão pode solicitar aos Estados-Membros em questão que indiquem os motivos de tais diferenças, as quais serão analisadas no âmbito de uma concertação organizada pela Comissão, com o apoio da Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos.

TEXTO INICIAL

4. A Comissão, em consulta com os Estados-Membros, deve elaborar directrizes pormenorizadas sobre os dados relevantes a incluir nesta base de dados, bem como sobre os métodos de comunicação electrónica de dados.

Artigo 9.º

1. Se as condições do pedido deixarem de estar preenchidas, ou se surgirem novos dados que indiquem possíveis problemas de segurança ou de carácter científico, os Estados-Membros podem suspender ou proibir o ensaio. Do facto informarão imediatamente os restantes Estados-Membros e a Comissão.

O Estado-Membro em questão deve informar os restantes Estados-Membros e a Comissão sobre as decisões tomadas e a respectiva fundamentação.

2. Se o Estado-Membro considerar que o patrocinador ou investigador já não preenche as obrigações estabelecidas, deve imediatamente informar desse facto os restantes Estados-Membros e a Comissão e indicar pormenorizadamente os motivos, bem como as medidas previstas.

O Estado-Membro em questão deve informar imediatamente a Comissão sobre a instituição de eventuais procedimentos de infracção.

CAPÍTULO IV

Fabrico, importação e rotulagem de medicamentos experimentais*Artigo 10.º*

1. Os Estados-Membros devem tomar todas as medidas adequadas para assegurar que o fabrico e importação de medicamentos experimentais estejam sujeitos à autorização prevista no artigo 16.º da Directiva 75/319/CEE do Conselho (1).

TEXTO ALTERADO

4. A Comissão, em concertação com os Estados-Membros, deve, com o apoio da Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos, elaborar directrizes pormenorizadas sobre os dados a incluir na base de dados europeia cujo funcionamento assegura, bem como sobre os métodos de intercâmbio electrónico destes dados. Tais directrizes pormenorizadas devem ser elaboradas tendo estritamente em conta a confidencialidade dos dados.

Infracções*Artigo 10.º*

(antigo artigo 9.º)

1. Se, por motivos objectivos, um Estado-Membro considerar que as condições da notificação referida no n.º 1 do artigo 7.º deixaram de estar preenchidas, ou dispuser de dados que indiquem possíveis problemas de segurança ou de carácter científico do ensaio clínico, tal Estado-Membro pode suspender ou proibir o ensaio clínico em questão, facto que deve comunicar ao patrocinador.

Nesse caso, o Estado-Membro em questão deve comunicar imediatamente esse facto aos restantes Estados-Membros, ao Comité de Ética interessado, à Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos e à Comissão a sua decisão de suspensão ou proibição, bem como a fundamentação em que assenta.

2. Se, por motivos objectivos, um Estado-Membro considerar que o patrocinador ou investigador já não observa as obrigações que lhe incumbem, deve imediatamente informá-lo desse facto e expor-lhe o plano de acção que considera necessário aplicar para remediar tal situação. O Estado-Membro o deve informar desse facto os restantes Estados-Membros e a Comissão e indicar pormenorizadamente os motivos, bem como as medidas previstas. O Estado-Membro em questão deve comunicar imediatamente esse plano ao Comité de Ética, aos restantes Estados-Membros e à Comissão.

3. Se, dada a inobservância das disposições relativas à execução de um ensaio clínico, um Estado-Membro der início a um procedimento administrativo ou judicial contra o patrocinador ou o investigador, deve comunicar imediatamente esse facto aos restantes Estados-Membros, à Comissão, bem como, se aplicável, a Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos.

Fabrico e importação de medicamentos experimentais*Artigo 11.º*

(antigo artigo 10.º)

1. Os Estados-Membros devem tomar todas as medidas adequadas para que o fabrico, quer no território de um Estado-Membro, que no de um país terceiro, de medicamentos experimentais usados num ensaio clínico efectuado na Comunidade Europeia observe o disposto na Directiva 91/356/CEE (1) da Comissão relativa aos princípios e directrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos, bem como os actos com ela relacionados.

(1) JO L 147 de 9.6.1975, p. 13.

(1) JO L 193 de 17.7.1991, p. 30.

TEXTO INICIAL

2. Os capítulos IV e V da Directiva 75/319/CEE aplicam-se aos medicamentos experimentais.

3. As pessoas envolvidas num Estado-Membro nas actividades relativas a medicamentos experimentais das pessoas referidas no artigo 21.º da Directiva 75/319/CEE, na altura em que a presente directiva entre em vigor nesse mesmo Estado-Membro, e que não observem o disposto nos artigos 23.º e 24.º da Directiva 75/319/CEE devem ser elegíveis para a prossecução de tais actividades no que respeita ao fabrico de medicamentos experimentais no Estado-Membro em questão.

Artigo 11.º

No tocante aos medicamentos experimentais, a Comissão deve publicar na directriz relativa à boa prática de fabrico dos medicamentos experimentais, a qual deve ser adoptada em conformidade com o artigo 19.ºA da Directiva 75/319/CEE, os dados que devem constar da rotulagem externa do medicamento experimental, ou, caso não exista, da embalagem imediata, pelo menos nas línguas nacionais.

CAPÍTULO V

Observância*Artigo 12.º*

1. A inspecção deve verificar, em nome da Comunidade, a observância das disposições relativas à boa prática clínica nos centros relevantes, incluindo o centro de ensaio e o centro de fabrico, de qualquer laboratório utilizado no ensaio e/ou instalações do patrocinador, por intermédio de inspectores comunitários nomeados pelos Estados-Membros.

2. Após a inspecção, deve ser elaborado um relatório de inspecção, o qual deve ser facultado, mediante pedido, ao patrocinador, a qualquer outro Estado-Membro e à Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos.

TEXTO ALTERADO

2. Os Estados-Membros devem autorizar a importação a partir de países terceiros e a livre circulação no território comunitário de medicamentos experimentais se a pessoa qualificada referida no n.º 3 que se segue certificar que o controlo de qualidade e a aprovação do lote correspondente forem efectuados em conformidade com o disposto no n.º 1.

3. As pessoas que, na data em que a presente directiva entre em vigor no Estado-Membro em que se encontram, estejam envolvidas, no domínio dos medicamentos experimentais, nas actividades da pessoa qualificada referida no artigo 21.º da Directiva 75/319/CEE do Conselho, sem todavia preencherem as condições previstas nos artigos 23.º e 24.º da Directiva 75/319/CEE do Conselho, são autorizadas a prosseguir tais actividades no que respeita ao fabrico de medicamentos experimentais no Estado-Membro em questão.

Rotulagem*Artigo 12.º*

(antigo artigo 11.º)

(Inalterado)

Conformidade com a boa prática clínica*Artigo 13.º*

(antigo artigo 12.º)

1. Para verificar a observância das disposições relativas à boa prática clínica, os Estados-Membros devem designar para este efeito inspectores incumbidos da inspecção dos locais em que é executado o ensaio clínico, nomeadamente o ou os sítios em que ele se desenrola, o sítio de fabrico do medicamento experimental, qualquer laboratório de análises utilizado para o ensaio clínico e/ou as instalações do patrocinador, se tais análises aí forem efectuadas.

As inspecções são asseguradas por um Estado-Membro, que deles informa a Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos; elas efectuam-se em nome da Comunidade e os seus resultados devem ser reconhecidos por todos os restantes Estados-Membros. A coordenação de tais inspecções é assegurada pela Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos.

2. Após a inspecção, deve ser elaborado e enviado ao patrocinador um relatório de inspecção. Deve ser enviada uma cópia deste relatório à Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos. Mediante pedido fundamentado, este relatório pode ser consultado pelo investigador, pelo Comité de Ética, por qualquer outro Estado-Membro e pela Comissão.

TEXTO INICIAL

TEXTO ALTERADO

3. Em caso de divergências entre os Estados-Membros quanto à observância do disposto na presente directiva, a Comissão pode requerer uma nova inspecção. A coordenação de tais inspecções incumbe à Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos.

3. Se for interpelada pela Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos, a Comissão pode requerer uma nova inspecção, caso a verificação da conformidade com o disposto na presente directiva revele diferenças entre os Estados-Membros.

4. Sem prejuízo de eventuais acordos celebrados entre a Comunidade e países terceiros, a Comissão, após a recepção de um pedido fundamentado de um Estado-Membro ou por sua própria iniciativa, pode requerer que o centro de ensaio e/ou as instalações do patrocinador e/ou o fabricante estabelecido num país terceiro sejam sujeitos a inspecção. A inspecção deve ser efectuada por inspectores comunitários adequadamente qualificados.

4. (Inalterado)

5. A Comissão, após consulta dos Estados-Membros, da Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos e das partes interessadas, deve elaborar directrizes pormenorizadas sobre a documentação, o arquivo e as qualificações adequadas dos inspectores, bem como procedimentos de inspecção destinados a comprovar a observância da presente directiva.

5. A Comissão, em concertação com os Estados-Membros, a Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos e as partes interessadas, deve elaborar directrizes pormenorizadas sobre a documentação relativa ao ensaio clínico, que constitui o *dossier* permanente do ensaio, os métodos de arquivo, as qualificações dos inspectores e os procedimentos de inspecção destinados a verificar a conformidade do ensaio clínico em questão com a presente directiva, bem como com os textos adoptados relativamente à sua aplicação.

CAPÍTULO VI

Comunicação da segurança clínica**Notificação de episódios adversos***Artigo 13.º**Artigo 14.º*
(antigo artigo 13.º)

1. O investigador deve notificar imediatamente ao patrocinador todos os episódios adversos graves, excepto os que o protocolo ou a brochura do investigador indiquem não carecer de notificação imediata. As notificações imediatas devem ser seguidas de relatórios pormenorizados. As notificações imediatas e os relatórios pormenorizados devem identificar os participantes no ensaio por intermédio de um número de código.

1. (Inalterado)

2. Os episódios adversos e/ou anomalias laboratoriais que o protocolo aponta como críticos para as avaliações de segurança devem ser notificados ao Comité de Ética e ao patrocinador, em conformidade com os requisitos de notificação e dentro dos prazos especificados no protocolo.

2. (Inalterado)

3. No que respeita às notificações de mortes, o investigador deve apresentar quer ao patrocinador quer ao Comité de Ética todos os dados adicionais que lhe sejam solicitados.

3. (Inalterado)

TEXTO INICIAL

TEXTO ALTERADO

4. O patrocinador deve assegurar que todos os dados relevantes sobre possíveis reacções adversas imprevistas e fatais ou que ponham a vida em risco sejam registados e notificados logo que possível aos Estados-Membros em cujo território tenham ocorrido, e, em todo o caso, dentro do prazo de sete dias após o patrocinador delas ter tomado conhecimento pela primeira vez. Todas as outras reacções adversas graves não fatais ou que não ponham a vida em risco devem ser notificadas logo que possível, e, o mais tardar, dentro de 15 dias. O patrocinador deve também notificar os investigadores.

5. Além disso, o patrocinador deve dispor de registos pormenorizados de todos os eventuais episódios adversos que lhe sejam notificados pelo ou pelos investigadores. Estes registos devem ser apresentados aos Estados-Membros em cujo território o ensaio clínico esteja a decorrer.

6. Durante a execução do ensaio, o patrocinador deve apresentar aos Estados-Membros do território em que o ensaio decorre, no mínimo todos os 12 meses, uma lista de todas as suspeitas de reacções adversas graves ocorridas durante todo o ensaio, bem como um resumo da segurança dos participantes no ensaio.

7. Todos os Estados-Membros devem assegurar que todas as suspeitas de reacções adversas graves imprevistas a um medicamento experimental que ocorram nos respectivos territórios e lhes sejam notificadas sejam registadas e notificadas imediatamente à Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos, o mais tardar 15 dias após a recepção dos dados.

A Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos deve notificar as autoridades competentes dos restantes Estados-Membros.

4. O patrocinador deve dispor de registos pormenorizados de todos os eventuais episódios adversos que lhe sejam notificados pelo ou pelos investigadores. Estes registos devem ser apresentados aos Estados-Membros em cujo território o ensaio clínico esteja a decorrer.

Notificação de reacções adversas

Artigo 15.º

(antigos n.ºs 4, 6 e 7 do artigo 13.º)

1. O patrocinador deve assegurar que todos os dados relevantes sobre possíveis reacções adversas imprevistas graves que tenham causado, ou possam causar, a morte de um participante no ensaio clínico sejam registados e notificados logo que possível ao Estado-Membro em cujo território tenham ocorrido, e, em todo o caso, dentro do prazo máximo de sete dias após o patrocinador delas ter tomado conhecimento pela primeira vez.

Todas as outras reacções adversas imprevistas e graves não fatais ou que não ponham em risco a vida de um participante devem ser notificadas pelo patrocinador logo que possível, e, o mais tardar, dentro do prazo máximo de 15 dias, ao Comité de Ética e ao Estado-Membro em cujo território tenham ocorrido.

O patrocinador deve comunicar igualmente a todos os restantes investigadores as reacções adversas imprevistas e graves do medicamento.

(Ver novo n.º 4 do artigo 14.º)

2. Uma vez por ano, durante todo o período de execução do ensaio, o patrocinador deve apresentar aos Estados-Membros do território em que o ensaio clínico decorre uma lista de todas as suspeitas de reacções adversas imprevistas graves ocorridas durante todo esse período, bem como um resumo da segurança dos participantes no ensaio clínico.

3. Todos os Estados-Membros devem assegurar que, o mais tardar 15 dias após a sua ocorrência nos respectivos territórios, todas as suspeitas de reacções adversas imprevistas graves referidas no n.º 2 precedente sejam registadas e lhes sejam imediatamente comunicadas, sendo em seguida notificadas à Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos, a qual deve comunicá-las imediatamente às autoridades competentes dos restantes Estados-Membros.

TEXTO INICIAL

TEXTO ALTERADO

8. A Comissão, após consulta da Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos, dos Estados-Membros e das partes interessadas, deve elaborar directrizes sobre a recolha, verificação e apresentação das notificações de episódios adversos/reacções adversas.

(Inalterado)

CAPÍTULO VII

Disposições gerais*Artigo 14.º*

A presente directiva não prejudica a responsabilidade civil e criminal genérica do patrocinador e do investigador.

(Inalterado)

A menos que os Estados-Membros tenham estabelecido condições precisas de venda, relativas a circunstâncias excepcionais, os medicamentos usados em ensaios clínicos não devem ser vendidos. Os Estados-Membros devem notificar tais condições à Comissão.

Artigo 15.º

As alterações necessárias para actualizar o disposto na presente directiva por forma a atender ao progresso científico e técnico devem ser adoptadas em conformidade com o disposto no artigo 2.ºC da Directiva 75/318/CEE.

(Inalterado)

Artigo 16.º

Os Estados-Membros tomarão todas as medidas necessárias para dar cumprimento à presente directiva antes de 1 de Janeiro de 1999. Do facto informarão imediatamente a Comissão.

Os Estados-Membros tomarão todas as medidas necessárias para dar cumprimento à presente directiva antes de 1 de ... do ano 2000. Do facto informarão imediatamente a Comissão.

Quando os Estados-Membros adoptarem tais disposições, estas deverão incluir uma referência à presente directiva ou ser acompanhadas dessa referência aquando da sua publicação oficial. As modalidades dessa referência serão adoptadas pelos Estados-Membros.

(Inalterado)

Os Estados-Membros devem comunicar à Comissão os textos das disposições de direito nacional que adoptem no domínio regulado pela presente directiva.

(Inalterado)

Artigo 17.º

Os Estados-Membros são os destinatários da presente directiva.

(Inalterado)

Artigo 16.º

(antigo n.º 8 do artigo 13.º)

Disposições gerais*Artigo 17.º*

/(antigo 14.º)

Artigo 18.º

(antigo 15.º)

Artigo 19.º

(antigo 16.º)

Artigo 20.º