



COMISIA EUROPEANĂ

Bruxelles, 17.7.2012
COM(2012) 369 final

2012/0192 (COD)

Propunere de

REGULAMENT AL PARLAMENTULUI EUROPEAN ȘI AL CONSILIULUI

**privind trialurile clinice cu medicamente de uz uman și de abrogare a Directivei
2001/20/CE**

(Text cu relevanță pentru SEE)

{SWD(2012) 200 final}

{SWD(2012) 201 final}

EXPUNERE DE MOTIVE

1. CONTEXTUL PROPUNERII

Trialurile clinice, astfel cum sunt definite în Directiva 2001/20/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 4 aprilie 2001 de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative ale statelor membre privind aplicarea bunelor practici clinice în cazul efectuării de studii clinice pentru evaluarea produselor medicamentoase de uz uman¹, sunt investigații ale medicamentelor efectuate la om, medicamentele fiind aplicate în afara practicii clinice uzuale pe baza unui protocol de cercetare.

Trialurile clinice sunt desfășurate în diferite contexte. Cererile de autorizație de introducere pe piață și publicațiile din revistele medicale se bazează pe date generate în trialuri clinice. Prin urmare, trialurile clinice reprezintă o parte indispensabilă a cercetării clinice care, la rândul său, este esențială pentru dezvoltarea medicamentelor și îmbunătățirea tratamentului medical. Fără trialuri clinice nu ar apărea noi medicamente, nu ar avea loc o dezvoltare a medicamentelor existente și nu ar exista o îmbunătățire bazată pe dovezi a tratamentelor cu medicamente.

În UE/SEE se primesc în fiecare an aproximativ 4 400 de cereri pentru trialuri clinice². Aproximativ 60% din trialurile clinice sunt sponsorizate de industria farmaceutică și 40% de către alte părți interesate, cum ar fi mediul academic.

Aproximativ 24% din toate trialurile clinice pentru care se primesc cereri în UE sunt trialuri clinice multinaționale, cum ar fi trialurile clinice care urmează să fie desfășurate în cel puțin două state membre. Deși aceasta pare a fi o proporție relativ redusă, cele 24% din trialuri clinice implică aproximativ 67% din toți subiecții care participă la trialuri clinice. Aceasta înseamnă că, în medie, un trial clinic cu mai mult de 40 de subiecți este desfășurat în mai mult de un stat membru. Trialurile clinice desfășurate într-o singură țară se limitează la studii mici cu obiective de recrutare scăzute.

Directiva 2001/20/CE a adus îmbunătățiri importante în ceea ce privește siguranța și etica trialurilor clinice din UE, precum și în ceea ce privește fiabilitatea datelor provenite din studiile clinice. Cu toate acestea, directiva privind studiile clinice este probabil cea mai criticată parte din legislația UE în domeniul produselor farmaceutice. Criticile sunt exprimate de către toate părțile interesate - pacienți, industrie și cercetarea academică.

Datele disponibile susțin aceste critici:

- Numărul de cereri pentru trialuri clinice a scăzut cu 25% în perioada 2007 - 2011³.
- Costurile pentru desfășurarea trialurilor clinice au crescut. În comparație cu situația de dinaintea aplicării Directivei 2001/20/CE, necesarul de personal al sponsorilor din industrie pentru gestionarea procedurilor de autorizare a trialurilor clinice s-a dublat (107%), întreprinderile mici fiind supuse unor creșteri și mai mari. Pentru sponsorii

¹ JO L 121, 1.5.2001, p. 34.

² Pe baza cifrelor pentru 2010.

³ Între 2007 și 2010 s-a înregistrat o scădere de 12%.

necomerciali, creșterea cerințelor administrative ca urmare a Directivei 2001/20/CE a dus la o creștere de 98% a costurilor administrative. În plus, de la punerea în aplicare a Directivei 2001/20/CE, taxele de asigurare au crescut cu 800% pentru sponsorii din industrie.

- Perioada medie de așteptare pentru lansarea unui trial clinic a crescut cu 90%, adică la 152 de zile.

Ar fi incorect ca scăderea activității trialurilor clinice să se atribuie în mod exclusiv Directivei 2001/20/CE. Cu toate acestea, Directiva 2001/20/CE a avut numeroase efecte directe asupra costurilor și a fezabilității desfășurării trialurilor clinice care, la rândul lor, au condus la un declin al activității trialurilor clinice în UE. Mai mult, alte motive (cum ar fi cheltuielile cu salariile și necesitatea de a efectua studii multinaționale pentru a atinge obiectivele de recrutare) au fost agravate de cerințele de reglementare și de costurile care decurg din Directiva 2001/20/CE.

Prin urmare, dispozițiile existente ale Directivei 2001/20/CE par să fi împiedicat desfășurarea trialurilor clinice în Europa. În consecință, este necesară o acțiune din partea Comisiei.

2. REZULTATELE CONSULTĂRILOR CU PĂRȚILE INTERESATE ȘI EVALUAREA IMPACTULUI

La pregătirea evaluării impactului pentru prezenta propunere, Comisia a organizat două consultări publice, prima între 9 octombrie 2009 și 8 ianuarie 2010, iar doua între 9 februarie și 13 mai 2011.

În cazul ambelor consultări publice au fost îndeplinite toate „principiile generale și standardele minime pentru consultarea părților interesate de către Comisie”. Comisia a publicat răspunsurile, precum și o sinteză a acestora.

În plus, începând cu 2009, Comisia a organizat mai multe reuniuni cu părțile interesate pentru a primi din partea acestora evaluări cu privire la modul de funcționare a directivei privind studiile clinice și pentru a discuta impactul potențial al opțiunilor politice. Un atelier al părților interesate de mari dimensiuni a avut loc la 31 martie 2011 pentru a clarifica diferitele puncte prezentate în documentul de reflecție prezentat pentru consultare publică.

Comisia a efectuat o evaluare a impactului în conformitate cu liniile sale directoare privind evaluările de impact și a publicat rezultatele într-un raport de evaluare a impactului.

3. ASPECTELE JURIDICE ALE PROPUNERII

3.1. DOMENIUL DE APLICARE (CAPITOLELE 1 ȘI 2 DIN PROPUNEREA DE REGULAMENT)

Domeniul de aplicare al propunerii de regulament este în esență identic cu cel al Directivei 2001/20/CE. Domeniul de aplicare este limitat la cercetarea clinică privind medicamentele, dar acesta este foarte larg în sensul că sunt excluse doar studiile clinice care nu implică o „intervenție” (de exemplu anchetele în rândul medicilor fără intervenții suplimentare sau „explorările de date”). În cazul „studiilor

nonintervenționale” care sunt studii de siguranță post-autorizare lansate, gestionate sau finanțate de către titularul autorizației de introducere pe piață în mod voluntar sau ca urmare a obligațiilor impuse de autoritatea competentă pentru autorizațiile de introducere pe piață, normele sunt prevăzute în Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman⁴.

3.2 PROCEDURA DE AUTORIZARE ȘI DOSARUL DE AUTORIZARE (DEPUNERE, EVALUARE, DECIZIE; CAPITOLELE 2, 3, 14 ȘI 15 DIN PROPUNEREA DE REGULAMENT)

Propunerea introduce o nouă procedură de autorizare pentru trialurile clinice pe baza următoarelor concepte:

- Un dosar de autorizare armonizat, care codifică parțial orientările existente ale Comisiei cuprinse în EudraLex, Volumul 10;
- Un „portal unic” pentru depunerea cererilor de desfășurare a unui trial clinic, legat la o bază de date a UE. Acest portal este administrat de Comisia Europeană și este gratuit pentru sponsori;
- O procedură de evaluare rapidă și flexibilă fără instituirea unei birocrății noi, centralizate. Această evaluare este în mare măsură controlată de statele membre. Toate statele membre în care sponsorul intenționează să desfășoare trialul clinic sunt implicate în evaluare;
- Un mecanism clar pentru delegarea unui „stat membru raportor”;
- Termene clare și un concept de aprobare tacită pentru asigurarea conformității;
- O coordonare și un forum consultativ pentru a aborda problemele care pot apărea în cadrul procedurii de autorizare. Acest forum este gestionat și prezidat de Comisie;
- O distincție clară între aspectele în care statele membre cooperează în cadrul evaluării și aspectele de natură intrinsecă etică sau națională/locală, cazuri în care evaluarea este realizată de către fiecare stat membru în parte;
- Posibilitatea, în anumite cazuri bine definite, ca un stat membru să obțină o „derogare” de la concluziile unei evaluări a unei cereri de desfășurare a unui trial clinic („derogare calificată”);
- Statele membre dețin competența de a defini structura organizatorică și competențele interne pentru evaluarea autorizațiilor trialurilor clinice, cu condiția ca orientările internaționale referitoare la independența evaluatorilor să fie respectate;
- O procedură rapidă de „extindere” a unui trial clinic la alte state membre;

⁴ JO L 311, 28.11.2001, p. 67.

- Dacă un trial clinic este modificat după ce a fost autorizat, modificarea respectivă este supusă autorizării dacă și numai dacă modificarea are un impact substanțial asupra siguranței sau drepturilor subiecților sau asupra fiabilității și robusteții datelor generate în cadrul trialului clinic.

Un element fundamental al normelor de autorizare a unui trial clinic îl reprezintă distincția clară între aspectele în care statele membre cooperează la evaluarea cererii de autorizare a unui trial clinic (articolul 6 din propunerea de regulament) și aspectele în care statele membre efectuează evaluarea în mod individual (articolul 7 din propunerea de regulament). Acestea din urmă includ aspecte de natură intrinsecă națională (cum ar fi răspunderea), etică (cum ar fi consimțământul în cunoștință de cauză) sau locală (cum ar fi caracterul adecvat al locului de desfășurare a trialului clinic).

Cu toate acestea, această distincție nu aduce atingere organismului care efectuează evaluarea într-un stat membru. Propunerea nu aduce atingere organizării interne a statului membru cu privire la organismele implicate în autorizarea (sau nu) a unui trial clinic. Statele membre dețin competența de a defini structura organizatorică în vederea conformității cu procedura de autorizare din prezentul regulament.

Prin urmare, spre deosebire de Directiva 2001/20/CE, propunerea de regulament nu stabilește organismul sau organismele *din cadrul* unui stat membru care aprobă (sau nu) un trial clinic. Prin urmare, propunerea de regulament nu reglementează și nu armonizează funcționarea precisă a comitetelor de etică, nu impune o cooperare sistematică la nivel operațional între comitetele de etică din UE și nici nu limitează domeniul de aplicare al evaluării comitetului de etică la aspecte care țin strict de etică (știința și etica nu pot fi separate).

Propunerea lasă mai degrabă la latitudinea statelor membre organizarea, pe plan intern, a atribuirii sarcinilor către organisme diferite. Într-adevăr, important este ca statele membre să garanteze o evaluare independentă și de înaltă calitate în termenele prevăzute în legislație. Mai mult, este esențial să se asigure claritatea cu privire la aspectele care sunt abordate în colaborare cu statele membre și aspectele care sunt abordate în mod individual de fiecare stat membru ca urmare al caracterului intrinsec național, local sau etic.

Cu toate acestea, propunerea de regulament susține că, la aplicarea acestei abordări, orice cerere pentru un trial clinic va trebui să fie evaluată în comun de un număr rezonabil de persoane independente, care dispun în mod colectiv de calificările și experiența necesare în toate domeniile relevante și ținând cont de părerile nespecialiștilor. Astfel, propunerea rămâne aliniată orientărilor internaționale și asigură o evaluare amănunțită, independentă și de înaltă calitate a unei cereri pentru un trial clinic pe tot teritoriul UE, fără îngrădirea competențelor statelor membre de a organiza procesul decizional intern cu privire la o cerere de autorizare a unui trial clinic.

3.3. INTERACȚIUNEA CU „CONSILIEREA ȘTIINȚIFICĂ”

Independent de reglementarea trialurilor clinice, autoritățile de reglementare pot fi implicate în etapa de pregătire a unui trial în contextul asistenței pentru elaborarea protocolului⁵, planului de investigație pediatrică⁶, consilierii științifice⁷ și studiilor de siguranță/de eficacitate post-autorizare⁸ (denumită în continuare „consiliere științifică”).

Propunerea de regulament nu „amestecă” aspectul consilierii științifice cu aspectul autorizăției unui trial clinic din două motive:

- Implicarea autorității de reglementare în contextul consilierii științifice este din punct de vedere conceptual o chestiune total diferită de autorizarea unui trial clinic: în timp ce prima stabilește datele clinice care sunt *de dorit* în vederea unei eventuale acordări sau mențineri a unei autorizații de introducere pe piață într-un stadiu ulterior, cea din urmă stabilește dacă un trial clinic este *acceptabil* având în vedere drepturile și siguranța pacienților, precum și fiabilitatea și robustețea datelor. Într-adevăr, se poate întâmpla (ocazional s-a și întâmplat în trecut) ca aceste două abordări să conducă la rezultate contradictorii: deși, din punct de vedere al obținerii unei viitoare autorizații de introducere pe piață, ar fi de dorit să se obțină anumite date clinice pe baza experimentelor efectuate la om, aceste trialuri clinice nu pot fi acceptabile din punct de vedere al protecției subiecților.
- Legislația privind trialurile clinice din UE abordează trialurile clinice în mod abstract, și anume independent dacă rezultatele sunt destinate a fi utilizate pentru o viitoare cerere de autorizație de introducere pe piață sau pentru orice alte scopuri (de exemplu, îmbunătățirea strategiilor de tratament, compararea tratamentelor cu diferite medicamente etc.). Această diferență este de obicei discutată în cadrul modelelor de trialuri clinice „comerciale” în comparație cu cele „academice”. Acestea din urmă constituie aproximativ 40% din trialurile clinice pentru care se trimit cereri în UE. Prin urmare, conceptul de „amestecare” a consilierii științifice cu autorizarea trialurilor clinice nu s-ar aplica la mai mult de o treime din toate trialurile clinice. Propunerea are ca obiectiv stimularea în special a acestor trialuri clinice „academice”.

⁵ Articolul 6 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului din 16 decembrie 1999 privind produsele medicamentoase orfane (JO L 18, 22.1.2000, p. 1).

⁶ Articolul 15 din Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 al Parlamentului European și al Consiliului din 12 decembrie 2006 privind medicamentele de uz pediatric (JO L 378, 27.10.2006, p. 1).

⁷ Articolul 56 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului din 31 martie 2004 de stabilire a procedurilor comunitare privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar și de instituire a unei Agenții europene pentru medicamente (JO L 136, 30.4.2004, p. 1).

⁸ Articolul 21a literele (b) și (f) din Directiva 2001/83/CE.

3.4. PROTECȚIA SUBIECȚILOR ȘI CONSIMȚĂMÂNTUL ÎN CUNOȘTINȚĂ DE CAUZĂ (CAPITOLUL 5 DIN PROPUNEREA DE REGULAMENT)

În conformitate cu articolul 3 alineatul (2) litera (a) din Carta drepturilor fundamentale a Uniunii Europene, orice intervenție în domeniul medicinei și biologiei nu poate fi realizată fără consimțământul liber și în cunoștință de cauză al persoanei în cauză. Legislația UE trebuie să respecte acest principiu. Normele privind protecția subiecților și consimțământul liber și în cunoștință de cauză au fost dezbătute pe larg în cadrul procesului legislativ care a condus la Directiva 2001/20/CE. Propunerea de regulament nu schimbă substanța acestor norme, cu excepția aspectului legat de trialurile clinice în situații de urgență (a se vedea paragraful de mai jos). Cu toate acestea, în ceea ce privește redactarea, din motive de claritate, anumite dispoziții trebuie modificate și, dacă este posibil, scurtate. De exemplu, dispozițiile privind procedura de autorizare au fost mutate la capitolele 2 și 3 din propunerea de regulament, iar dispozițiile referitoare la repararea prejudiciului au fost mutate la capitolul 12 din propunerea de regulament.

Referitor la trialurile clinice în situații de urgență, Directiva 2001/20/CE nu adresează încă situația specială în care, din cauza urgenței situației, este imposibilă obținerea consimțământului liber și în cunoștință de cauză din partea subiectului sau reprezentantului legal („trialuri clinice în situații de urgență”). Pentru a aborda acest aspect, dispoziții specifice privind trialurile clinice în situații de urgență au fost adăugate în conformitate cu documentele internaționale de orientare existente cu privire la acest aspect.

În plus, referitor la protecția datelor cu caracter personal, se aplică dispozițiile Directivei 95/46/CE⁹ și ale Regulamentului (CE) nr. 45/2001¹⁰.

În baza de date a UE nu se vor colecta date cu caracter personal cu privire la subiecții care participă într-un trial.

Este important ca datele cu caracter personal cu privire la investigatori, care pot fi colectate în baza de date a UE, să fie păstrate în conformitate cu excepția prevăzută la articolul 17 alineatul (3) litera (b) din propunerea de regulament al Parlamentului European și al Consiliului privind protecția persoanelor fizice în ceea ce privește prelucrarea datelor cu caracter personal și libera circulație a acestor date (Regulament general privind protecția datelor). În cazul descoperirii unor cazuri de abateri comise într-un trial clinic, este important, de exemplu, să poată fi identificate toate trialurile clinice în care au fost implicați aceiași investigatori, chiar și la câțiva ani de la sfârșitul acestor trialuri clinice.

3.5. RAPORTAREA PRIVIND SIGURANȚA (CAPITOLUL 7 DIN PROPUNEREA DE REGULAMENT)

Normele referitoare la raportarea privind siguranța respectă principiile din documentele internaționale de orientare aplicabile. În comparație cu Directiva

⁹ JO L 281, 23.11.1995, p. 31.

¹⁰ JO L 8, 12.1.2001, p. 1.

2001/20/CE, normele au fost raționalizate, simplificate și modernizate după cum urmează:

- Opțiunea de a exclude raportarea investigatorului către sponsor a evenimentelor adverse, în cazul în care acest lucru este prevăzut în protocol;
- Raportarea directă a reacțiilor adverse grave neașteptate suspectate de către sponsor către baza de date europeană Eudravigilance;
- Transmiterea simplificată de către sponsor a raportului anual privind siguranța. Mai mult, raportul anual privind siguranța nu se transmite pentru medicamentele experimentale autorizate care sunt utilizate conform indicațiilor autorizate. Pentru aceste produse se aplică normele de farmacovigilență uzuale.

Detaliile privind normele referitoare la raportarea privind siguranța, care codifică parțial orientările existente ale Comisiei¹¹, sunt cuprinse într-o anexă la propunerea de regulament. Acest lucru va facilita actualizarea normelor existente, prin acte delegate, având în vedere progresul tehnic sau alinierea la nivel internațional în materie de reglementare.

Referitor la baza de date europeană Eudravigilance, această bază de date există deja în scopul activităților de farmacovigilență în conformitate cu Directiva 2001/83/CE și Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și este întreținută și gestionată de către Agenția Europeană pentru Medicamente. Directiva 2001/20/CE a făcut deja referire la această bază de date și la rolul de administrare al Agenției Europene pentru Medicamente. Propunerea de regulament nu introduce nicio modificare în acest sens.

3.6. DESFĂȘURAREA TRIALULUI (CAPITOLUL 8 DIN PROPUNEREA DE REGULAMENT)

Directiva 2001/20/CE conține relativ puține reglementări privind desfășurarea efectivă a studiilor. Aceste reglementări sunt parțial cuprinse în Directiva 2005/28/CE a Comisiei din 8 aprilie 2005 de stabilire a principiilor și a orientărilor detaliate privind aplicarea bunelor practici clinice în ceea ce privește medicamentele experimentale de uz uman, precum și a cerințelor pentru acordarea autorizației de fabricație sau de import de astfel de produse¹² și sunt parțial cuprinse în documentele de orientare ale Comisiei. Propunerea de regulament reunește aceste reglementări.

3.7. MEDICAMENTE EXPERIMENTALE ȘI AUXILIARE, FABRICAȚIE ȘI ETICHETARE (CAPITOLELE 9 ȘI 10 DIN PROPUNEREA DE REGULAMENT)

Medicamentele destinate trialurilor de cercetare și dezvoltare sunt excluse din domeniul de aplicare al Directivei 2001/83/CE, inclusiv normele privind fabricarea, importul și etichetarea. Normele respective sunt cuprinse în Directiva 2001/20/CE, Directiva 2005/28/CE și în orientările Comisiei.

¹¹ JO C172, 11.6.2011, p. 1.

¹² JO L 91, 9.4.2005, p. 13.

Propunerea de regulament reunește aceste reglementări. Noile norme se bazează în continuare pe conceptul de „medicament experimental”. Cu toate acestea, noile norme propuse reflectă mai clar faptul că medicamentele experimentale pot fi autorizate, adică au fost deja introduse pe piață în conformitate cu Directiva 2001/83/CE.

În plus, experiența dobândită din aplicarea Directivei 2001/20/CE indică nevoia de claritate cu privire la medicamentele utilizate în contextul unui trial clinic și care nu sunt medicamente experimentale. Aceste „medicamente auxiliare” (până în prezent menționate în orientările de punere în aplicare ale Comisiei ca „medicamente non-experimentale”) vor face obiectul unor dispoziții proporționale privind fabricația și etichetarea.

3.8. SPONSORI, COSPONSORIZARE, PERSOANA DE CONTACT DIN UE (CAPITOLUL 11 DIN PROPUNEREA DE REGULAMENT)

Fiecare trial clinic trebuie să aibă un „sponsor”, adică o persoană fizică sau juridică responsabilă pentru inițierea și gestionarea trialului clinic.

Această „responsabilitate” nu trebuie confundată cu problemele legate de „răspunderea” privind prejudiciul unui pacient. Normele privind răspunderea depind de legislația națională aplicabilă în domeniul răspunderii și sunt independente de responsabilitatea sponsorului.

Referitor la „responsabilitate”, este în mod clar de preferat să existe doar un sponsor pentru fiecare trial clinic. Un sponsor „unic” este cea mai bună metodă de a se asigura că toate informațiile privind întregul trial clinic sunt transmise organismelor care supraveghează trialul clinic și că sunt luate toate măsurile necesare.

Cu toate acestea, trialurile clinice sunt inițiate din ce în ce mai mult de rețele deschise de oameni de știință sau instituții științifice dintr-un singur stat membru sau din mai multe state membre. În anumite cazuri, din motive practice sau juridice, aceste rețele întâmpină dificultăți în a stabili cine va acționa în calitate de „sponsor unic”. De asemenea, aceste rețele pot întâmpina dificultăți juridice sau practice pentru a forma împreună o entitate juridică unică care să acționeze ca „sponsor”.

Pentru a aborda această dificultate, asigurând în același timp că supravegherea eficace a unui trial clinic nu este compromisă, propunerea de regulament introduce conceptul de „cosponsorizare”. La început, toți cosponsorii sunt responsabili pentru întregul trial clinic. Cu toate acestea, propunerea de regulament permite cosponsorilor să-și „împartă” între ei responsabilitatea pentru trialurile clinice. Cu toate acestea, chiar dacă cosponsorii își împart responsabilitățile, toți cosponsorii răspund în continuare de stabilirea unui sponsor care poate lua măsurile solicitate de un stat membru și care poate da informații privind trialul clinic în ansamblu.

Obligațiile sponsorului nu depind de locul în care este stabilit sponsorul – în UE sau într-o țară terță. Cu toate acestea, dacă sponsorul este stabilit într-o țară terță, pentru a asigura o supraveghere eficientă a unui trial clinic trebuie asigurată o persoană de contact în UE. Comunicarea cu persoana de contact respectivă este considerată ca fiind comunicarea cu sponsorul.

3.9. REPARAREA PREJUDICIULUI (CAPITOLUL 12 DIN PROPUNEREA DE REGULAMENT)

Directiva 2001/20/CE a introdus o „asigurare/indemnizație obligatorie”. Această asigurare/indemnizație obligatorie a crescut în mod semnificativ costurile și sarcina administrativă pe care le implică desfășurarea trialurilor clinice, dar nu există dovezi conform cărora numărul de prejudicii, sau importanța acestora, ar fi crescut odată cu intrarea în vigoare a directivei.

Propunerea de regulament confirmă faptul că trialurile clinice nu prezintă riscuri suplimentare pentru subiecți în toate situațiile, în comparație cu tratamentul din cadrul practicii clinice uzuale. Prin urmare, în cazul în care nu există niciun risc suplimentar, sau în cazul în care un astfel de risc suplimentar este neglijabil, nu este necesar să se prevadă o reparare specifică a prejudiciului (fie că este vorba despre o asigurare sau o despăgubire) pentru trialul clinic. În astfel de cazuri, acoperirea de către asigurare a medicului, a instituției, sau asigurarea de răspundere civilă a produsului oferă o acoperire suficientă.

În cazul în care un trial clinic *prezintă* un risc suplimentar, propunerea de regulament obligă sponsorul să asigure o compensație - fie prin asigurare, fie prin intermediul unui mecanism de despăgubire. În ceea ce privește acesta din urmă, propunerea de regulament impune statelor membre obligația de a înființa un mecanism național de despăgubire care să funcționeze pe bază de nonprofit. Aceasta va ajuta în special „sponsorii necomerciali” să obțină acoperire pentru eventualele compensații. Acești sponsori necomerciali au avut, de la introducerea „asigurării/indemnizației obligatorii” de către Directiva 2001/20/CE, mari dificultăți în a obține acoperire pentru compensații.

3.10. INSPECȚII (CAPITOLUL 13 DIN PROPUNEREA DE REGULAMENT)

Dispozițiile privind inspecțiile se bazează în mare parte pe Directiva 2001/20/CE. Referitor la capacitatea de inspecție, propunerea de regulament prevede temeiul juridic pentru personalul Comisiei în vederea efectuării de controale în statele membre și în țări terțe în contextul acquis-ului UE pentru medicamente de uz uman și trialuri clinice.

3.11. ABROGĂRI ȘI INTRAREA ÎN VIGOARE (CAPITOLUL 19 DIN PROPUNEREA DE REGULAMENT)

Propunerea de regulament abordează aspectele reglementate de Directiva 2001/20/CE. Prin urmare, directiva respectivă se abrogă.

Pentru a permite o tranziție ușoară de la normele (transpuse) din Directiva 2001/20/CE către prezentul regulament, ambele seturi de norme se vor aplica în paralel pe o perioadă de trei ani de la data aplicării prezentului regulament. Acest lucru va facilita tranziția, în special în ceea ce privește aspectele procedurii de autorizare.

3.12 SIMPLIFICAREA NORMELOR SUBSTANȚIALE PENTRU TRIALURILE CLINICE CU MEDICAMENTE AUTORIZATE ȘI PENTRU TRIALURILE CLINICE CU INTERVENȚIE REDUSĂ

Reglementarea trialurilor clinice abordează două riscuri distincte: riscul asupra siguranței subiectului și riscul asupra fiabilității datelor. Primul poate varia în mod considerabil, în funcție de o serie de factori, în special:

- Cantitatea de cunoștințe și experiența prealabilă referitoare la medicamentul experimental (în special, dacă medicamentul experimental este autorizat sau nu în UE); și
- Tipul de intervenție (care poate varia de la o simplă recoltare de sânge până la o biopsie complicată).

Directiva 2001/20/CE este extrem de criticată pentru că nu a luat în considerare suficient de mult aceste diferențe de risc. În schimb, obligațiile și restricțiile prevăzute în Directiva 2001/20/CE se aplică în general, indiferent de riscul asupra siguranței subiecților.

Acest aspect este dezbătut pe larg în raportul de evaluare a impactului. Pe baza acestei evaluări a impactului, în întreaga propunere de regulament au fost luate în considerare cu mare atenție aspectele privind proporționalitatea riscului.

3.13. FORMA JURIDICĂ DE REGULAMENT

Propunerea de text juridic ia forma unui regulament și înlocuiește Directiva 2001/20/CE.

Forma juridică de regulament asigură o procedură coerentă pentru depunerea cererilor de autorizare a trialurilor clinice și a modificărilor substanțiale ale acestora.

Într-adevăr, experiența arată dificultățile care sunt create dacă statele membre, în cadrul cooperării lor, își bazează activitatea pe legi naționale transpuse „similare, dar diferite”. Numai forma juridică de regulament asigură faptul că statele membre își bazează evaluarea unei cereri de autorizare a unui trial clinic pe un text identic, mai degrabă decât pe măsuri naționale de transpunere divergente.

Cele de mai sus sunt valabile nu numai pentru întregul proces de autorizare, ci și pentru toate celelalte aspecte abordate în prezentul regulament, cum ar fi raportarea privind siguranța în cursul trialurilor clinice și cerințele privind etichetarea medicamentelor utilizate în contextul unui trial clinic.

Mai mult, experiența a arătat că statele membre au utilizat în mod abuziv procesul de transpunere pentru a introduce cerințe procedurale suplimentare.

În sfârșit, forma juridică de regulament prezintă un efect important de simplificare. Înlocuirea măsurilor de transpunere la nivel național permite actorilor relevanți să planifice și să efectueze trialuri clinice, inclusiv trialuri clinice multinaționale, pe baza unui singur cadru de reglementare, mai degrabă decât pe baza unui „mozaic” de 27 de cadre naționale din legislația transpusă a statelor membre.

Cu toate acestea, în ciuda formei legale de regulament, există încă domenii în care cadrul de reglementare la nivel UE va fi completat de legislațiile naționale: exemple ar fi normele privind stabilirea „reprezentantului legal” al subiectului sau normele substanțiale ale răspunderii în caz de daune.

3.14. COMPETENȚE, TEMEI JURIDIC DUBLU ȘI SUBSIDIARITATE

Propunerea de regulament se bazează, ca și Directiva 2001/20/CE, pe articolul 114 din Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene (TFUE). În plus, propunerea de regulament se bazează pe articolul 168 alineatul (4) litera (c) din TFUE.

Propunerea de regulament se bazează pe articolul 114 din TFUE întrucât vizează armonizarea cadrului de reglementare pentru trialurile clinice. În plus, propunerea de regulament urmărește să contribuie la armonizarea normelor pentru produsele farmaceutice introduse pe piață, inclusiv autorizațiile de introducere pe piață. În cele din urmă, propunerea de regulament vizează armonizarea normelor pentru medicamentele utilizate în contextul unui trial clinic, permițând astfel libera lor circulație în interiorul Uniunii.

Referitor la armonizarea normelor privind trialurile clinice, practic fiecare trial clinic de dimensiuni mai mari este efectuat în mai mult de un stat membru. În plus, rezultatele generate într-un trial clinic pot fi utilizate ca bază pentru alte trialuri clinice. În acest sens, este esențial să se asigure faptul că normele privind drepturile și siguranța pacienților și fiabilitatea și robustețea datelor sunt armonizate, astfel încât acestea să fie recunoscute pe întreg teritoriul Uniunii.

Referitor la armonizarea normelor privind medicamentele în general, normele armonizate privind trialurile clinice deschid posibilitatea de a face referire la rezultatele și constatările trialurilor clinice în cererile pentru autorizațiile de introducere pe piață a unui medicament pe piața Uniunii, inclusiv în modificările și extinderile ulterioare ale unei autorizații de introducere pe piață.

Referitor la armonizarea normelor pentru medicamentele utilizate în contextul unui trial clinic, trebuie reamintit faptul că medicamentele destinate trialurilor cu scop de cercetare și dezvoltare sunt excluse din Codul comunitar pentru medicamentele de uz uman. Cu toate acestea, astfel de medicamente pot fi produse în alt stat membru decât cel în care se desfășoară trialul clinic. Prin urmare, aceste produse nu beneficiază de dreptul secundar al Uniunii care asigură libera circulație a acestora, menținând în același timp un nivel ridicat de protecție a sănătății umane.

În plus, propunerea de regulament se bazează pe articolul 168 alineatul (4) litera (c) din TFUE deoarece are ca scop stabilirea de standarde ridicate de calitate și de siguranță pentru medicamente. În conformitate cu articolul 168 alineatul (4) și articolul 4 alineatul (2) litera (k) din TFUE, această competență a Uniunii este – ca și articolul 114 din TFUE - o competență partajată care se exercită cu adoptarea propunerii de regulament.

Propunerea de regulament are ca scop stabilirea unor standarde înalte de calitate și siguranță pentru medicamente în două privințe:

- Se asigură faptul că datele generate de trialurile clinice sunt fiabile și robuste, asigurând astfel faptul că tratamentele și medicamentele care ar trebui să fie „mai sigure” pentru pacient se bazează pe date clinice fiabile și solide. Autoritățile de reglementare, oamenii de știință, industria și publicul larg pot lua deciziile corecte în vederea asigurării unui înalt nivel de calitate și siguranță a medicamentelor numai dacă datele pe baza cărora sunt luate aceste decizii sunt fiabile și solide. Dispozițiile care asigură acest lucru se referă, în special, la procedura de autorizare, la normele de desfășurare a trialului clinic, inclusiv normele în materie de monitorizare și control de către statele membre.
- Se urmărește stabilirea unor standarde înalte pentru a se asigura calitatea și siguranța medicamentelor administrate la subiecți în cadrul unui trial clinic (recunoscând în același timp că această asigurare este posibilă numai în limitele unei lipse de cunoștințe, care caracterizează trialurile clinice): Acest lucru este asigurat, printre altele, prin procedura de autorizare instituită de propunerea de regulament, precum și prin normele privind procesul de fabricație al medicamentelor utilizate în contextul trialurilor clinice, raportarea privind siguranța și inspecții.

Articolul 168 alineatul (4) litera (c) din TFUE nu poate fi invocat ca temei juridic unic, ci trebuie să fie completat cu temeiul juridic oferit de articolul 114 din TFUE din următoarele motive:

- În conformitate cu cele menționate anterior, propunerea de regulament are ca scop, de asemenea, realizarea și funcționarea pieței interne, precum și stabilirea unor standarde înalte de calitate și siguranță a medicamentelor;
- Propunerea de regulament urmărește stabilirea de standarde ridicate atât în ceea ce privește calitatea și siguranța, cât și în ceea ce privește *eficacitatea* medicamentelor de uz uman: Aceasta asigură, luând în considerare numai aspectul siguranței, că participanții la un trial clinic pot beneficia de un tratament/medicament eficace. De asemenea, aceasta are ca scop asigurarea faptului că datele generate de un trial clinic sunt fiabile și robuste nu numai referitor la aspectele legate de calitate și siguranță, ci și la aspectele legate de *eficacitatea* medicamentului. Cu toate acestea, acest aspect al eficacității nu este abordat în mod explicit în articolul 168 alineatul (4) litera (c) din TFUE. Acest aspect legat de sănătatea publică este abordat mai degrabă în articolul 114 alineatul (3) din TFUE (nivel ridicat de protecție a sănătății).

Situațiile de acest tip au fost abordate în mod nesatisfăcător până la intrarea în vigoare a Directivei 2001/20/CE. Actele cu putere de lege și actele administrative erau diferite de la un stat membru la altul. Aceste diferențe forțau titularii autorizațiilor de introducere pe piață să își adapteze cererile de autorizație pentru introducerea pe piață a medicamentului lor. De asemenea, acestea reprezentau o piedică în distribuția acestor produse. Aceasta a avut un impact direct asupra realizării și funcționării pieței interne.

Legislația UE privind trialurile clinice încearcă să satisfacă această nevoie. Aceasta stabilește, la nivelul Uniunii, normele de procedură care trebuie respectate cu privire la aspecte cum ar fi autorizarea și desfășurarea trialurilor clinice, raportarea privind siguranța, fabricarea și etichetarea medicamentelor utilizate într-un trial clinic.

Pentru reglementarea trialurilor clinice, Uniunea își exercită competențele partajate în conformitate cu articolul 4 alineatul (2) din TFUE.

Orice modificări aduse acestor norme de către statele membre intră în conflict cu dispozițiile tratatului, deoarece numai Uniunea poate să le modifice.

Având în vedere cele de mai sus, referitor la reglementarea trialurilor clinice, tratatul stabilește limite în ceea ce privește armonizarea aspectelor etice ale autorizării și reglementării trialurilor clinice. Aspectele etice se referă, în special, la necesitatea de a obține „consimțământul în cunoștință de cauză” din partea subiectului sau reprezentantului legal. Indiferent de riscul pe care un trial clinic îl poate prezenta pentru un pacient, simplul fapt că tratamentul face parte dintr-un experiment face necesară – din punct de vedere etic – obținerea consimțământului în cunoștință de cauză al subiectului. Prin urmare, evaluarea aspectelor legate de „consimțământul în cunoștință de cauză” nu face parte din cooperarea dintre statele membre, acestea fiind evaluate în mod individual de fiecare stat membru.

De asemenea, există mai multe aspecte de natură intrinsecă națională, în special:

- Normele pentru stabilirea „reprezentantului legal” a unui subiect care nu își poate da consimțământul în cunoștință de cauză (de exemplu, deoarece subiectul este un copil): aceste norme diferă considerabil în UE, în funcție de tradițiile și practicile naționale;
- Normele privind amploarea și condițiile prealabile privind răspunderea pentru prejudiciile suferite de un subiect: aceste norme sunt adânc înrădăcinate în dreptul civil național privind răspunderea medicală. Aceasta se referă nu numai la gradul de neglijență (de exemplu răspunderea fără vinovăție sau obiectivă), ci și la normele privind sarcina probei și la calcularea amplitudinii daunelor.

Prin urmare, deși regulamentul privind trialurile clinice și, în special, revizuirea Directivei 2001/20/CE, sunt compatibile cu principiul subsidiarității, există limite stabilite de tratate care trebuie să fie luate în considerare.

4. IMPLICAȚII BUGETARE

Implicațiile bugetare ale prezentei propuneri sunt următoarele:

- Cheltuieli cu bazele de date (costuri punctuale și întreținere);
- Personalul Comisiei care gestionează funcționarea regulamentului;
- Costurile pentru reuniunile statelor membre care au scopul de a asigura că procedura de autorizare prevăzută în prezentul regulament funcționează în mod adecvat;
- Personalul Comisiei și alte costuri pentru efectuarea controalelor și inspecțiilor Uniunii.

Detaliile privind costurile sunt prevăzute în fișa financiară legislativă. O discuție aprofundată privind costurile este inclusă în raportul de evaluare a impactului.

Costurile vor fi finanțate din bugetul programului Sănătate pentru creștere economică 2014-2020.

Propunere de

REGULAMENT AL PARLAMENTULUI EUROPEAN ȘI AL CONSILIULUI

**privind trialurile clinice cu medicamente de uz uman și de abrogare a Directivei
2001/20/CE**

(Text cu relevanță pentru SEE)

PARLAMENTUL EUROPEAN ȘI CONSILIUL UNIUNII EUROPENE,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene, în special articolul 114 și articolul 168 alineatul (4) litera (c),

având în vedere propunerea Comisiei¹³,

după transmiterea proiectului de act legislativ către parlamentele naționale,

având în vedere avizul Comitetului Economic și Social European¹⁴,

având în vedere avizul Comitetului Regiunilor¹⁵,

după consultarea Autorității Europene pentru Protecția Datelor¹⁶,

hotărând în conformitate cu procedura legislativă ordinară¹⁷,

întrucât:

- (1) Într-un trial clinic siguranța și drepturile subiecților trebuie protejate și datele generate trebuie să fie fiabile și robuste.
- (2) Pentru a permite un control independent care să stabilească dacă aceste principii sunt respectate, un trial clinic ar trebui să facă obiectul unei autorizări prealabile.
- (3) Definiția existentă pentru trialul clinic conținută în Directiva 2001/20/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 4 aprilie 2001 de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative ale statelor membre privind aplicarea bunelor practici clinice în cazul efectuării de studii clinice pentru evaluarea produselor

¹³ JO C , , p. .

¹⁴ JO C , , p. .

¹⁵ JO C , , p. .

¹⁶ XXX.

¹⁷ JO C , , p. .

medicamentoase de uz uman¹⁸ ar trebui să fie clarificată. În acest scop, conceptul de trial clinic trebuie să fie definit într-un mod mai precis prin introducerea conceptului mai larg de „studiu clinic”, din care trialul clinic reprezintă o categorie. Categoria respectivă ar trebui să fie definită pe baza unor criterii specifice. Această abordare ține seama în mod corespunzător de orientările internaționale și este în conformitate cu legislația UE privind medicamentele, care se bazează pe dihotomia dintre „trial clinic” și „studiu nonintervențional”.

- (4) Directiva 2001/20/CE a avut drept scop simplificarea și armonizarea normelor administrative privind trialurile clinice din Uniunea Europeană. Cu toate acestea, experiența arată că o abordare armonizată privind reglementarea trialurilor clinice a fost realizată doar parțial. Acest lucru face dificilă în special desfășurarea unui trial clinic în mai multe state membre. Cu toate acestea, evoluția științei sugerează că viitoarele trialuri clinice se vor concentra pe populații de pacienți mai specifice, cum ar fi subgrupurile identificate prin informații genomice. Pentru a include un număr suficient de pacienți pentru astfel de trialuri, ar putea fi necesară implicarea mai multor state membre, sau chiar a tuturor statelor membre. Noile proceduri de autorizare a trialurilor clinice ar trebui să încurajeze includerea a cât mai multe state membre. Prin urmare, pentru a simplifica procedurile de prezentare a cererilor, depunerea multiplă a informațiilor în mare parte identice ar trebui evitată și înlocuită de prezentarea unui singur dosar de cerere prin intermediul unui portal unic către toate statele membre în cauză.
- (5) Experiența dobândită din aplicarea Directivei 2001/20/CE a arătat, de asemenea, că obiectivul de simplificare și armonizare a dispozițiilor administrative privind trialurile clinice în Uniune nu poate fi realizat prin forma juridică a unei directive, ci poate fi realizat numai prin forma juridică a unui regulament. Numai forma juridică de regulament asigură faptul că statele membre își bazează evaluarea unei cereri de autorizare a unui trial clinic pe criterii identice, mai degrabă decât pe măsuri naționale de transpunere divergente. Acest lucru este valabil nu numai pentru întregul proces de autorizare, ci și pentru toate celelalte aspecte abordate în prezentul regulament, cum ar fi raportarea privind siguranța în cursul trialurilor clinice și cerințele privind etichetarea medicamentelor utilizate în contextul unui trial clinic.
- (6) Statele membre în cauză ar trebui să coopereze la evaluarea unei cereri de autorizare a unui trial clinic. Această cooperare nu ar trebui să includă aspecte de natură intrinsecă națională și nici aspecte etice ale unui trial clinic, precum consimțământul în cunoștință de cauză.
- (7) Procedura ar trebui să fie flexibilă și eficientă, pentru a evita întârzierile de natură administrativă a începerii unui trial clinic.
- (8) Termenele pentru evaluarea dosarelor de cerere pentru trialuri clinice ar trebui să fie suficient de lungi pentru a permite evaluarea dosarului, asigurând în același timp un acces rapid la tratamente noi și inovatoare și garantând faptul că UE va rămâne un loc atractiv pentru desfășurarea trialurilor clinice. În acest context, Directiva 2001/20/CE a introdus conceptul de autorizare implicită. Acest concept ar trebui să fie menținut

¹⁸ JO L 121, 1.5.2001, p. 34.

pentru a se asigura respectarea termenelor. În cazul unei crize în domeniul sănătății publice, statele membre ar trebui să aibă posibilitatea să evalueze și să autorizeze urgent o cerere de autorizare a unui trial clinic. Prin urmare, nu ar trebui să fie stabilite termene minime pentru autorizare.

- (9) Riscul asupra siguranței subiectului într-un trial clinic rezultă în principal din două surse: medicamentul experimental și intervenția. Cu toate acestea, multe trialuri clinice prezintă doar un risc suplimentar minim pentru siguranța subiectului în raport cu practica clinică uzuală. Acesta este în special cazul în care medicamentul experimental face obiectul unei autorizații de introducere pe piață (de exemplu calitatea, siguranța și eficacitatea au fost deja evaluate în cursul procedurii de acordare a autorizației de introducere pe piață) și intervenția prezintă pentru subiect doar un risc suplimentar foarte limitat în raport cu practica clinică uzuală. Aceste „trialuri clinice cu intervenție redusă” prezintă adesea o importanță crucială pentru evaluarea tratamentelor și diagnosticărilor standard, optimizându-se astfel utilizarea medicamentelor și contribuind la un nivel ridicat de sănătate publică. Acestea ar trebui să facă obiectul unor norme mai puțin stricte, precum termene mai scurte pentru autorizare.
- (10) Evaluarea cererii pentru un trial clinic ar trebui să abordeze în special beneficiile terapeutice sau în folosul sănătății publice care sunt anticipate („relevanța”), precum și riscul și inconvenientele pentru subiect. Referitor la relevanță, ar trebui să fie luate în considerare numeroase aspecte, inclusiv dacă trialul clinic a fost recomandat sau impus de autoritățile de reglementare responsabile de evaluarea și autorizarea introducerii pe piață a medicamentelor.
- (11) Procedura de autorizare ar trebui să prevadă posibilitatea de a suspenda evaluarea pentru a permite sponsorului să răspundă la întrebările sau observațiile trimise în cursul evaluării dosarului de cerere. Durata maximă a suspendării ar trebui să reflecte faptul că trialul clinic este un trial clinic cu intervenție redusă sau nu. În plus, ar trebui să se asigure faptul că, la sfârșitul perioadei de suspendare, există întotdeauna suficient timp pentru evaluarea informațiilor suplimentare prezentate.
- (12) Unele aspecte ale aplicării unui trial clinic se referă la aspecte de natură intrinsecă națională sau la aspectele etice ale unui trial clinic. Aceste aspecte nu ar trebui evaluate în colaborare cu toate statele membre în cauză.
- (13) Autorizarea unui trial clinic ar trebui să abordeze toate aspectele referitoare la protecția subiectului și la fiabilitatea și robustețea datelor. Permișiunea de a efectua un trial clinic ar trebui, prin urmare, să fie cuprinsă într-o decizie administrativă unică emisă de către statul membru în cauză.
- (14) Statul membru în cauză ar trebui să dețină competența de a stabili organismul sau organismele adecvate care urmează să fie implicate în această evaluare. Decizia respectivă reprezintă o chestiune de organizare internă a fiecărui stat membru. Atunci când stabilesc organismul sau organismele adecvate, statele membre ar trebui să garanteze implicarea nespécialiștilor și a pacienților. Acestea ar trebui, de asemenea, să se asigure că sunt disponibile cunoștințele necesare. Cu toate acestea, în orice caz, în conformitate cu orientările internaționale, evaluarea ar trebui să fie efectuată în comun de un număr rezonabil de persoane care, în mod colectiv, dispun de calificările și experiența necesare. Persoanele care evaluează cererea trebuie să fie independente

de sponsor, de instituția locului de desfășurare a trialului și de investigatorii implicați și să fie libere de orice altă influență nejustificată.

- (15) În practică, atunci când depun o cerere de autorizare a unui trial clinic, sponsorii nu au întotdeauna certitudinea deplină cu privire la statele membre în care se va desfășura în cele din urmă un trial clinic. Ar trebui ca sponsorii să aibă posibilitatea de a depune o cerere numai pe baza documentelor evaluate în comun de statele membre în care trialul clinic ar putea să se desfășoare.
- (16) Sponsorul ar trebui să fie autorizat să retragă cererea de autorizare a unui trial clinic. Cu toate acestea, pentru a garanta funcționarea fiabilă a procedurii de evaluare, o cerere de autorizare a unui trial clinic ar trebui să poată fi retrasă doar pentru întregul trial clinic. Ar trebui ca sponsorul să aibă posibilitatea de a prezenta o nouă cerere de autorizare a unui trial clinic după retragerea unei cereri.
- (17) În practică, pentru a atinge obiectivele de recrutare sau pentru alte motive, sponsorii pot avea interesul de a extinde trialul clinic la alte state membre după autorizarea inițială a trialului clinic. Ar trebui să se prevadă un mecanism de autorizare pentru a permite această extindere, evitând reevaluarea cererii de către toate statele membre în cauză care au fost implicate în autorizarea inițială a trialului clinic.
- (18) De obicei, trialurile clinice fac obiectul unor numeroase modificări după ce au fost autorizate. Respectivile modificări pot fi legate de desfășurare, proiect, metodologie, medicamentul experimental sau auxiliar, investigator sau locul de desfășurare implicat. În cazul în care aceste modificări au un impact substanțial asupra siguranței sau drepturilor subiecților sau asupra fiabilității și robusteții datelor generate în cadrul trialului clinic, acestea trebuie să facă obiectul unei proceduri de autorizare similare cu procedura de autorizare inițială.
- (19) Conținutul dosarului de cerere de autorizare a unui trial clinic trebuie să fie armonizat, pentru a se asigura faptul că toate statele membre au la dispoziție aceleași informații și pentru a simplifica procedura de cerere de autorizare a trialurilor clinice.
- (20) În vederea creșterii transparenței în domeniul trialurilor clinice, datele generate de trialurile clinice prezentate în sprijinul unei cereri de autorizare a unui trial clinic trebuie să se bazeze numai pe trialurile clinice înregistrate într-o bază de date accesibilă publicului.
- (21) Statele membre ar trebui să dețină competența de a stabili cerințele lingvistice ale dosarului de cerere. Pentru a se asigura desfășurarea armonioasă a evaluării cererii de autorizare a unui trial clinic, statele membre ar trebui să analizeze posibilitatea de a accepta o limbă de circulație, utilizată pe scară largă în domeniul medical, ca limbă pentru documentația care nu este destinată subiecților.
- (22) Demnitatea umană și dreptul la integritate al persoanei sunt recunoscute în Carta drepturilor fundamentale a Uniunii Europene. În special, Carta prevede că orice intervenție în domeniul biologiei și medicinei nu poate fi realizată fără consimțământul liber și în cunoștință de cauză al persoanei interesate. Directiva 2001/20/CE conține un set cuprinzător de norme privind protecția subiecților. Aceste norme ar trebui să fie menținute. Referitor la normele privind determinarea reprezentantului legal al persoanelor aflate în incapacitate și al minorilor, aceste norme diferă de la un stat

membru la altul. Prin urmare, statele membre ar trebui să dețină competența de a determina reprezentantul legal al persoanelor aflate în incapacitate și al minorilor.

- (23) Prezentul regulament ar trebui să prevadă norme clare cu privire la consimțământul în cunoștință de cauză în condiții de urgență. Astfel de situații se referă la cazuri în care, de exemplu, un pacient suferă de o afecțiune medicală subită care îi pune în pericol viața ca urmare a unor traume multiple, hemoragii cerebrale sau infarct miocardic, necesitând o intervenție medicală imediată. În astfel de cazuri poate fi pertinentă o intervenție în cadrul unui trial clinic în curs, care a fost deja autorizat. Cu toate acestea, în anumite circumstanțe, din cauza inconștienței pacientului și a absenței unui reprezentant legal imediat disponibil, nu este posibilă obținerea unui consimțământ în cunoștință de cauză înainte de intervenție. Prin urmare, regulamentul ar trebui să prevadă norme clare prin care astfel de pacienți pot fi recrutați în trialul clinic în condiții foarte stricte. În plus, trialul clinic respectiv ar trebui să privească direct afecțiunea medicală care creează imposibilitatea pacientului de a-și da consimțământul în cunoștință de cauză. Orice obiecție exprimată anterior de pacient trebuie respectată, iar consimțământul în cunoștință de cauză al subiectului sau al reprezentantului legal trebuie să fie solicitat cât mai curând posibil.
- (24) În conformitate cu orientările internaționale, consimțământul liber și în cunoștință de cauză al subiectului ar trebui să fie obținut în scris, cu excepția unor situații excepționale. Acesta ar trebui să se bazeze pe informații clare, relevante și ușor de înțeles pentru subiect.
- (25) Pentru a permite pacienților să evalueze posibilitățile de participare la un trial clinic, și pentru a permite o supraveghere eficientă a trialului clinic de către statul membru în cauză, începutul trialului clinic, sfârșitul recrutării pentru trialul clinic și sfârșitul trialului clinic trebuie să fie notificate. În conformitate cu standardele internaționale, rezultatele trialului clinic trebuie să fie raportate autorităților competente în termen de un an de la sfârșitul trialului clinic.
- (26) Pentru ca sponsorul să evalueze toate informațiile privind siguranța care ar putea fi relevante, investigatorul ar trebui să raporteze sponsorului toate evenimentele adverse grave.
- (27) Sponsorul ar trebui să evalueze informațiile primite de la investigator și să raporteze agenției informațiile privind siguranța referitoare la evenimentele adverse grave care sunt reacții adverse grave neașteptate suspectate.
- (28) Agenția ar trebui să transmită aceste informații statelor membre pentru ca acestea să le poată evalua.
- (29) Membrii *Conferinței internaționale pentru armonizarea cerințelor tehnice de înregistrare a produselor farmaceutice de uz uman* (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - ICH) au convenit asupra unui set de orientări detaliate de bună practică clinică care reprezintă în prezent un standard recunoscut la nivel internațional pentru proiectarea, desfășurarea, înregistrarea și raportarea trialurilor clinice, în conformitate cu principiile care își au originea în Declarația de la Helsinki a Asociației Medicale Mondiale. În timpul proiectării, desfășurării, înregistrării și raportării trialurilor clinice, pot să apară întrebări detaliate cu privire la standardul de calitate adecvat. În acest caz,

orientările ICH privind buna practică clinică ar trebui utilizate drept orientări pentru aplicarea normelor prevăzute în prezentul regulament, dacă nu există alte orientări specifice emise de Comisie și dacă orientările respective nu aduc atingere dispozițiilor din prezentul regulament.

- (30) Desfășurarea trialului clinic trebuie să fie monitorizată în mod adecvat de către sponsor pentru a asigura fiabilitatea și robustețea rezultatelor. De asemenea, monitorizarea poate să contribuie la siguranța subiectului, luând în considerare caracteristicile trialului clinic și respectarea drepturilor fundamentale ale subiecților. Atunci când se stabilește gradul de monitorizare, caracteristicile trialului clinic ar trebui să fie luate în considerare.
- (31) Persoanele fizice implicate în desfășurarea trialului clinic, în special investigatorii și alți membri ai personalului medical, ar trebui să fie suficient de calificați pentru a-și îndeplini sarcinile în cadrul unui trial clinic, iar localurile în care urmează să se desfășoare trialul clinic ar trebui să fie adecvate pentru trialul clinic.
- (32) În funcție de circumstanțele trialului clinic, ar trebui să fie posibilă urmărirea medicamentelor experimentale și a anumitor medicamente auxiliare pentru a garanta siguranța subiecților și robustețea și fiabilitatea datelor. Din aceleași motive, aceste produse ar trebui, după caz, să fie distruse și, în funcție de circumstanțele trialului clinic, să facă obiectul unor condiții specifice de depozitare.
- (33) În cursul unui trial clinic, un sponsor poate deveni conștient de încălcări grave ale normelor de desfășurare a trialului clinic. Acestea ar trebui să fie raportate statelor membre în cauză, pentru ca statele membre respective să ia măsuri, după caz.
- (34) Pe lângă raportarea reacțiilor adverse grave neașteptate suspectate, pot exista și alte evenimente care sunt relevante din punct de vedere al raportului beneficiu-risc și care ar trebui raportate în timp util către statele membre în cauză.
- (35) În cazul în care evenimente neprevăzute impun o modificare urgentă a unui trial clinic, ar trebui ca sponsorul și investigatorul să poată lua măsuri urgente privind siguranța, fără să aștepte o autorizație prealabilă.
- (36) Pentru a se asigura faptul că trialul clinic se desfășoară în conformitate cu protocolul și pentru ca investigatorii să fie informați referitor la medicamentele experimentale pe care le administrează, sponsorul ar trebui să furnizeze investigatorilor o broșură a investigatorului.
- (37) Informațiile generate în cadrul trialului clinic trebuie să fie înregistrate, manipulate și stocate în mod adecvat pentru a asigura siguranța și drepturile subiecților, robustețea și fiabilitatea datelor generate în cadrul trialului clinic, o raportare și o interpretare precisă, o monitorizare eficientă de către sponsor și o inspecție eficientă de către statele membre sau de către Comisie.
- (38) Pentru a putea demonstra conformitatea cu protocolul și cu prezentul regulament, sponsorul și investigatorul ar trebui să păstreze un dosar standard al trialului clinic, care să conțină documente relevante pentru a asigura o supraveghere eficientă (monitorizarea de către sponsor și inspecția de către statele membre sau de către Comisie). Dosarul standard al trialului clinic ar trebui să fie arhivat în mod corespunzător pentru a permite supravegherea după încheierea trialului clinic.

- (39) Medicamentele destinate trialurilor de cercetare și dezvoltare sunt excluse din domeniul de aplicare al Directivei 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman¹⁹. Astfel de medicamente includ medicamentele utilizate în contextul unui trial clinic. Acestea ar trebui reglementate prin norme specifice luând în considerare particularitățile lor. La stabilirea acestor norme, ar trebui să se facă o distincție între medicamentele experimentale (produsul testat și produsele de referință ale acestuia, inclusiv placebo) și medicamentele auxiliare (medicamentele utilizate în contextul unui trial clinic, dar nu ca medicamente experimentale), cum ar fi medicamentele folosite pentru tratamentele de fond, substanțele utilizate în teste de provocare, medicația de urgență, sau cele utilizate pentru estimarea criteriilor finale de evaluare dintr-un trial clinic. Medicamentele auxiliare nu ar trebui să includă medicațiile concomitente, adică medicamentele care nu au legătură cu trialul clinic și care nu sunt relevante pentru proiectul trialului clinic.
- (40) Pentru a asigura siguranța subiecților și fiabilitatea și robustețea datelor generate într-un trial clinic și pentru a permite distribuția medicamentelor experimentale și auxiliare la locurile de desfășurare a trialurilor clinice din întreaga Uniune, ar trebui să fie prevăzute norme privind fabricarea și importul atât a medicamentelor experimentale, cât și a celor auxiliare. Așa cum este deja cazul Directivei 2001/20/CE, aceste norme ar trebui să reflecte normele existente privind buna practică de fabricație pentru produsele care intră sub incidența Directivei 2001/83/CE. În anumite cazuri specifice, ar trebui să fie posibilă permiterea unor abateri de la aceste norme pentru a facilita desfășurarea unui trial clinic. Prin urmare, normele aplicabile ar trebui să permită un anumit grad de flexibilitate, cu condiția ca atât siguranța subiecților, cât și fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul trialului clinic să nu fie compromise.
- (41) Medicamentele experimentale și auxiliare ar trebui să fie etichetate în mod corespunzător pentru a se asigura siguranța subiecților și fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul trialului clinic, precum și pentru a permite distribuția produselor respective la locurile de desfășurare a trialurilor clinice din întreaga Uniune. Normele de etichetare ar trebui să fie adaptate în funcție de riscurile pentru siguranța subiecților și fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul unui trial clinic. În cazul în care medicamentul experimental sau auxiliar a fost deja introdus pe piață ca medicament autorizat în conformitate cu Directiva 2001/83/CE, ca regulă generală nu ar trebui să fie necesară o etichetare suplimentară pentru trialurile deschise. În plus, există produse specifice, precum produsele radiofarmaceutice utilizate ca medicamente experimentale în scop diagnostic, pentru care dispozițiile generale privind etichetarea sunt inadecvate având în vedere condițiile extrem de controlate care se aplică utilizării produselor radiofarmaceutice în trialurile clinice.
- (42) Pentru a asigura responsabilități clare, Directiva 2001/20/CE a introdus conceptul de „sponsor” al unui trial clinic, în conformitate cu orientările internaționale. Acest concept ar trebui să fie menținut.

¹⁹ JO L 311, 28.11.2001, p. 67.

- (43) În practică există posibilitatea ca rețelele deschise, informale de cercetători sau de instituții de cercetare să desfășoare în comun un trial clinic. Aceste rețele ar trebui să poată fi cosponsorii unui trial clinic. Pentru a nu diminua conceptul de responsabilitate într-un trial clinic, dacă un trial clinic are mai mulți sponsori, toți acești sponsori ar trebui să fie supuși obligațiilor unui sponsor în temeiul prezentului regulament. Cu toate acestea, cosponsorii ar trebui să-și poată partaja responsabilitățile sponsorului prin acord contractual.
- (44) Sponsorul trialului clinic poate fi situat într-o țară terță. Pentru a facilita supravegherea și controlul, un sponsor situat într-o țară terță ar trebui să stabilească o persoană de contact în Uniune pentru a permite autorității competente din statul membru în cauză să comunice cu sponsorul. Persoana de contact poate fi o persoană fizică sau juridică.
- (45) În cazul în care, în timpul unui trial clinic, daunele cauzate subiecților conduc la răspunderi civile sau penale ale sponsorului sau investigatorului, condițiile răspunderii în astfel de cazuri, inclusiv chestiunile privind cauzalitatea și nivelul daunelor sau sancțiunilor, ar trebui să fie în continuare reglementate de legislația națională.
- (46) În trialurile clinice cu medicamente experimentale neautorizate, sau atunci când intervenția prezintă pentru siguranța subiecților mai mult decât un risc nesemnificativ, ar trebui să se asigure compensații pentru daunele revendicate cu succes în conformitate cu legislația în vigoare.
- (47) În prezent, o astfel de reparare a prejudiciului este furnizată de asigurări. Aceste asigurări pot acoperi despăgubirile care urmează să fie plătite către subiect de sponsor și investigator în cazul unei răspunderi stabilite. De asemenea, acestea pot despăgubi subiectul în mod direct, fără stabilirea prealabilă a răspunderii sponsorului sau investigatorului. Experiența arată că piața asigurărilor în acest domeniu este redusă, iar costurile pentru polițele de asigurare sunt disproporționat de mari. Mai mult, deoarece regimurile de răspundere diferă foarte mult între statele membre, obținerea unei asigurări în conformitate cu aceste legislații naționale reprezintă un proces dificil și împovăraător pentru sponsorul unui trial multinațional. Prin urmare, fiecare stat membru ar trebui să stabilească un mecanism național de despăgubire care despăgubește subiecții în conformitate cu legislația din statul membru respectiv.
- (48) Statul membru în cauză trebuie să dispună de competența de a opri, de a suspenda sau de a modifica un trial clinic.
- (49) Pentru a asigura conformitatea cu prezentul regulament, statele membre ar trebui să fie în măsură să efectueze inspecții și ar trebui să dispună de o capacitate adecvată pentru efectuarea inspecțiilor.
- (50) Comisia ar trebui să fie în măsură să controleze dacă statele membre supraveghează în mod adecvat conformitatea cu prezentul regulament. În plus, Comisia ar trebui să aibă posibilitatea de a controla dacă sistemele de reglementare ale țărilor terțe asigură conformitatea cu dispozițiile specifice ale prezentului regulament și ale Directivei 2001/83/CE în ceea ce privește trialurile clinice desfășurate în țări terțe.
- (51) Pentru raționalizarea și facilitarea fluxului de informații între sponsori și statele membre, precum și între statele membre, Comisia ar trebui să instituie și să întrețină o bază de date accesată prin intermediul unui portal.

- (52) Baza de date ar trebui să conțină toate informațiile relevante cu privire la trialul clinic. În baza de date nu ar trebui să fie înregistrate date cu caracter personal cu privire la subiecții care participă într-un trial. Informațiile din baza de date ar trebui să fie publice, cu excepția cazurilor în care, din motive specifice, o parte din informații nu ar trebui să fie publicate pentru a proteja dreptul persoanelor la viața privată și dreptul la protecția datelor cu caracter personal, recunoscute de articolele 7 și 8 din Carta drepturilor fundamentale a Uniunii Europene.
- (53) În cadrul unui stat membru pot exista mai multe organisme implicate în autorizarea trialurilor clinice. Pentru a permite cooperarea eficientă și efectivă între statele membre, fiecare stat membru ar trebui să desemneze un punct de contact.
- (54) Procedura de autorizare stabilită în prezentul regulament este în mare parte controlată de statele membre. Cu toate acestea, Comisia ar trebui să sprijine buna funcționare a acestei proceduri, în conformitate cu prezentul regulament.
- (55) Pentru a desfășura activitățile prevăzute în prezentul regulament, statele membre ar trebui să fie autorizate să perceapă taxe. Cu toate acestea, statele membre ar trebui să nu impună plăți multiple către diferite organisme care evaluează, într-un anumit stat membru, o cerere de autorizare a unui trial clinic.
- (56) Pentru a se asigura condiții uniforme pentru punerea în aplicare a prezentului regulament, Comisia ar trebui să dispună de competențe de executare pentru a adopta acte de punere în aplicare cu privire la inspecții. Aceste competențe ar trebui exercitate în conformitate cu Regulamentul (UE) nr. 182/2011 al Parlamentului European și al Consiliului din 16 februarie 2011 de stabilire a normelor și principiilor generale privind mecanismele de control de către statele membre al exercitării competențelor de executare de către Comisie²⁰.
- (57) Pentru a se asigura faptul că informațiile și documentele prezentate într-o cerere de autorizare a unui trial clinic sau a unei modificări substanțiale permit evaluarea cererii având în vedere progresul tehnic și cerințele globale de reglementare, precum și în scopul de a asigura un nivel ridicat de protecție a subiecților și de fiabilitate și robustețe a datelor generate într-un trial clinic prin buna funcționare a unui proces de raportare privind siguranța și prin cerințe detaliate privind fabricarea și etichetarea medicamentelor utilizate în cadrul trialului clinic, Comisia ar trebui să fie împuternicită să adopte acte delegate în conformitate cu articolul 290 din Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene pentru a modifica lista de documente și informații care trebuie prezentate într-o cerere de autorizare a unui trial clinic sau a unei modificări substanțiale, pentru a modifica aspectele tehnice referitoare la raportarea privind siguranța în cadrul unui trial clinic, pentru a adopta cerințe detaliate privind buna practică de fabricație și pentru a modifica lista cu informațiile care trebuie să figureze pe eticheta medicamentelor folosite în cadrul unui trial clinic. Desfășurarea de către Comisie a unor consultări adecvate în cursul etapei pregătitoare, inclusiv la nivel de experți, prezintă o importanță deosebită. La pregătirea și redactarea actelor delegate, Comisia ar trebui să asigure o transmitere simultană, în timp util și fiabilă a documentelor relevante către Parlamentul European și Consiliu.

²⁰ JO L 55, 28.2.2011, p. 13.

- (58) Articolul 4 alineatul (5) din Directiva 2001/83/CE prevede că legislația națională de interzicere sau restricționare a utilizării oricărui tip specific de celule umane sau animale nu ar trebui să fie, în principiu, afectată de directiva menționată și de toate regulamentele menționate în aceasta. De asemenea, prezentul regulament nu ar trebui să aducă atingere legislației naționale de interzicere sau restricționare a utilizării oricărui tip specific de celule umane sau animale. Ca și în cazul Directivei 2001/83/CE, statele membre ar trebui să comunice Comisiei aceste dispoziții de drept intern.
- (59) Directiva 95/46/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 24 octombrie 1995 privind protecția persoanelor fizice în ceea ce privește prelucrarea datelor cu caracter personal și libera circulație a acestor date²¹ se aplică prelucrării datelor cu caracter personal efectuate în statele membre, sub supravegherea autorităților competente ale statelor membre, în special autoritățile publice independente desemnate de statele membre, iar Regulamentul (CE) nr. 45/2001 al Parlamentului European și al Consiliului din 18 decembrie 2000 privind protecția persoanelor fizice cu privire la prelucrarea datelor cu caracter personal de către instituțiile și organele comunitare și privind libera circulație a acestor date²² se aplică prelucrării datelor cu caracter personal efectuate de Comisie și agenție în cadrul prezentului regulament, sub supravegherea Autorității Europene pentru Protecția Datelor.
- (60) Fără a aduce atingere sistemelor naționale privind costul și rambursarea tratamentelor medicale, subiecții nu ar trebui să plătească pentru medicamentele experimentale.
- (61) Procedura de autorizare stabilită în prezentul regulament ar trebui să se aplice cât mai curând posibil, pentru ca sponsorii să poată profita de beneficiile unei proceduri de autorizare raționalizate. Cu toate acestea, în scopul de a permite înființarea unor funcționalități TI extinse la nivelul Uniunii, necesare pentru procedura de autorizare, este oportun să se prevadă o perioadă rezonabilă de tranziție înainte de aplicarea prezentului regulament.
- (62) Directiva 2001/20/CE ar trebui să fie abrogată, pentru a garanta aplicarea unui singur set de norme privind desfășurarea trialurilor clinice în Uniune. Pentru a facilita tranziția către normele stabilite în prezentul regulament, sponsorii ar trebui să fie autorizați să înceapă și să desfășoare un trial clinic în conformitate cu Directiva 2001/20/CE pe parcursul unei perioade de tranziție.
- (63) Prezentul regulament este în conformitate cu documentele internaționale de orientare majore privind trialurile clinice, cum ar fi cea mai recentă versiune (2008) a Declarației de la Helsinki a Asociației Medicale Mondiale și buna practică clinică, care își are originea în Declarația de la Helsinki.
- (64) Prezentul regulament are o bază legală dublă reprezentată de articolul 114 și articolul 168 alineatul (4) litera (c) din TFUE. El are obiectivul de a realiza o piață internă în ceea ce privește trialurile clinice și medicamentele de uz uman, bazându-se pe un nivel ridicat de protecție a sănătății. În același timp, prezentul regulament stabilește standarde înalte de calitate și de siguranță a medicamentelor pentru a îndeplini

²¹ JO L 281, 23.11.1995, p. 31.

²² JO L 8, 12.1.2001, p. 1.

obiectivele comune de siguranță în ceea ce privește aceste produse. Ambele obiective trebuie urmărite simultan. Ambele obiective sunt indisolubil legate, fără ca unul să fie secundar față de celălalt: Referitor la articolul 114 din Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene, prezentul regulament armonizează normele privind desfășurarea trialurilor clinice în UE, asigurând prin urmare funcționarea pieței interne în vederea desfășurării trialului clinic în mai multe state membre, acceptabilitatea în întreaga Uniune a datelor generate într-un trial clinic și prezentate într-o cerere de autorizare a unui alt trial clinic sau de introducere pe piață a unui medicament, precum și libera circulație a medicamentelor utilizate în contextul unui trial clinic. Referitor la articolul 168 alineatul (4) litera (c) din Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene, prezentul regulament stabilește standarde înalte de calitate și siguranță a medicamentelor prin asigurarea faptului că informațiile obținute în trialurile clinice sunt fiabile și robuste, asigurând astfel faptul că tratamentele și medicamentele despre care se presupune că reprezintă o îmbunătățire adusă unui tratament al pacienților se bazează pe date fiabile și robuste. În plus, prezentul regulament stabilește standarde înalte de calitate și siguranță a medicamentelor utilizate în cadrul trialurilor clinice, garantând astfel siguranța subiecților la un trial clinic.

- (65) Prezentul regulament respectă drepturile fundamentale și se conformează principiilor recunoscute în special de Carta drepturilor fundamentale a Uniunii Europene, în special demnitatea umană, integritatea persoanei, drepturile copilului, respectarea vieții private și de familie, protecția datelor cu caracter personal și libertatea artei și științei. Prezentul regulament ar trebui aplicat de către statele membre în conformitate cu aceste drepturi și principii.
- (66) Deoarece obiectivul prezentului regulament, și anume acela de a se asigura că, în întreaga Uniune, datele generate în cadrul trialurilor clinice sunt fiabile și robuste, asigurând în același timp siguranța și drepturile subiecților, nu poate fi realizat în mod satisfăcător de statele membre și că, având în vedere dimensiunea acțiunii, acesta poate fi realizat mai bine la nivelul Uniunii, Uniunea poate adopta măsuri, în conformitate cu principiul subsidiarității, astfel cum este prevăzut la articolul 5 din Tratatul privind Uniunea Europeană. În conformitate cu principiul proporționalității prevăzut la articolul menționat, prezentul regulament nu depășește ceea ce este necesar pentru îndeplinirea acestui obiectiv,

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

Capitolul I

Dispoziții generale

Articolul 1 *Domeniul de aplicare*

Prezentul regulament se aplică trialurilor clinice efectuate în Uniune.

Nu se aplică studiilor nonintervenționale.

Articolul 2

Definiții

În sensul prezentului regulament, se aplică definițiile pentru „medicament”, „produs radiofarmaceutic”, „reacție adversă”, „reacție adversă gravă”, „ambalaj direct” și „ambalaj exterior” de la articolul 1 alineatele (2), (6), (11), (12), (23) și (24) din Directiva 2001/83/CE.

De asemenea, se aplică următoarele definiții:

- (1) „Studiu clinic”: orice investigație referitoare la om destinată
 - (a) să descopere sau să verifice efectele clinice, farmacologice sau alte efecte farmacodinamice ale unuia sau mai multor medicamente;
 - (b) să identifice orice reacții adverse la unul sau mai multe medicamente; sau
 - (c) să studieze absorbția, distribuția, metabolismul și excreția unuia sau mai multor medicamente;cu scopul de a evalua siguranța sau eficacitatea acestora.
- (2) „Trial clinic”: un studiu clinic care îndeplinește oricare din următoarele condiții:
 - (a) medicamentele experimentale nu sunt autorizate;
 - (b) conform protocolului studiului clinic, medicamentele experimentale nu sunt utilizate în conformitate cu condițiile din autorizația de introducere pe piață din statul membru în cauză;
 - (c) alocarea subiectului la o anumită strategie terapeutică se stabilește în prealabil și nu se încadrează în practica clinică uzuală a statului membru în cauză;
 - (d) decizia de a prescrie medicamentele experimentale este luată împreună cu decizia de a include subiectul în studiul clinic;
 - (e) subiecților li se aplică proceduri de diagnosticare sau de monitorizare suplimentare, pe lângă procedurile din cadrul practicii clinice uzuale.
- (3) „Trial clinic cu intervenție redusă”: un trial clinic care îndeplinește toate condițiile următoare:
 - (a) medicamentele experimentale sunt autorizate;
 - (b) conform protocolului trialului clinic, medicamentele experimentale sunt utilizate în conformitate cu condițiile stabilite în autorizația de introducere pe piață sau utilizarea acestora este un tratament standard în oricare din statele membre în cauză;
 - (c) procedurile suplimentare de diagnosticare sau de monitorizare nu reprezintă mai mult de un risc suplimentar minim sau o contribuție suplimentară minimă în ceea ce privește siguranța subiecților în raport cu practica clinică uzuală din oricare din statele membre în cauză.

- (4) „Studiu nonintervențional”: studii clinice, altele decât trialurile clinice;
- (5) „Medicament experimental”: un medicament testat sau utilizat ca referință, inclusiv ca placebo, într-un trial clinic;
- (6) „Practică clinică uzuală”: regimul de tratament utilizat de regulă pentru tratarea, prevenirea sau diagnosticarea unei boli sau a unei afecțiuni;
- (7) „Medicament experimental pentru terapii avansate”: un medicament experimental care este un medicament pentru terapii avansate, astfel cum este definit la articolul 2 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007 al Parlamentului European și al Consiliului²³;
- (8) „Medicament auxiliar”: un medicament utilizat în cadrul unui trial clinic, dar nu ca medicament experimental;
- (9) „Medicament experimental autorizat”: un medicament autorizat în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004 sau, în oricare din statele membre în cauză, în conformitate cu Directiva 2001/83/CE, indiferent de modificările aduse etichetării medicamentului, utilizat ca medicament experimental;
- (10) „Medicament auxiliar autorizat”: un medicament autorizat în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004 sau, în oricare din statele membre în cauză, în conformitate cu Directiva 2001/83/CE, indiferent de modificările aduse etichetării medicamentului, utilizat ca medicament auxiliar;
- (11) „Stat membru în cauză”: Statul membru în care a fost depusă o cerere de autorizare a unui trial clinic sau pentru o modificare substanțială, în conformitate cu capitolele II și III din prezentul regulament;
- (12) „Modificare substanțială”: orice modificare referitoare la orice aspect al trialului clinic care se efectuează după notificarea deciziei la care se face referire în articolele 8, 14, 19, 20 și 23 și care este susceptibilă de a avea un impact substanțial asupra siguranței sau drepturilor subiecților sau asupra fiabilității și robusteții datelor generate în cadrul trialului clinic;
- (13) „Sponsor”: un individ, o societate, o instituție sau o organizație care răspunde de inițierea și gestionarea trialului clinic;
- (14) „Investigator”: o persoană fizică care răspunde de desfășurarea trialului clinic într-un loc de desfășurare a trialului clinic;
- (15) „Subiect”: o persoană fizică care participă la un trial clinic, fie ca primitor al unui medicament experimental, fie în calitate de control;
- (16) „Minor”: un subiect a cărui vârstă, în conformitate cu legislația statului membru în cauză, este sub vârsta de competență legală pentru a-și da consimțământul în cunoștință de cauză;

²³ JO L 324, 10.12.2007, p. 121.

- (17) „Subiect aflat în incapacitate”: un subiect care, din alte motive decât vârsta de competență legală pentru a-și da consimțământul în cunoștință de cauză, se află în incapacitate legală de a-și da consimțământul în cunoștință de cauză în conformitate cu legislația din statul membru în cauză;
- (18) „Reprezentant legal”: o persoană fizică sau juridică, o autoritate sau un organism care, în conformitate cu legislația națională a statului membru în cauză, acordă consimțământul în cunoștință de cauză pentru un subiect aflat în incapacitate sau pentru un minor;
- (19) „Consimțământ în cunoștință de cauză”: un proces prin care un subiect confirmă în mod voluntar voința sa de a participa într-un anumit trial, după ce a fost informat cu privire la toate aspectele legate de trial care sunt relevante pentru decizia subiectului privind participarea;
- (20) „Protocol”: un document care descrie obiectivele, proiectul, metodologia, aspectele statistice și organizarea unui trial clinic;
- (21) „Fabricație”: fabricația totală sau parțială, precum diferitele procese de dozare, ambalare, etichetare (inclusiv procedeul orb);
- (22) „Începutul trialului clinic”: primul act de recrutare a unui potențial subiect, dacă nu este definit altfel în protocol;
- (23) „Sfârșitul trialului clinic”: ultima vizită a ultimului subiect, dacă nu este definit altfel în protocol;
- (24) „Înteruperea temporară a trialului clinic”: întreruperea desfășurării unui trial clinic de către sponsor, acesta având intenția de a relua trialul;
- (25) „Suspendarea trialului clinic”: întreruperea desfășurării trialului clinic de către un stat membru;
- (26) „Bună practică clinică”: un ansamblu de cerințe etice și științifice privind calitatea pentru proiectarea, desfășurarea, realizarea, monitorizarea, auditarea, înregistrarea, analiza și raportarea trialurilor clinice, care să asigure faptul că drepturile, siguranța și bunăstarea subiecților sunt protejate și că datele generate în cadrul trialului clinic sunt fiabile și solide;
- (27) „Inspecție”: activitate întreprinsă de o autoritate competentă care constă în examinarea oficială a documentelor, localurilor, înregistrărilor, sistemelor de asigurare a calității și a oricărui alt element care, în conformitate cu avizul autorității competente, au legătură cu trialul clinic și care se pot afla la locul de desfășurare a trialului, în localurile sponsorului și/sau ale organismului de cercetare subcontractant sau în orice altă instituție pe care autoritatea competentă consideră că este necesar să o inspecteze;
- (28) „Eveniment advers”: orice incident medical nedorit survenit la un subiect căruia i-a fost administrat un medicament și care nu are neapărat o legătură de cauzalitate cu tratamentul respectiv;

- (29) „Eveniment advers grav”: orice incident medical nedorit care, indiferent de doză, necesită spitalizare sau prelungirea spitalizării, provoacă un handicap sau o incapacitate importantă sau de durată sau reprezintă o anomalie sau o malformație congenitală, pune în pericol viața sau cauzează moartea;
- (30) „Reacție adversă gravă neașteptată”: o reacție adversă gravă a cărei natură, severitate sau rezultat nu corespunde informațiilor de referință privind siguranța.

În sensul prezentului regulament, un subiect care face obiectul definiției atât pentru „minor”, cât și pentru „subiect aflat în incapacitate”, se consideră ca fiind un subiect aflat în incapacitate.

Articolul 3 *Principiu general*

Un trial clinic poate fi efectuat numai dacă

- drepturile, siguranța și bunăstarea subiecților sunt protejate; și
- datele care urmează să fie generate în cadrul trialului clinic sunt fiabile și solide.

Capitolul II **Procedura de autorizare a unui trial clinic**

Articolul 4 *Autorizare prealabilă*

Trialurile clinice fac obiectul autorizării în conformitate cu prezentul capitol.

Articolul 5 *Depunerea cererii*

1. Pentru a obține o autorizație, sponsorul transmite un dosar de cerere statelor membre în cauză prin intermediul portalului menționat la articolul 77 (denumit în continuare „portalul UE”).

Sponsorul propune unul din statele membre în cauză ca stat membru raportor.

Dacă statul membru propus nu dorește să fie stat membru raportor, acesta convine cu un alt stat membru ca acesta din urmă să fie statul membru raportor. Dacă niciun stat membru în cauză nu acceptă să fie stat membru raportor, statul membru raportor propus devine stat membru raportor.

2. În termen de șase zile de la depunerea dosarului de cerere, statul membru raportor propus notifică sponsorul prin portalul UE cu privire la următoarele:
 - (a) dacă este stat membru raportor sau care alt stat membru în cauză este statul membru raportor;

- (b) dacă trialul clinic intră în domeniul de aplicare al prezentului regulament;
 - (c) dacă cererea este completă, în conformitate cu anexa I;
 - (d) dacă trialul clinic este un trial clinic cu intervenție redusă, în cazul în care acest lucru este solicitat de sponsor.
3. Dacă statul membru raportor propus nu a notificat sponsorul în termenul menționat la alineatul (2), trialul clinic pentru care s-a depus cererea se consideră ca intrând în domeniul de aplicare al prezentului regulament, cererea se consideră completă, trialul clinic se consideră ca fiind un trial clinic cu intervenție redusă, în cazul în care acest lucru este solicitat de către sponsor, iar statul membru raportor propus este statul membru raportor.
4. Dacă statul membru raportor propus constată că cererea nu este completă, că trialul clinic pentru care s-a depus cererea nu intră în domeniul de aplicare al prezentului regulament sau că trialul clinic nu este un trial clinic cu intervenție redusă, în cazul în care acest lucru este solicitat de către sponsor, acesta informează sponsorul prin portalul UE și stabilește o perioadă maximă de șase zile pentru ca sponsorul să prezinte observații sau să completeze cererea prin portalul UE.

Dacă sponsorul nu a prezentat observații și nu a completat cererea în perioada la care se face referire în primul paragraf, cererea se consideră ca fiind retrasă.

Dacă statul membru raportor propus nu a notificat sponsorul în conformitate cu alineatul (2) literele (a) - (d) în termen de trei zile de la primirea observațiilor sau a cererii completate, cererea se consideră completă, trialul clinic se consideră ca intrând în domeniul de aplicare al prezentului regulament, trialul clinic se consideră un trial clinic cu intervenție redusă, în cazul în care acest lucru este solicitat de către sponsor, iar statul membru raportor propus este statul membru raportor.

5. În sensul prezentului capitol, data la care sponsorul este notificat în conformitate cu alineatul (2) este data validării cererii. Dacă sponsorul nu este notificat, data validării este ultima zi a termenelor menționate la alineatele (2) și (4).

Articolul 6

Raportul de evaluare – aspecte vizate de partea I

1. Statul membru raportor evaluează cererea cu privire la următoarele aspecte:
- (a) Conformitatea cu capitolul V referitor la următoarele:
 - (i) Beneficiile preconizate, terapeutice sau în folosul sănătății publice, ținând seama de toate aspectele următoare:
 - caracteristicile medicamentelor experimentale și cunoștințele referitoare la acestea;
 - relevanța trialului clinic, ținând cont de situația actuală a cunoștințelor științifice și dacă trialul clinic a fost recomandat sau

- impus de autoritățile de reglementare responsabile de evaluarea și autorizarea introducerii pe piață a medicamentelor;
- fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul trialului clinic, luând în considerare abordările statistice, proiectul și metodologia trialului (inclusiv mărimea eșantionului, randomizarea, comparatorii și criteriile finale de evaluare);
- (ii) Riscurile și inconveniențele pentru subiecți, ținând seama de toate aspectele următoare:
- caracteristicile medicamentelor experimentale și auxiliare și cunoștințele referitoare la acestea;
 - caracteristicile intervenției în comparație cu practica clinică uzuală;
 - măsurile privind siguranța, inclusiv dispozițiile privind măsurile de minimizare a riscurilor, monitorizarea, raportarea privind siguranța și planul privind siguranța;
 - riscul asupra sănătății subiecților prezentat de afecțiunea pentru care este investigat medicamentul experimental;
- (b) Conformitatea cu cerințele privind fabricarea și importul medicamentelor experimentale și auxiliare, stabilite în capitolul IX;
- (c) Conformitate cu cerințele de etichetare stabilite în capitolul X;
- (d) Caracterul complet și caracterul adecvat al broșurii investigatorului.
2. Statul membru raportor întocmește un raport de evaluare. Evaluarea aspectelor menționate la alineatul (1) constituie partea I din raportul de evaluare.
3. Raportul de evaluare conține una dintre următoarele concluzii referitoare la aspectele abordate în partea I din raportul de evaluare:
- (a) desfășurarea trialului clinic este acceptabilă în conformitate cu cerințele stabilite în prezentul regulament;
 - (b) desfășurarea trialului clinic este acceptabilă în conformitate cu cerințele stabilite în prezentul regulament, dar sub rezerva respectării condițiilor specifice care sunt enumerate în mod explicit în concluzia respectivă;
 - (c) desfășurarea trialului clinic nu este acceptabilă în conformitate cu cerințele stabilite în prezentul regulament.
4. Statul membru raportor transmite partea I din raportul de evaluare, inclusiv concluzia acestuia, către sponsor și celelalte state membre în cauză în următoarele termene:
- (a) în termen de 10 zile de la data validării pentru trialurile clinice cu intervenție redusă;

- (b) în termen de 25 zile de la data validării pentru trialurile clinice, altele decât cele cu intervenție redusă;
- (c) în termen de 30 de zile de la data validării pentru orice trial clinic cu medicamente experimentale pentru terapii avansate.

În sensul prezentului capitol, data evaluării este data la care raportul de evaluare este transmis către sponsor și către celelalte state membre în cauză.

- 5. Până la data evaluării, statele membre în cauză pot transmite către statul membru raportor orice considerente care prezintă relevanță pentru cerere. Statul membru raportor ia în considerare în mod corespunzător aceste considerente.
- 6. Statul membru raportor, și numai statul membru raportor, poate, între data validării și data evaluării, să solicite explicații suplimentare din partea sponsorului, luând în considerare considerentele menționate la alineatul (5).

Pentru a obține aceste explicații suplimentare, statul membru raportor poate suspenda termenul menționat la alineatul (4) o perioadă de maximum 10 zile pentru trialurile clinice cu intervenție redusă și o perioadă de maximum 20 de zile pentru alte trialuri decât trialurile clinice cu intervenție redusă.

Dacă, în momentul primirii explicațiilor suplimentare, perioada rămasă pentru depunerea părții I a raportului de evaluare este mai mică de trei zile, în cazul trialurilor clinice cu intervenție redusă, și mai mică de cinci zile pentru alte trialuri decât trialurile clinice cu intervenție redusă, termenul se prelungește la trei și, respectiv, cinci zile.

Dacă sponsorul nu oferă explicații suplimentare în termenul stabilit de statul membru raportor în conformitate cu al doilea paragraf, cererea este considerată ca fiind retrasă.

Solicitarea explicațiilor suplimentare și explicațiile suplimentare trebuie să fie transmise prin intermediul portalului UE.

- 7. Sponsorul poate, din proprie inițiativă, să schimbe conținutul cererii numai între data validării și data evaluării și numai din motive justificate în mod corespunzător. În acest caz, statul membru raportor poate, în funcție de amploarea modificării conținutului cererii, să suspende termenul menționat la alineatul (4) pentru o perioadă de maximum 60 de zile.

Articolul 7

Raportul de evaluare – aspecte vizate de partea II

- 1. Fiecare stat membru în cauză evaluează cererea, pentru teritoriul său, cu privire la următoarele aspecte:
 - (a) conformitatea cu cerințele privind consimțământul în cunoștință de cauză, astfel cum este prevăzut în capitolul V;

- (b) conformitatea normelor de retribuire sau compensare a investigatorilor și subiecților cu cerințele prevăzute în capitolul V;
- (c) conformitatea normelor de recrutare a subiecților cu cerințele prevăzute în capitolul V;
- (d) conformitatea cu Directiva 95/46/CE;
- (e) conformitatea cu articolul 46;
- (f) conformitatea cu articolul 47;
- (g) conformitatea cu articolul 72;
- (h) conformitatea cu normele aplicabile privind colectarea, depozitarea și utilizarea ulterioară a probelor biologice ale subiecților.

Evaluarea aspectelor menționate în primul paragraf constituie partea II din raportul de evaluare.

2. Fiecare stat membru în cauză completează evaluarea sa în termen de zece zile de la data validării. Aceasta poate solicita, cu motive justificate, explicații suplimentare din partea sponsorului în ceea ce privește aspectele menționate la alineatul (1) numai în termenul menționat.
3. În scopul de a obține explicații suplimentare din partea sponsorului, statul membru în cauză poate suspenda termenul menționat la alineatul (2) pentru o perioadă de maximum zece zile.

Dacă în momentul primirii explicațiilor suplimentare, perioada rămasă pentru finalizarea evaluării menționate la alineatul (1) este mai mică de cinci zile, aceasta se prelungește la cinci zile.

Dacă sponsorul nu oferă explicații suplimentare în termenul stabilit de statul membru în conformitate cu primul paragraf, cererea este considerată ca fiind retrasă. Retragera se aplică numai în ceea ce privește statul membru în cauză.

Solicitarea explicațiilor suplimentare și explicațiile suplimentare trebuie să fie transmise prin intermediul portalului UE.

Articolul 8 Decizia privind trialul clinic

1. Fiecare stat membru în cauză notifică sponsorului prin portalul UE dacă trialul clinic este autorizat, dacă este autorizat sub rezerva anumitor condiții, sau dacă autorizația este refuzată.

Notificarea se efectuează prin intermediul unei singure decizii în termen de zece zile de la data evaluării sau ultima zi a evaluării menționate la articolul 7, reținându-se data care survine mai târziu.

2. În cazul în care concluzia statului membru raportor cu privire la partea I din raportul de evaluare este că desfășurarea trialului clinic este acceptabilă sau acceptabilă sub rezerva unor condiții, concluzia statului membru în cauză trebuie să fie aceeași cu cea a statului membru raportor.

Fără a aduce atingere primului paragraf, un stat membru în cauză poate să nu fie de acord cu concluzia statului membru raportor numai din următoarele motive:

- (a) existența unor diferențe semnificative privind practica clinică uzuală între statul membru în cauză și statul membru raportor care ar conduce la situația în care un subiect ar beneficia de un tratament inferior față de practica clinică uzuală;
- (b) încălcarea legislației naționale menționate la articolul 86.

Dacă, în baza celui de-al doilea paragraf litera (a), statul membru în cauză nu este de acord cu concluzia, acesta își comunică dezacordul, împreună cu o justificare detaliată bazată pe argumente științifice și socioeconomice, precum și un rezumat al acestuia, prin portalul UE către Comisie, către toate statele membre și către sponsor.

3. Dacă, în ceea ce privește partea I din raportul de evaluare, trialul clinic este acceptabil sau acceptabil sub rezerva unor condiții, statul membru în cauză include în decizia sa concluzia sa cu privire la partea II din raportul de evaluare.
4. Dacă statul membru în cauză nu a notificat sponsorului decizia sa în termenele menționate la alineatul (1), concluzia cu privire la partea I din raportul de evaluare se consideră ca fiind decizia statului membru în cauză cu privire la cererea de autorizare a trialului clinic.
5. Statele membre în cauză nu pot solicita explicații suplimentare din partea sponsorului după data evaluării.
6. În sensul prezentului capitol, data notificării este data la care decizia menționată la alineatul (1) este notificată sponsorului. Dacă sponsorul nu a fost notificat în conformitate cu alineatul (1), data notificării este ultima zi a termenului prevăzut la alineatul (1).

Articolul 9

Persoanele care evaluează cererea

1. Statele membre se asigură că persoanele care validează și evaluează cererea nu fac obiectul unor conflicte de interese, sunt independente de sponsor, de instituția locului de desfășurare a trialului și de investigatorii implicați și sunt libere de orice altă influență nejustificată.
2. Statele membre se asigură că evaluarea este efectuată în comun de un număr rezonabil de persoane care, în mod colectiv, dispun de calificarea și experiența necesare.

3. În evaluare se va ține cont de opinia exprimată de cel puțin o persoană al cărei domeniu de interes principal este non-științific. Opinia exprimată de cel puțin un pacient trebuie să fie luată în considerare.

Articolul 10

Considerente specifice privind populațiile vulnerabile

1. Dacă subiecții sunt minori, se acordă o atenție specială evaluării cererii de autorizare a unui trial clinic pe baza competențelor pediatrice sau după consiliere cu privire la problemele clinice, etice și psihosociale în domeniul pediatriei.
2. Dacă subiecții sunt persoane aflate în incapacitate, se acordă o atenție specială evaluării cererii de autorizare a unui trial clinic pe baza competențelor privind boala relevantă și populația de pacienți în cauză sau după consiliere cu privire la problemele clinice, etice și psihosociale în domeniul bolii relevante și a populației de pacienți în cauză.
3. În cererile de autorizare ale trialurilor clinice la care se face referire în articolul 32, trebuie să se acorde o atenție specială circumstanțelor de desfășurare a trialului clinic.

Articolul 11

Depunerea și evaluarea cererilor limitate la aspecte vizate de partea I din raportul de evaluare

Dacă sponsorul solicită acest lucru, cererea de autorizare a unui trial clinic, evaluarea și decizia trebuie să se limiteze la aspectele vizate de partea I din raportul de evaluare.

După notificarea deciziei privind aspectele vizate de partea I din raportul de evaluare, sponsorul poate depune o cerere pentru o autorizație limitată la aspectele vizate de partea II a raportului de evaluare. În acest caz, cererea se evaluează în conformitate cu articolul 7, iar statul membru în cauză notifică decizia sa cu privire la partea II din raportul de evaluare în conformitate cu articolul 8.

Articolul 12

Retragerea cererii

Sponsorul poate retrage cererea în orice moment până la data evaluării. În acest caz, cererea poate fi retrasă numai cu privire la toate statele membre în cauză.

Articolul 13

Redepunerea cererii

Prezentul capitol nu aduce atingere posibilității ca sponsorul să depună, în urma refuzului acordării unei autorizații sau a retragerii cererii, o cerere de autorizare destinată oricărui stat membru în cauză. Cererea menționată se consideră o nouă cerere de autorizare a unui alt trial clinic.

Articolul 14
Adăugarea ulterioară a unui stat membru în cauză

1. Dacă sponsorul dorește să extindă un trial clinic autorizat către alt stat membru (denumit în continuare „stat membru în cauză suplimentar”), sponsorul depune un dosar de cerere către acel stat membru prin intermediul portalului UE.

Cererea poate fi depusă numai după data de notificare a deciziei de autorizare inițiale.

2. Statul membru raportor pentru cererea menționată la alineatul (1) este statul membru raportor pentru procedura inițială de autorizare.
3. Statul membru în cauză suplimentar notifică sponsorului prin portalul UE, printr-o singură decizie, dacă trialul clinic este autorizat, dacă este autorizat sub rezerva anumitor condiții, sau dacă autorizația este refuzată, în următoarele termene:
 - (a) 25 de zile de la data depunerii cererii menționate la alineatul (1), pentru trialuri clinice cu intervenție redusă;
 - (b) 35 de zile de la data depunerii cererii menționate la alineatul (1), pentru trialuri clinice, altele decât trialurile clinice cu intervenție redusă;
 - (c) 40 de zile de la data depunerii cererii menționate la alineatul (1), pentru orice trialuri clinice cu medicamente experimentale pentru terapii avansate.

4. În cazul în care concluzia statului membru raportor cu privire la partea I din raportul de evaluare este că desfășurarea trialului clinic este acceptabilă sau acceptabilă sub rezerva unor condiții, concluzia statului membru în cauză suplimentar trebuie să fie aceeași cu cea statului membru raportor menționat la articolul 6 alineatul (3).

Fără a aduce atingere primului paragraf, un stat membru în cauză suplimentar poate să nu fie de acord cu concluzia statului membru raportor numai din următoarele motive:

- (a) existența unor diferențe semnificative privind practica clinică uzuală între statul membru în cauză și statul membru raportor care ar conduce la situația în care un subiect ar beneficia de un tratament inferior față de practica clinică uzuală;
- (b) încălcarea legislației naționale menționate la articolul 86.

Dacă, în baza celui de-al doilea paragraf litera (a), statul membru în cauză suplimentar nu este de acord cu concluzia, acesta își comunică dezacordul, împreună cu o justificare detaliată bazată pe argumente științifice și socioeconomice, precum și un rezumat al acestuia, prin portalul UE către Comisie, către toate statele membre și către sponsor.

5. Între data depunerii cererii menționate la alineatul (1) și data expirării termenului relevant menționat la alineatul (3), statul membru în cauză suplimentar poate comunica statului membru raportor orice considerente relevante cu privire la cerere.

6. Statul membru raportor, și numai statul membru raportor, poate, între data depunerii cererii menționate la alineatul (1) și data expirării termenului relevant menționat la alineatul (3), să solicite explicații suplimentare din partea sponsorului privind partea I din raportul de evaluare, luând în considerare considerentele menționate la alineatul (5).

Pentru a obține aceste explicații suplimentare, statul membru raportor suplimentar poate suspenda termenul menționat la alineatul (3) o perioadă de maximum 10 zile pentru trialurile clinice cu intervenție redusă și o perioadă de maximum 20 de zile pentru alte trialuri decât trialurile clinice cu intervenție redusă.

Dacă, în momentul primirii explicațiilor suplimentare, perioada rămasă pentru notificarea deciziei menționate la alineatul (4) este mai mică de trei zile, în cazul trialurilor clinice cu intervenție redusă, și mai mică de cinci zile pentru alte trialuri decât trialurile clinice cu intervenție redusă, termenul se prelungește la trei și, respectiv, cinci zile.

Dacă sponsorul nu oferă explicații suplimentare în termenul stabilit de statul membru raportor în conformitate cu al doilea paragraf, cererea este considerată ca fiind retrasă.

Solicitarea explicațiilor suplimentare și explicațiile suplimentare trebuie să fie transmise prin intermediul portalului UE.

7. Statul membru în cauză suplimentar evaluează, pentru teritoriul său, aspectele referitoare la partea II din raportul de evaluare în termen de zece zile de la data depunerii cererii menționate la alineatul (1). În acest termen, acesta poate să solicite, cu motive justificate, explicații suplimentare din partea sponsorului cu privire la aspectele referitoare la partea II din raportul de evaluare în ceea ce privește teritoriul său.

8. În scopul de a obține explicații suplimentare, statul membru în cauză suplimentar poate suspenda termenul menționat la alineatul (7) pentru o perioadă de maximum zece zile. Dacă în momentul primirii explicațiilor suplimentare, perioada rămasă pentru evaluarea aspectelor referitoare la partea II din raportul de evaluare este mai mică de cinci zile, aceasta se prelungește la cinci zile.

Solicitarea explicațiilor suplimentare și explicațiile suplimentare trebuie să fie transmise prin intermediul portalului UE.

9. Dacă, în ceea ce privește partea I din raportul de evaluare, trialul clinic este acceptabil sau acceptabil sub rezerva unor condiții, statul membru în cauză suplimentar include în decizia sa concluzia sa cu privire la partea II din raportul de evaluare.
10. Dacă statul membru în cauză suplimentar nu a notificat sponsorului decizia sa în termenul relevant menționat la alineatul (3), concluzia cu privire la partea I din raportul de evaluare se consideră ca fiind decizia statului membru în cauză suplimentar cu privire la cererea de autorizare a trialului clinic.

11. Un sponsor nu depune o cerere în conformitate cu dispozițiile prezentului articol dacă se află în curs o procedură menționată în capitolul III cu privire la trialul clinic respectiv.

Capitolul III

Procedura de autorizare a unei modificări substanțiale a unui trial clinic

Articolul 15 *Principii generale*

O modificare substanțială poate fi pusă în aplicare numai dacă a fost aprobată în conformitate cu procedura stabilită în prezentul capitol.

Articolul 16 *Depunerea cererii*

Pentru a obține o autorizație, sponsorul transmite un dosar de cerere statelor membre în cauză prin intermediul portalului UE.

Articolul 17 *Validarea unei cereri de autorizare a unei modificări substanțiale a unui aspect vizat de partea I din raportul de evaluare*

1. Statul membru raportor pentru autorizarea unei modificări substanțiale este statul membru raportor pentru procedura inițială de autorizare.
2. În termen de patru zile de la depunerea dosarului de cerere, statul membru raportor notifică sponsorul prin portalul UE cu privire la următoarele:
 - (a) dacă modificarea substanțială se referă la un aspect vizat de partea I din raportul de evaluare;
 - (b) dacă cererea este completă, în conformitate cu anexa II;
 - (c) în cazul în care trialul clinic este un trial clinic cu intervenție redusă, dacă va rămâne un trial clinic cu intervenție redusă după modificarea substanțială.
3. Dacă statul membru raportor nu a notificat sponsorul în termenul menționat la alineatul (2), modificarea substanțială pentru care s-a depus cererea se consideră ca fiind un aspect vizat de partea I din raportul de evaluare, cererea este considerată completă și, dacă trialul clinic este un trial clinic cu intervenție redusă, acesta este considerat ca fiind un trial clinic cu intervenție redusă după modificarea substanțială.
4. Dacă statul membru raportor constată că cererea nu se referă la un aspect vizat de partea I din raportul de evaluare, că cererea nu este completă sau că trialul clinic nu va mai fi un trial clinic cu intervenție redusă după modificarea substanțială, contrar celor declarate de către sponsor, acesta informează sponsorul prin portalul UE și

stabilește o perioadă maximă de șase zile pentru ca sponsorul să prezinte observații sau să completeze cererea prin portalul UE.

Dacă sponsorul nu a prezentat observații și nu a completat cererea în perioada la care se face referire în primul paragraf, cererea se consideră ca fiind retrasă.

Dacă statul membru raportor nu a notificat sponsorul în conformitate cu alineatul (2) literele (a) - (c) în termen de trei zile de la primirea observațiilor sau a cererii completate, cererea este considerată completă și, dacă trialul clinic este un trial clinic cu intervenție redusă, acesta rămâne un trial clinic cu intervenție redusă după modificarea substanțială.

5. În sensul articolelor 18, 19 și 22, data la care sponsorul este notificat în conformitate cu alineatul (2) este data validării cererii. Dacă sponsorul nu este notificat, data validării este ultima zi a termenelor menționate la alineatele (2) și (4).

Articolul 18

Evaluarea unei modificări substanțiale a unui aspect vizat de partea I din raportul de evaluare

1. Statul membru raportor evaluează cererea și întocmește un raport de evaluare.
2. Raportul de evaluare conține una dintre următoarele concluzii referitoare la aspectele abordate în partea I din raportul de evaluare:
 - (a) modificarea substanțială este acceptabilă în conformitate cu cerințele stabilite în prezentul regulament;
 - (b) modificarea substanțială este acceptabilă în conformitate cu cerințele stabilite în prezentul regulament, dar sub rezerva respectării condițiilor specifice care sunt enumerate în mod explicit în concluzia respectivă;
 - (c) modificarea substanțială nu este acceptabilă în conformitate cu cerințele stabilite în prezentul regulament.
3. Statul membru raportor transmite partea I din raportul de evaluare, inclusiv concluzia acestuia, către sponsor și celelalte state membre în cauză în termen de 15 zile de la data validării.

În sensul prezentului articol și al articolelor 19 și 23, data evaluării este data la care raportul de evaluare este transmis către sponsor și către celelalte state membre în cauză.

4. Până la data evaluării, statele membre în cauză pot transmite către statul membru raportor orice considerente care prezintă relevanță pentru cerere. Statul membru raportor ia în considerare în mod corespunzător aceste considerente.
5. Statul membru raportor, și numai statul membru raportor, poate, între data validării și data evaluării, să solicite explicații suplimentare din partea sponsorului, luând în considerare considerentele menționate la alineatul (4).

În scopul de a obține explicațiile suplimentare, statul membru raportor poate suspenda termenul menționat la alineatul (4) pentru o perioadă de maximum 10 zile.

Dacă în momentul primirii explicațiilor suplimentare, perioada rămasă pentru transmiterea părții I din raportul de evaluare este mai mică de cinci zile, aceasta se prelungește la cinci zile.

Dacă sponsorul nu oferă explicații suplimentare în termenul stabilit de statul membru raportor în conformitate cu al doilea paragraf, cererea este considerată ca fiind retrasă.

Solicitarea explicațiilor suplimentare și explicațiile suplimentare trebuie să fie transmise prin intermediul portalului UE.

6. Sponsorul poate, din proprie inițiativă, să schimbe conținutul cererii numai între data validării și data evaluării și numai din motive justificate în mod corespunzător. În acest caz, statul membru raportor poate, în funcție de amploarea modificării conținutului cererii, să suspende termenul menționat la alineatul (3) pentru o perioadă de maximum 60 de zile.

Articolul 19

Decizia privind modificarea substanțială a unui aspect vizat de partea I din raportul de evaluare

1. Fiecare stat membru în cauză notifică sponsorului prin portalul UE dacă modificarea substanțială este autorizată, dacă este autorizată sub rezerva anumitor condiții, sau dacă autorizația este refuzată.

Notificarea se efectuează prin intermediul unei singure decizii în termen de zece zile de la data evaluării.

2. În cazul în care concluzia statului membru raportor este că modificarea substanțială este acceptabilă sau acceptabilă sub rezerva unor condiții, concluzia statului membru în cauză trebuie să fie aceeași cu cea a statului membru raportor.

Fără a aduce atingere primului paragraf, un stat membru în cauză poate să nu fie de acord cu concluzia statului membru raportor numai din următoarele motive:

- (a) existența unor diferențe semnificative privind practica clinică uzuală între statul membru în cauză și statul membru raportor care ar conduce la situația în care un subiect ar beneficia de un tratament inferior față de practica clinică uzuală;
- (b) încălcarea legislației naționale menționate la articolul 86.

Dacă, în baza celui de-al doilea paragraf litera (a), statul membru în cauză nu este de acord cu concluzia, acesta își comunică dezacordul, împreună cu o justificare detaliată bazată pe argumente științifice și socioeconomice, precum și un rezumat al acestuia, prin portalul UE către Comisie, către toate statele membre și către sponsor.

3. Dacă statul membru în cauză nu a notificat sponsorului decizia sa în termenele menționate la alineatul (1), concluzia raportului de evaluare se consideră ca fiind decizia statului membru în cauză cu privire la cererea de autorizare a modificării substanțiale.

Articolul 20

Validarea, evaluarea și decizia privind o modificare substanțială a unui aspect vizat de partea II din raportul de evaluare

1. În termen de patru zile de la depunerea dosarului de cerere, statul membru în cauză notifică sponsorul prin portalul UE cu privire la următoarele:
 - (a) dacă modificarea substanțială se referă la un aspect vizat de partea II din raportul de evaluare; și
 - (b) dacă cererea este completă, în conformitate cu anexa II.
2. Dacă statul membru în cauză nu a notificat sponsorul în termenul prevăzut la alineatul (1), se consideră că modificarea substanțială care a făcut obiectul cererii privește un aspect vizat de partea II din raportul de evaluare și cererea este considerată completă.
3. Dacă statul membru în cauză constată că modificarea substanțială nu se referă la un aspect vizat de partea II din raportul de evaluare sau că cererea nu este completă, acesta informează sponsorul prin portalul UE și stabilește o termen de maximum 6 zile pentru ca sponsorul să prezinte observații sau să completeze cererea prin portalul UE.

Dacă sponsorul nu a prezentat observații și nu a completat cererea în perioada la care se face referire în primul paragraf, cererea se consideră ca fiind retrasă.

Dacă statul membru în cauză nu a notificat sponsorul în conformitate cu alineatul (1) literele (a) și (b) în termen de trei zile de la primirea observațiilor sau a cererii completate, se consideră că modificarea substanțială care a făcut obiectul cererii privește un aspect vizat de partea II din raportul de evaluare și cererea este considerată completă.

4. În sensul prezentului articol, data la care sponsorul este notificat în conformitate cu alineatul (1) este data validării cererii. Dacă sponsorul nu este notificat, data validării este ultima zi a termenelor menționate la alineatele (1) și (3).
5. Statul membru în cauză evaluează cererea și notifică sponsorului prin portalul UE dacă modificarea substanțială este autorizată, dacă este autorizată sub rezerva anumitor condiții, sau dacă autorizația este refuzată.

Notificarea se efectuează prin intermediul unei singure decizii în termen de zece zile de la data validării.

6. În cursul termenului menționat la alineatul (5) al doilea paragraf, statul membru în cauză poate solicita, cu motive justificate, explicații suplimentare din partea sponsorului cu privire la modificarea substanțială în ceea ce privește teritoriul său.

În scopul de a obține explicații suplimentare, statul membru în cauză poate suspenda termenul menționat la alineatul (5) al doilea paragraf pentru o perioadă de maximum zece zile.

Dacă în momentul primirii explicațiilor suplimentare, perioada rămasă pentru notificarea deciziei menționate la alineatul (5) al doilea paragraf este mai mică de cinci zile, aceasta se prelungește la cinci zile.

Dacă sponsorul nu oferă explicații suplimentare în termenul stabilit de statul membru în conformitate cu primul și al doilea paragraf, cererea este considerată ca fiind retrasă.

Solicitarea explicațiilor suplimentare și explicațiile suplimentare trebuie să fie transmise prin intermediul portalului UE.

7. Dacă statul membru în cauză nu a notificat sponsorul cu privire la decizia sa în termenele prevăzute la alineatele (5) și (6), modificarea substanțială se consideră ca fiind autorizată.

Articolul 21

Modificări substanțiale ale aspectelor vizate de părțile I și II din raportul de evaluare

1. Dacă o modificare substanțială se referă la aspecte vizate de părțile I și II din raportul de evaluare, cererea de autorizare a respectivei modificări substanțiale se validează în conformitate cu articolul 17.
2. Aspectele vizate de partea I din raportul de evaluare se evaluează în conformitate cu articolul 18, iar aspectele vizate de partea II din raportul de evaluare se evaluează în conformitate cu articolul 22.

Articolul 22

Evaluarea modificărilor substanțiale ale aspectelor vizate de părțile I și II din raportul de evaluare - Evaluarea aspectelor vizate de partea II din raportul de evaluare

1. Fiecare stat membru în cauză evaluează, pentru teritoriul său, aspectele modificării substanțiale care sunt vizate de partea II din raportul de evaluare în termen de zece zile de la data validării.
2. În cursul termenului menționat la alineatul (1), statul membru în cauză poate solicita, cu motive justificate, explicații suplimentare din partea sponsorului cu privire la modificarea substanțială în ceea ce privește teritoriul său.
3. În scopul de a obține explicații suplimentare din partea sponsorului, statul membru în cauză poate suspenda termenul menționat la alineatul (1) pentru o perioadă de maximum zece zile.

Dacă în momentul primirii explicațiilor suplimentare, perioada rămasă pentru finalizarea evaluării menționate la alineatul (1) este mai mică de cinci zile, aceasta se prelungește la cinci zile.

Dacă sponsorul nu oferă explicații suplimentare în termenul menționat la primul și al doilea paragraf, cererea este considerată ca fiind retrasă.

Solicitarea explicațiilor suplimentare și explicațiile suplimentare trebuie să fie transmise prin intermediul portalului UE.

Articolul 23

Decizia privind modificarea substanțială a aspectelor vizate de părțile I și II din raportul de evaluare

1. Fiecare stat membru în cauză notifică sponsorului prin portalul UE dacă modificarea substanțială este autorizată, dacă este autorizată sub rezerva anumitor condiții, sau dacă autorizația este refuzată.

Notificarea se efectuează prin intermediul unei singure decizii în termen de zece zile de la data evaluării sau ultima zi a evaluării menționate la articolul 22, reținându-se data care survine mai târziu.

2. În cazul în care concluzia statului membru raportor este că modificarea substanțială vizată de partea I din raportul de evaluare este acceptabilă sau acceptabilă sub rezerva unor condiții, concluzia statului membru în cauză trebuie să fie aceeași cu cea a statului membru raportor.

Fără a aduce atingere primului paragraf, un stat membru în cauză poate să nu fie de acord cu concluzia statului membru raportor numai din următoarele motive:

- (a) existența unor diferențe semnificative privind practica clinică uzuală între statul membru în cauză și statul membru raportor care ar conduce la situația în care un subiect ar beneficia de un tratament inferior față de practica clinică uzuală;
- (b) încălcarea legislației naționale menționate la articolul 86.

Dacă, în baza celui de-al doilea paragraf litera (a), statul membru în cauză nu este de acord cu concluzia privind modificarea substanțială a aspectelor vizate de partea I din raportul de evaluare, acesta își comunică dezacordul, împreună cu o justificare detaliată bazată pe argumente științifice și socioeconomice, precum și un rezumat al acestuia, prin portalul UE către Comisie, către toate statele membre și către sponsor.

3. Dacă, în ceea ce privește modificarea substanțială a aspectelor vizate de partea I din raportul de evaluare, modificarea substanțială este acceptabilă sau acceptabilă sub rezerva unor condiții, statul membru în cauză include în decizia sa concluzia sa cu privire la modificarea substanțială a aspectelor vizate de partea II din raportul de evaluare.
4. Dacă statul membru în cauză nu a notificat sponsorului decizia sa în termenele menționate la alineatul (1), concluzia cu privire la modificarea substanțială a aspectelor vizate de partea I din raportul de evaluare se consideră ca fiind decizia statului membru în cauză cu privire la cererea de autorizare a modificării substanțiale.

Articolul 24
Persoanele care evaluează cererea

Articolul 9 se aplică evaluărilor efectuate în temeiul prezentului capitol.

Capitolul IV **Dosarul de cerere**

Articolul 25
Datele transmise în dosarul de cerere

1. Dosarul de cerere pentru autorizarea unui trial clinic trebuie să conțină toate documentele și informațiile necesare pentru validarea și evaluarea menționate în capitolul II și care se referă la:
 - (a) desfășurarea trialului, inclusiv contextul științific și măsurile luate,
 - (b) sponsor, investigatori, subiecți potențiali, subiecți și locurile de desfășurare a trialului;
 - (c) medicamentele experimentale și, după caz, medicamentele auxiliare, în special proprietățile, etichetarea, producția și controlul acestora;
 - (d) măsurile de protecție a subiecților.

Lista de documente și informații este prevăzută în anexa I.

2. Dosarul de cerere pentru autorizarea unei modificări substanțiale trebuie să conțină toate documentele și informațiile următoare, necesare pentru validarea și evaluarea menționate în capitolul III:
 - (a) o trimitere la trialul clinic sau trialurile clinice care sunt modificate substanțial;
 - (b) o descriere clară a modificării substanțiale;
 - (c) o prezentare a datelor și informațiilor suplimentare în sprijinul modificării substanțiale, după caz;
 - (d) o descriere clară a consecințelor modificării substanțiale în ceea ce privește drepturile și siguranța subiecților și fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul trialului clinic.

Lista de documente și informații este prevăzută în anexa II.

3. Datele neclinice transmise într-un dosar de cerere trebuie să se bazeze pe studii în conformitate cu legislația Uniunii privind principiile bunei practici de laborator, aplicabile în momentul desfășurării acestor studii, sau norme echivalente.
4. Dacă în dosarul de cerere se face trimitere la date generate de un trial clinic, trialul clinic respectiv trebuie să fi fost efectuat în conformitate cu prezentul regulament.

5. Dacă trialul clinic a fost efectuat în afara Uniunii, acesta trebuie să fie în conformitate cu principii echivalente celor din prezentul regulament în ceea ce privește drepturile și siguranța subiecților și fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul trialului clinic.
6. Datele cu privire la un trial clinic transmise într-un dosar de cerere trebuie să se bazeze pe trialuri clinice care au fost înregistrate înainte de începerea lor într-un registru public care este un registru primar al Platformei internaționale de înregistrare a trialurilor clinice a Organizației Mondiale a Sănătății.
7. Datele transmise într-un dosar de cerere care nu sunt în conformitate cu alineatele (3) - (6) nu sunt luate în considerare la evaluarea unei cereri de autorizare a unui trial clinic sau a unei modificări substanțiale.

Articolul 26
Cerințe lingvistice

Limba dosarului de cerere, sau a părților din acesta, este stabilită de statul membru în cauză.

În aplicarea primului paragraf, pentru documentația care nu este destinată subiecților, statele membre iau în considerare posibilitatea de a accepta o limbă de circulație, utilizată pe scară largă în domeniul medical.

Articolul 27
Actualizări prin acte delegate

Comisia este împuternicită să adopte acte delegate în conformitate cu articolul 85 de modificare a anexelor I și II, cu scopul de a le adapta la progresul tehnic sau pentru a ține seama de evoluțiile mondiale în domeniul reglementării.

Capitolul V

Protecția subiecților și consimțământul în cunoștință de cauză

Articolul 28
Reguli generale

1. Un trial clinic poate fi efectuat numai dacă sunt îndeplinite toate condițiile următoare:
 - (a) beneficiile preconizate, terapeutice sau în folosul sănătății publice, justifică riscurile și inconveniențele preconizate;
 - (b) conformitatea cu litera (a) este respectată în permanență;
 - (c) subiectul sau reprezentantul său legal, dacă subiectul nu este în măsură de a-și da consimțământul în cunoștință de cauză, și-a dat consimțământul în cunoștință de cauză;

- (d) subiectul sau, în cazul în care subiectul nu este în măsură să își dea consimțământul în cunoștință de cauză, reprezentantul său legal a avut posibilitatea, în cadrul unei discuții prealabile cu investigatorul sau cu un membru al echipei de cercetare, să înțeleagă obiectivele, riscurile și inconvenientele trialului clinic, precum și condițiile în care acesta se va desfășura și a fost, de asemenea, informat asupra dreptului său de a se retrage din trialul clinic în orice moment fără angajarea vreunui prejudiciu;
 - (e) drepturile subiecților la respectarea integrității fizice și mintale, la viața privată și la protecția datelor care îl privesc în conformitate cu Directiva 95/46/CE sunt garantate;
2. Drepturile, siguranța și bunăstarea subiecților au prioritate față de interesele științei și ale societății.
 3. Orice subiect poate, fără angajarea vreunui prejudiciu, să se retragă din trialul clinic în orice moment prin revocarea consimțământului său în cunoștință de cauză. Retragerea consimțământului nu afectează activitățile desfășurate în baza consimțământului înainte de retragerea acestuia.

Articolul 29

Consimțământul în cunoștință de cauză

1. Consimțământul în cunoștință de cauză se face în scris, este datat și semnat și este acordat de bună voie de către subiect sau reprezentantul său legal după o informare adecvată asupra naturii, semnificației, implicațiilor și riscurilor trialului clinic. Acesta trebuie să fie documentat în mod corespunzător. Dacă subiectul nu este în măsură să scrie, în cazuri excepționale poate fi acordat un consimțământ oral în prezența a cel puțin unui martor imparțial. Subiectului sau reprezentantului său legal îi va fi înmănată o copie a documentului prin care a fost acordat consimțământul în cunoștință de cauză.
2. Informațiile scrise furnizate subiectului și/sau reprezentantului legal în scopul obținerii consimțământului în cunoștință de cauză sunt concise, clare, relevante și de înțeles pentru nespecialiști. Acestea includ atât informații medicale, cât și juridice. Acestea trebuie să informeze subiectul cu privire la dreptul său de a-și revoca consimțământul în cunoștință de cauză.
3. Subiectul trebuie să dispună de un punct de contact de la care poate obține informații suplimentare.

Articolul 30

Trialuri clinice pe subiecți aflați în incapacitate

1. În cazul subiecților aflați în incapacitate care nu și-au acordat sau au refuzat să-și acorde consimțământul în cunoștință de cauză înainte de începutul stării de incapacitate, un trial clinic poate fi efectuat numai dacă, în plus față de condițiile prevăzute la articolul 28, sunt îndeplinite toate condițiile următoare:

- (a) a fost obținut consimțământul în cunoștință de cauză al reprezentantului legal, iar consimțământul reprezintă voința prezumată a subiectului;
 - (b) subiectul aflat în incapacitate a primit informații adecvate în funcție de capacitatea sa de înțelegere, cu privire la trialul clinic, riscuri și beneficii;
 - (c) dorința explicită a unui subiect aflat în incapacitate, care este în măsură să își formeze o opinie și să evalueze aceste informații, de a refuza participarea la trialul clinic sau de a se retrage în orice moment este luată în considerare de către investigator;
 - (d) nu sunt acordate stimulente sau avantaje financiare în afara compensațiilor pentru participarea la trialul clinic;
 - (e) astfel de cercetări sunt esențiale pentru validarea datelor obținute din trialurile clinice cu persoane aflate în măsură să își dea consimțământul în cunoștință de cauză sau prin alte metode de cercetare;
 - (f) astfel de cercetări se referă în mod direct la o afecțiune care pune în pericol viața sau care produce invalidități de care suferă subiectul;
 - (g) trialul clinic a fost proiectat astfel încât să minimizeze durerea, disconfortul, teama și orice alt risc previzibil legat de boală și stadiul de evoluție al acesteia și atât pragul de risc, cât și gradul de disconfort, sunt definite în mod special și observate în mod constant;
 - (h) există o speranță justificată că participarea la trialul clinic va produce un beneficiu subiectului aflat în incapacitate care depășește riscurile sau care nu prezintă niciun risc.
2. Subiectul trebuie, în măsura în care este posibil, să participe la procedura de acordare a consimțământului.

Articolul 31
Trialuri clinice pe minori

1. Un trial clinic pe minori poate fi desfășurat numai în cazul în care, în plus față de condițiile prevăzute la articolul 28, sunt îndeplinite toate condițiile următoare:
- (a) a fost obținut consimțământul în cunoștință de cauză al reprezentantului legal, iar consimțământul reprezintă voința prezumată a minorului;
 - (b) minorul a primit toate informațiile necesare cu privire la trial, riscuri și beneficii într-un mod adaptat vârstei și gradului de maturitate, din partea unor persoane care dețin calificarea sau experiența necesară în ceea ce privește lucrul cu copiii;
 - (c) dorința explicită a unui minor, care este în măsură să își formeze o opinie și să evalueze aceste informații, de a refuza participarea la trialul clinic sau de a se retrage în orice moment este luată în considerare în mod corespunzător de către investigator în conformitate cu vârsta și gradul de maturitate al copilului;

- (d) nu sunt acordate stimulente sau avantaje financiare în afara compensațiilor pentru participarea la trialul clinic;
 - (e) astfel de cercetări sunt esențiale pentru validarea datelor obținute din trialurile clinice cu persoane aflate în măsură să își dea consimțământul în cunoștință de cauză sau prin alte metode de cercetare;
 - (f) astfel de cercetări fie se referă în mod direct la o afecțiune de care suferă minorul în cauză, fie sunt de așa natură încât pot fi efectuate numai pe minori;
 - (g) trialul clinic a fost proiectat astfel încât să minimizeze durerea, disconfortul, teama și orice alt risc previzibil legat de boală și stadiul de evoluție al acesteia și atât pragul de risc, cât și gradul de disconfort, sunt definite în mod special și observate în mod constant;
 - (h) în urma trialului clinic se obțin anumite avantaje directe pentru grupul de pacienți.
2. Minorul participă la procedura de acordare a consimțământului într-un mod adaptat vârstei sale și gradului său de maturitate.

Articolul 32

Trialuri clinice în situații de urgență

1. Prin derogare de la articolul 28 alineatul (1) literele (c) și (d), de la articolul 30 alineatul (1) literele (a) și (b) și de la articolul 31 alineatul (1) literele (a) și (b), consimțământul în cunoștință de cauză poate fi obținut după începerea trialului clinic pentru a continua trialul clinic, iar informațiile cu privire la trialul clinic pot fi oferite după începerea trialului clinic, dacă sunt îndeplinite toate condițiile următoare:
- (a) din cauza caracterului urgent al situației, cauzată de o afecțiune medicală subită care pune în pericol viața sau de o altă afecțiune subită gravă, este imposibil să se obțină consimțământul prealabil în cunoștință de cauză al subiectului, iar furnizarea de informații prelabile către subiect este imposibilă ;
 - (b) nu este disponibil niciun reprezentant legal;
 - (c) investigatorul nu are cunoștință de obiecții exprimate în trecut de către subiect;
 - (d) cercetarea se referă direct la o afecțiune medicală care determină imposibilitatea de a obține consimțământul prealabil în cunoștință de cauză și de a furniza informații prelabile;
 - (e) trialul clinic prezintă riscuri minime pentru subiect și cauzează subiectului inconveniente minime.
2. Consimțământul în cunoștință de cauză la care se face referire la alineatul (1) trebuie să fi obținut, iar informațiile privind trialul clinic trebuie să fie furnizate, în conformitate cu următoarele cerințe:

- (a) referitor la subiecții aflați în incapacitate și la minori, consimțământul în cunoștință de cauză menționat la alineatul (1) se obține cât mai curând posibil de la reprezentantul legal, iar informațiile menționate la alineatul (1) se furnizează subiectului cât mai curând posibil;
- (b) referitor la alți subiecți, consimțământul în cunoștință de cauză menționat la alineatul (1) se obține cât mai curând posibil de la reprezentantul legal sau de la subiect, oricare survine mai curând, iar informațiile menționate la alineatul (1) trebuie să fie furnizate cât mai repede posibil reprezentantului legal sau subiectului, oricare survine mai curând.

În sensul literei (b), în cazul în care consimțământul în cunoștință de cauză a fost obținut de la reprezentantul legal, consimțământul în cunoștință de cauză pentru a continua trialul trebuie să fie obținut de la subiect de îndată de acesta este în măsură să își dea consimțământul în cunoștință de cauză.

Capitolul VI

Începutul, sfârșitul, suspendarea, întreruperea temporară și încetarea anticipată a unui trial clinic

Articolul 33

Notificarea începutului trialului clinic și a încheierii recrutării subiecților

1. Sponsorul notifică fiecare stat membru în cauză cu privire la începutul unui trial clinic care privește statul membru respectiv prin intermediul portalului UE.

Notificarea respectivă se efectuează în termen de 15 zile de la începerea trialului clinic care privește statul membru respectiv.

2. Sponsorul notifică fiecare stat membru în cauză cu privire la încheierea recrutării subiecților pentru un trial clinic din statul membru respectiv prin intermediul portalului UE.

Notificarea respectivă se efectuează în termen de 15 zile de la încheierea recrutării subiecților. În cazul reînceptării recrutării, se aplică alineatul (1).

Articolul 34

Sfârșitul trialului clinic, încetarea anticipată a trialului clinic

1. Sponsorul notifică fiecare stat membru în cauză cu privire la sfârșitul unui trial clinic care privește statul membru respectiv prin intermediul portalului UE.

Notificarea respectivă se efectuează în termen de 15 zile de la sfârșitul trialului clinic care privește statul membru respectiv.

2. Sponsorul notifică fiecare stat membru în cauză cu privire la sfârșitul trialului clinic prin intermediul portalului UE.

Notificarea respectivă se efectuează în termen de 15 zile de la sfârșitul trialului clinic.

3. În termen de un an de la sfârșitul trialului clinic, sponsorul transmite bazei de date a UE un rezumat al rezultatelor trialului clinic.

Cu toate acestea, dacă, din motive științifice, nu este posibilă transmiterea unui rezumat al rezultatelor în termen de un an, rezumatul rezultatelor trebuie transmis de îndată ce acesta este disponibil. În acest caz, protocolul trebuie să precizeze când vor fi transmise rezultatele, împreună cu o explicație.

4. În sensul prezentului regulament, în cazul în care un trial clinic suspendat sau întrerupt temporar nu este reînceput, data deciziei sponsorului de a nu reîncepe trialul clinic se consideră a fi sfârșitul trialului clinic. În caz de încetare anticipată, data încetării anticipate se consideră ca fiind data sfârșitului trialului clinic.
5. Fără a aduce atingere alineatului (3), dacă trialul clinic prevede o dată de finalizare primară înainte de sfârșitul trialului, iar rezultatele respective ale trialului clinic sunt disponibile, se transmite un rezumat al acestor rezultate către baza de date a UE în termen de un an de la data de finalizare primară.

Articolul 35

Întreruperea temporară sau încetarea anticipată de către sponsor din motive de siguranță

În sensul prezentului regulament, întreruperea temporară sau încetarea anticipată a unui trial clinic din motive de modificare a raportului beneficiu-risc și reînceperea după întreruperea temporară a unui trial clinic este considerată o modificare substanțială a unui trial clinic.

Capitolul VII

Raportarea privind siguranța în contextul unui trial clinic

Articolul 36

Baza de date electronică pentru raportarea privind siguranța

Agenția Europeană pentru Medicamente instituită prin Regulamentul (CE) nr. 726/2004 (denumită în continuare „agenția”) instituie și menține o bază de date electronică pentru raportarea prevăzută la articolele 38 și 39.

Articolul 37

Raportarea investigatorului către sponsor a evenimentelor adverse și a evenimentelor adverse grave

1. Investigatorul raportează sponsorului evenimentele adverse sau valorile anormale ale unor analize identificate în protocol ca fiind critice pentru evaluarea siguranței în conformitate cu cerințele de notificare și în termenele specificate în protocol.
2. Investigatorul trebuie să raporteze de îndată sponsorului evenimentele adverse grave, cu excepția cazului în care protocolul prevede, pentru anumite evenimente adverse,

că nu este necesară raportarea. Investigatorul trebuie să înregistreze toate evenimentele adverse grave. După caz, investigatorul transmite sponsorului un raport de monitorizare.

3. Sponsorul menține registre detaliate ale tuturor evenimentelor adverse care i-au fost raportate de către investigator.

Articolul 38

Raportarea sponsorului către agenție a reacțiilor adverse grave neașteptate suspectate

1. Sponsorul raportează pe cale electronică și fără întârziere către baza de date electronică prevăzută la articolul 36 toate informațiile relevante privind reacțiile adverse grave neașteptate suspectate la medicamentele experimentale în măsura în care reacțiile adverse grave neașteptate suspectate au avut loc în cadrul unui trial clinic desfășurat de către sponsor, sau au avut loc într-un trial clinic care are legătură cu sponsorul.
2. Termenul pentru raportare ține seama de severitatea reacției. Dacă este necesară asigurarea unei raportări în timp util, sponsorul poate transmite un prim raport incomplet, urmat de un raport complet.
3. Dacă un sponsor, din cauza lipsei de resurse, nu are posibilitatea să raporteze către baza de date electronică prevăzută la articolul 36, acesta poate raporta statului membru în care a avut loc reacția adversă gravă neașteptată suspectată. Statul membru respectiv raportează reacția adversă gravă neașteptată suspectată în conformitate cu alineatul (1).

Articolul 39

Raportarea anuală a sponsorului către agenție

1. Referitor la medicamentele experimentale neautorizate, altele decât placebo, și medicamentele experimentale autorizate care, în conformitate cu protocolul, nu sunt utilizate în conformitate cu condițiile stabilite în autorizația de introducere pe piață, sponsorul transmite anual către agenție, prin mijloace electronice, un raport privind siguranța pentru fiecare medicament experimental utilizat într-un trial clinic al cărui sponsor este.
2. Obligația prevăzută la alineatul (1) începe cu prima autorizare a unui trial clinic în conformitate cu prezentul regulament. Aceasta se încheie la sfârșitul ultimului trial clinic desfășurat de către sponsor cu medicamentul experimental în cauză.

Articolul 40

Evaluarea de către statele membre

1. Agenția transmite, prin mijloace electronice, către statele membre informațiile raportate în conformitate cu articolul 38 și 39.
2. Statele membre cooperează la evaluarea informațiilor raportate în conformitate cu articolele 38 și 39.

Articolul 41

Raportarea anuală a sponsorului către titularul autorizației de introducere pe piață

1. Referitor la medicamentele autorizate care, în conformitate cu protocolul, sunt utilizate în conformitate cu condițiile stabilite în autorizația de introducere pe piață, sponsorul informează anual titularul autorizației de introducere pe piață cu privire la toate reacțiile adverse grave suspectate.
2. Obligația prevăzută la alineatul (1) începe cu prima autorizare a unui trial clinic în conformitate cu prezentul regulament. Aceasta se încheie la sfârșitul trialului clinic.

Articolul 42

Aspecte tehnice

Aspectele tehnice ale raportării privind siguranța în conformitate cu articolele 37 – 41 sunt cuprinse în anexa III. Comisia este împuternicită să adopte acte delegate în conformitate cu articolul 85 cu scopul de a modifica anexa III pentru oricare din următoarele scopuri:

- asigurarea unui nivel ridicat de protecție a subiecților;
- îmbunătățirea informațiilor privind siguranța medicamentelor;
- adaptarea cerințelor tehnice la progresul tehnic;
- stabilirea sau modificarea normelor detaliate privind cooperarea cu privire la evaluarea informațiilor raportate în conformitate cu articolele 38 și 39;
- luarea în considerare a evoluțiilor mondiale ale reglementărilor din domeniul trialurilor clinice.

Articolul 43

Raportarea privind medicamentele auxiliare

Raportarea privind siguranța medicamentelor auxiliare se face în conformitate cu capitolul 3 din Directiva 2001/83/CE.

Capitolul VIII

Desfășurarea trialului clinic, supravegherea de către sponsor, formarea și experiența, medicamente auxiliare

Articolul 44

Respectarea protocolului și a bunei practici clinice

Trialurile clinice se desfășoară conform protocolului.

Fără a aduce atingere legislației Uniunii și orientărilor specifice ale Comisiei, sponsorul și investigatorul, la redactarea protocolului și la aplicarea prezentului regulament și a protocolului, trebuie să țină seama în mod corespunzător de standardele de calitate stabilite de

orientările internaționale detaliate privind buna practică clinică ale Conferinței internaționale pentru armonizarea cerințelor tehnice de înregistrare a produselor farmaceutice de uz uman (ICH).

Comisia pune la dispoziția publicului orientările internaționale detaliate privind buna practică clinică menționate în paragraful al doilea.

Articolul 45
Monitorizare

Sponsorul supraveghează în mod corespunzător desfășurarea trialului clinic. Amploarea și natura monitorizării se determină de către sponsor pe baza tuturor caracteristicilor trialului clinic, inclusiv a următoarelor caracteristici:

- (a) dacă trialul clinic este un trial clinic cu intervenție redusă;
- (b) obiectivul și metodologia trialului clinic;
- (c) gradul de deviere a intervenției de la practica clinică uzuală.

Articolul 46
Caracterul adecvat al persoanelor fizice implicate în desfășurarea trialului clinic

Investigatorul trebuie să fie un medic, conform definiției din legislația națională, sau o persoană care exercită o profesie recunoscută în statul membru în cauză ca îndeplinind cerințele necesare pentru funcția de investigator, datorită cunoștințelor științifice și a experienței necesare în domeniul asistenței medicale.

Celelalte persoane fizice implicate în desfășurarea unui trial clinic trebuie să dispună de calificările corespunzătoare pentru a-și îndeplini sarcinile, obținute prin educație, formare și experiență.

Articolul 47
Caracterul adecvat al locurilor de desfășurare a trialurilor clinice

Localurile în care urmează să se desfășoare trialurile clinice trebuie să fie adecvate pentru trialuri clinice.

Articolul 48
Urmărirea, depozitarea, distrugerea și returnarea medicamentelor

1. Medicamentele experimentale trebuie să fie urmărite, depozitate, distruse și returnate în mod adecvat și proporțional pentru a asigura siguranța subiecților și fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul trialului clinic, luând în considerare dacă medicamentul experimental este autorizat și dacă trialul clinic este un trial clinic cu intervenție redusă.

Primul paragraf se aplică, de asemenea, medicamentelor auxiliare neautorizate.

2. Informațiile relevante privind trasabilitatea, depozitarea, distrugerea și returnarea medicamentelor menționate la alineatul (1) sunt cuprinse în dosarul de cerere.

Articolul 49

Raportarea încălcărilor grave

1. Dacă sponsorul are cunoștință, referitor la trialul clinic pentru care este sponsor, de o încălcare gravă a prezentului regulament sau a versiunii protocolului aplicabil în momentul încălcării, acesta notifică prin portalul UE statele membre în cauză cu privire la respectiva încălcare în termen de șapte zile de la luarea la cunoștință a încălcării.
2. În sensul prezentului articol, o „încălcare gravă” înseamnă o încălcare care ar putea afecta în mod semnificativ siguranța și drepturile subiecților sau fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul trialului clinic.

Articolul 50

Alte obligații de raportare relevante pentru siguranța subiecților

1. Sponsorul notifică prin portalul UE și fără întârziere statele membre în cauză cu privire la orice evenimente neprevăzute care afectează raportul beneficiu-risc al trialului clinic, dar care nu sunt reacții adverse grave neașteptate suspectate, astfel cum se face referire la articolul 38.
2. Sponsorul transmite statelor membre în cauză, prin portalul UE, toate rapoartele de inspecție ale autorităților țărilor terțe referitoare la un trial clinic desfășurat de către sponsor.

Articolul 51

Măsuri urgente privind siguranța

1. Dacă este probabil ca un eveniment neprevăzut să afecteze în mod semnificativ raportul beneficiu-risc, sponsorul și investigatorul iau în mod adecvat măsuri urgente privind siguranța pentru a proteja subiecții.
2. Sponsorul informează fără întârziere statele membre în cauză, prin portalul UE, cu privire la evenimentul survenit și la măsurile luate.
3. Prezentul articol nu aduce atingere capitolelor II și VII.

Articolul 52

Broșura investigatorului

1. Sponsorul pune la dispoziția investigatorului o broșură a investigatorului.
2. Broșura investigatorului conține toate datele clinice și non-clinice privind medicamentele experimentale relevante trialului clinic.

3. Broșura investigatorului este actualizată atunci când noi informații privind siguranța devin disponibile și cel puțin o dată pe an.

Articolul 53

Înregistrarea, prelucrarea, manipularea și stocarea informațiilor

1. Toate informațiile referitoare la trialul clinic se înregistrează, se prelucrează, se manipulează și se stochează astfel încât acestea să poată fi raportate, interpretate și verificate cu precizie, protejând în același timp confidențialitatea înregistrărilor și a datelor cu caracter personal ale subiecților în conformitate cu legislația aplicabilă privind protecția datelor cu caracter personal.
2. Trebuie puse în aplicare măsuri tehnice și organizatorice adecvate pentru protecția informațiilor și datelor cu caracter personal prelucrate împotriva accesului, dezvăluirii, diseminării, modificării neautorizate și ilegale sau a distrugerii sau pierderii accidentale, în special dacă prelucrarea implică transmiterea printr-o rețea.

Articolul 54

Dosarul standard al trialului clinic

Sponsorul și investigatorul păstrează un dosar standard al trialului clinic.

Conținutul dosarului standard al trialului clinic trebuie să permită verificarea desfășurării trialului clinic, ținând seama de toate caracteristicile trialului clinic, inclusiv dacă trialul clinic este un trial clinic cu intervenție redusă.

Dosarul standard al trialului clinic păstrat de investigator și cel păstrat de sponsor pot avea un conținut diferit în cazul în care acest lucru este justificat de natura diferită a responsabilităților investigatorului și ale sponsorului.

Articolul 55

Arhivarea dosarului standard al trialului clinic

Cu excepția cazurilor în care legislația Uniunii prevede o perioadă de arhivare mai lungă, sponsorul și investigatorul arhivează conținutul dosarului standard al trialului clinic timp de cel puțin cinci ani după sfârșitul trialului clinic. Cu toate acestea, dosarele medicale ale subiecților se arhivează în conformitate cu legislația națională.

Conținutul dosarului standard al trialului clinic se arhivează într-un mod care să asigure, la cerere, un acces ușor al autorităților competente.

Orice transfer de proprietate al conținutului dosarului standard al trialului clinic trebuie să fie documentat. Noul proprietar își asumă responsabilitățile prevăzute în prezentul articol.

Sponsorul desemnează persoane fizice din organizația sa responsabile pentru arhive. Accesul la arhive este limitat la persoanele fizice respective.

Suportii utilizați pentru arhivarea conținutului dosarului standard al trialului clinic este de așa natură încât conținutul să rămână complet și lizibil pe toată durata la care se face referire în primul paragraf.

Orice modificare a conținutului dosarului standard al trialului clinic trebuie să poată fi urmărită.

Articolul 56
Medicamente auxiliare

1. Numai medicamentele auxiliare autorizate pot fi utilizate într-un trial clinic.
2. Alineatul (1) nu se aplică în cazul în care în Uniune nu sunt disponibile medicamente auxiliare autorizate sau în cazul în care nu este de așteptat, în mod rezonabil, ca sponsorul să utilizeze un medicament auxiliar autorizat. O justificare în acest sens este inclusă în protocol.

Capitolul IX
Fabricarea și importul medicamentelor experimentale și a
medicamentelor auxiliare

Articolul 57
Domeniul de aplicare

Fără a aduce atingere articolului 1, prezentul capitol se aplică fabricării și importului de medicamente experimentale și medicamente auxiliare.

Articolul 58
Autorizarea fabricării și importului

1. Fabricarea și importul de medicamente experimentale în Uniune se efectuează numai pe baza obținerii unei autorizații.
2. În vederea obținerii autorizației la care se face referire în alineatul (1), solicitantul trebuie să îndeplinească următoarele cerințe:
 - (a) dispune, pentru fabricare sau pentru import, de localuri, echipamente tehnice și instrumente de control adecvate și suficiente în conformitate cu cerințele stabilite în prezentul regulament;
 - (b) are în permanență și în mod continuu la dispoziția sa serviciile unei persoane care îndeplinește condițiile prevăzute la articolul 49 alineatele (2) și (3) din Directiva 2001/83/CE (denumită în continuare „persoana calificată”).
3. Solicitantul precizează, în cererea de autorizare, tipurile și formele farmaceutice ale medicamentului experimental fabricat sau importat, operațiunile de fabricație sau de import, procesul de producție, după caz, locul în care medicamentele experimentale urmează să fie fabricate și informații detaliate referitoare la persoana calificată.
4. Articolele 42 – 45 și articolul 46 literele (a) – (e) din Directiva 2001/83/CE se aplică autorizației de fabricație și de import la care se face referire la alineatul (1).

5. Alineatul (1) nu se aplică niciunuia din următoarele procese:
- (a) reetichetare, reambalare sau reconstituire înainte de utilizare sau ambalare, dacă aceste procese sunt efectuate în spitale, centre medicale sau clinici, de către farmaciști sau alte persoane autorizate legal în statul membru respectiv să efectueze astfel de procese, și dacă medicamentele experimentale sunt destinate a fi utilizate exclusiv de către aceste instituții;
 - (b) fabricarea sau importul produselor radiofarmaceutice utilizate ca medicamente experimentale în scop diagnostic, dacă aceste procese sunt efectuate în spitale, centre medicale sau clinici, de către farmaciști sau alte persoane autorizate legal în statul membru în cauză să efectueze astfel de procese, și dacă medicamentele experimentale în scop diagnostic sunt destinate a fi utilizate exclusiv de către aceste instituții;
 - (c) prepararea medicamentelor menționate la articolul 3 alineatele (1) și (2) din Directiva 2001/83/CE.
6. Statele membre trebuie să supună procesele prevăzute la alineatul (5) unor cerințe adecvate și proporționale care să asigure siguranța subiecților și fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul trialului clinic. Acestea supun procesele unor inspecții periodice.

Articolul 59

Responsabilitățile persoanei calificate

1. Persoana calificată se asigură că fiecare lot de medicamente experimentale fabricate sau importate în Uniune este în conformitate cu cerințele stabilite la articolul 60 și certifică faptul că aceste cerințe sunt îndeplinite.
2. Certificarea la care se face referire în alineatul (1) este pusă la dispoziție de către sponsor, la cererea statului membru în cauză.

Articolul 60

Fabricarea și importul

1. Medicamentele experimentale sunt fabricate cu aplicarea unei practici de fabricație care să asigure calitatea unor astfel de medicamente în scopul protecției siguranței subiecților și fiabilității și robusteții datelor clinice generate în cadrul trialului clinic (denumită în continuare „bună practică de fabricație”). Comisia este împuternicită să adopte acte delegate în conformitate cu articolul 85 în scopul de a preciza cerințele detaliate de bună practică de fabricație în vederea asigurării calității medicamentelor experimentale, ținând cont de siguranța subiecților și fiabilitatea și robustețea datelor, de progresul tehnic și de evoluțiile mondiale în domeniul reglementării.
2. Alineatul (1) nu se aplică proceselor menționate la articolul 58 alineatul (5).
3. Medicamentele experimentale importate în Uniune sunt fabricate prin aplicarea unor standarde de calitate cel puțin echivalente celor prevăzute în baza prezentului regulament.

Articolul 61
Modificarea medicamentelor experimentale autorizate

Articolele 58, 59 și 60 se aplică medicamentelor experimentale autorizate numai cu privire la modificările acestor produse care nu fac obiectul unei autorizații de introducere pe piață.

Articolul 62
Fabricarea medicamentelor auxiliare

Dacă medicamentul auxiliar nu este autorizat, sau dacă un medicament auxiliar autorizat este modificat și această modificare nu este cuprinsă într-o autorizație de introducere pe piață, medicamentul este fabricat prin aplicarea standardelor necesare pentru a garanta un nivel adecvat de calitate.

Capitolul X **Etichetarea**

Articolul 63
Medicamente experimentale neautorizate și medicamente auxiliare neautorizate

1. Următoarele informații sunt înscrise pe ambalajul exterior și pe ambalajul direct al medicamentelor experimentale neautorizate și al medicamentelor auxiliare neautorizate:
 - (a) Informații pentru identificarea persoanelor de contact sau a persoanelor implicate în trialul clinic;
 - (b) Informații pentru identificarea trialului clinic;
 - (c) Informații pentru identificarea medicamentului;
 - (d) Informații referitoare la utilizarea medicamentului.
2. Informațiile care trebuie să figureze pe ambalajul exterior și pe ambalajul direct asigură siguranța subiecților și fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul trialului clinic, ținând seama de proiectul trialului clinic, dacă produsele sunt medicamente auxiliare sau experimentale și dacă acestea sunt produse cu caracteristici speciale.

O listă a informațiilor care trebuie să figureze pe ambalajul exterior și ambalajul direct este prevăzută în anexa IV.

Articolul 64
Medicamente experimentale autorizate și medicamente auxiliare autorizate

1. Medicamentele experimentale autorizate și medicamentele auxiliare autorizate sunt etichetate:

- (a) în conformitate cu articolul 63 alineatul (1); sau
 - (b) în conformitate cu titlul V din Directiva 2001/83/CE.
2. Fără a aduce atingere dispozițiilor de la alineatul (1) litera (b), în cazul în care circumstanțele specifice ale unui trial clinic impun acest lucru pentru a asigura siguranța subiecților sau fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul unui trial clinic, pe ambalajul exterior și pe ambalajul direct al medicamentelor experimentale autorizate trebuie să figureze date suplimentare referitoare la identificarea trialului și a persoanei de contact. O listă a informațiilor suplimentare care trebuie să figureze pe ambalajul exterior și pe ambalajul direct este prevăzută în anexa IV.

Articolul 65

Produse radiofarmaceutice utilizate ca medicamente experimentale în scop diagnostic

Articolele 63 și 64 nu se aplică în cazul produselor radiofarmaceutice utilizate ca medicamente experimentale în scop diagnostic.

Produsele la care se face referire în primul paragraf trebuie să fie etichetate în mod corespunzător pentru a se asigura siguranța subiecților și fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul trialului clinic.

Articolul 66

Limba

Limba informațiilor de pe etichetă este stabilită de statul membru în cauză. Medicamentul poate fi etichetat în mai multe limbi.

Articolul 67

Acte delegate

Comisia este împuternicită să adopte acte delegate în conformitate cu articolul 85 cu scopul de a modifica anexa IV pentru a asigura siguranța subiecților și fiabilitatea și robustețea datelor generate în cadrul unui trial clinic sau pentru a ține seama de progresul tehnic.

Capitolul XI

Sponsorul și investigatorul

Articolul 68

Sponsorul

Un trial clinic poate avea unul sau mai mulți sponsori.

Sponsorul poate delega o parte sau totalitatea sarcinilor sale unei persoane fizice, unei societăți, unei instituții sau unei organizații. O astfel de delegare nu aduce atingere responsabilității sponsorului.

Investigatorul și sponsorul pot fi aceeași persoană.

Articolul 69
Cosponsorizarea

1. Dacă un trial clinic are mai mulți sponsori, toți sponsorii fac obiectul responsabilităților unui sponsor în temeiul prezentului regulament, cu excepția cazului în care sponsorii decid altfel într-un contract care stabilește responsabilitățile lor respective. În cazul în care contractul nu prevede sponsorul căruia îi este atribuită o anumită responsabilitate, responsabilitatea respectivă aparține tuturor sponsorilor.
2. Prin derogare de la alineatul (1), toți sponsorii sunt responsabili cu stabilirea unui sponsor responsabil pentru fiecare dintre următoarele:
 - (a) conformitatea cu obligațiile sponsorului cu privire la procedurile de autorizare stabilite în capitolele II și III;
 - (b) furnizarea de răspunsuri la toate întrebările primite de la subiecți, investigatori sau oricare din statele membre în cauză cu privire la trialul clinic;
 - (c) punerea în aplicare a măsurilor luate în conformitate cu articolul 74.

Articolul 70
Persoana de contact a sponsorului în Uniune

Dacă sponsorul trialului clinic nu este stabilit în Uniune, sponsorul respectiv se asigură că o persoană de contact este stabilită în Uniune. Persoana de contact respectivă este destinatarul tuturor comunicărilor cu sponsorul prevăzute în prezentul regulament. Orice comunicare către persoana de contact este considerată ca fiind o comunicare către sponsor.

Articolul 71
Răspundere

Prezentul capitol nu afectează răspunderea civilă și penală a sponsorului, a investigatorului sau a persoanelor cărora le-au fost delegate sarcini de către sponsor.

Capitolul XII

Repararea prejudiciului, asigurări și mecanismul național de despăgubire

Articolul 72
Repararea prejudiciului

Pentru trialurile clinice altele decât trialurile clinice cu intervenție redusă, sponsorul asigură repararea prejudiciului în conformitate cu legile aplicabile privind răspunderea sponsorului și a investigatorului pentru orice prejudiciu suferit de subiecți. Această reparare a prejudiciului este asigurată indiferent de capacitatea financiară a sponsorului și a investigatorului.

Articolul 73
Mecanismul național de despăgubire

1. Statele membre asigură un mecanism național de despăgubire pentru repararea prejudiciilor prevăzute la articolul 72.
2. Se consideră că sponsorul este în conformitate cu articolul 72 dacă face uz de mecanismul național de despăgubire în statul membru în cauză.
3. Utilizarea mecanismului național de despăgubire este gratuită în cazul în care, din motive obiective, trialul clinic nu a fost destinat, în momentul depunerii cererii de autorizare a trialului clinic respectiv, utilizării pentru obținerea unei autorizații de introducere pe piață a unui medicament.

Pentru toate celelalte trialuri clinice, utilizarea mecanismului național de despăgubire poate face obiectul unor taxe. Statele membre stabilesc această taxă pe o bază nonprofit, luând în considerare riscul prezentat de trialul clinic, prejudiciul potențial și probabilitatea prejudiciului.

Capitolul XIII

Supravegherea de către statele membre, inspecțiile și controalele efectuate de Uniune

Articolul 74
Măsuri corective luate de statele membre

1. Dacă un stat membru în cauză are motive obiective să considere că cerințele stabilite în prezentul regulament nu mai sunt îndeplinite, acesta poate lua măsurile următoare:
 - (a) poate dispune încetarea anticipată a trialului clinic;
 - (b) poate suspenda trialul clinic;
 - (c) poate modifica orice aspect al trialului clinic.
2. Măsurile prevăzute la alineatul (1) sunt comunicate tuturor statelor membre în cauză prin portalul UE.

Articolul 75
Inspecțiile statelor membre

1. Statele membre desemnează inspectori pentru supravegherea conformității cu prezentul regulament. Ele se asigură că inspectorii respectivi dispun de calificarea și formarea corespunzătoare.
2. Inspecțiile sunt efectuate sub responsabilitatea statului membru în care are loc inspecția.

3. Dacă un stat membru în cauză intenționează să efectueze o inspecție referitoare la unul sau mai multe trialuri clinice desfășurate în mai mult de un stat membru în cauză, acesta notifică intenția sa celorlalte state membre în cauză, Comisiei și agenției prin portalul UE și le informează cu privire la concluziile sale după inspecție.
4. Agenția coordonează cooperarea cu privire la inspecțiile efectuate între statele membre, inspecțiile efectuate de statele membre în țări terțe și inspecțiile efectuate în cadrul unei cereri de autorizație de introducere pe piață în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004.
5. După inspecție, statul membru sub responsabilitatea căruia a fost efectuată inspecția întocmește un raport de inspecție. Statul membru respectiv pune raportul de inspecție la dispoziția sponsorului trialului clinic relevant și transmite raportul de inspecție prin portalul UE în baza de date a UE.

Atunci când pune raportul de inspecție la dispoziția sponsorului, statul membru la care se face referire în primul paragraf asigură protecția confidențialității.
6. Comisia precizează modalitățile pentru procedurile de inspecție prin acte de punere în aplicare. Actele respective de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare prevăzută la articolul 84 alineatul (2).

Articolul 76
Controalele Uniunii și inspecțiile Uniunii

1. Comisia poate efectua controale în vederea verificării:
 - (a) dacă statele membre supraveghează în mod corect conformitatea cu prezentul regulament;
 - (b) dacă sistemul de reglementare aplicabil trialurilor clinice desfășurate în afara Uniunii asigură conformitatea cu punctul 8 din anexa I la Directiva 2001/83/CE;
 - (c) dacă sistemul de reglementare aplicabil trialurilor clinice desfășurate în afara Uniunii asigură conformitatea cu articolul 25 alineatul (3) din prezentul regulament;
2. Comisia poate efectua inspecții în cazul în care consideră că este necesar.

Capitolul XIV Infrastructura TI

Articolul 77 Portalul UE

Comisia instituie și întreține un portal la nivelul Uniunii Europene ca punct unic de acces pentru transmiterea datelor și informațiilor referitoare la trialurile clinice în conformitate cu prezentul regulament.

Datele și informațiile transmise prin intermediul portalului UE se stochează în baza de date a UE menționată la articolul 78.

Articolul 78 Baza de date a UE

1. Comisia instituie și întreține o bază de date la nivelul Uniunii Europene (denumită în continuare „baza de date a UE”). Comisia este considerată operatorul bazei de date.

Baza de date a UE conține datele și informațiile transmise în conformitate cu prezentul regulament.

2. Baza de date a UE se înființează pentru a permite cooperarea dintre autoritățile competente ale statelor membre în măsura în care este necesar pentru aplicarea prezentului regulament și pentru a căuta trialuri clinice specifice. De asemenea, aceasta le permite sponsorilor să facă trimiteri la cereri anterioare de autorizare a unui trial clinic sau pentru o modificare substanțială.
3. Baza de date a UE este accesibilă publicului, cu excepția cazului în care, referitor la toate sau o parte din datele și informațiile conținute de aceasta, confidențialitatea este justificată pe baza unuia dintre următoarele motive:
 - protecția datelor cu caracter personal în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 45/2001;
 - protecția informațiilor comerciale confidențiale;
 - asigurarea unei supravegheri eficiente a desfășurării trialului clinic de către statele membre.
4. Baza de date a UE conține date cu caracter personal numai în măsura în care acest lucru este necesar pentru scopurile prevăzute la alineatul (2).
5. Datele cu caracter personal ale subiecților nu sunt accesibile publicului.
6. Sponsorul trebuie să actualizeze în mod permanent în baza de date a UE informațiile privind orice modificări ale trialurilor clinice care nu sunt modificări substanțiale, dar care sunt relevante pentru supravegherea trialului clinic de către statele membre.

7. Comisia și statele membre se asigură că persoanele vizate își pot exercita în mod efectiv dreptul la informare, acces, rectificare și obiecție în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 45/2001 și, respectiv, a legislației naționale de protecție a datelor care pun în aplicare Directiva 95/46/CE. Statele membre se asigură că persoanele vizate își pot exercita dreptul de a accesa datele care îi privesc, precum și dreptul de a obține corectarea și ștergerea datelor inexacte sau incomplete. Referitor la responsabilitățile lor respective, Comisia și statele membre se asigură că datele inexacte sau prelucrate în mod ilegal sunt șterse, în conformitate cu legislația aplicabilă. Corectările și ștergerile se efectuează cât mai curând posibil, dar nu mai târziu de 60 de zile de la data solicitării unui subiect.

Capitolul XV

Cooperarea dintre statele membre

Articolul 79

Puncte de contact naționale

1. Fiecare stat membru desemnează un punct de contact național pentru a facilita funcționarea procedurilor stabilite în capitolele II și III.
2. Fiecare stat membru comunică punctul de contact Comisiei. Comisia publică o listă a punctelor de contact.

Articolul 80

Sprijin din partea Comisiei

Comisia sprijină funcționarea cooperării statelor membre în cadrul procedurilor de autorizare menționate în capitolele II și III din prezentul regulament și funcționarea cooperării menționată la articolul 40 alineatul (2).

Articolul 81

Grupul consultativ și de coordonare a trialurilor clinice

1. Se instituie un Grup consultativ și de coordonare a trialurilor clinice (CTAG), compus din punctele de contact naționale menționate la articolul 79.
2. CTAG are următoarele sarcini:
 - (a) sprijinirea schimbului de informații între statele membre și Comisie referitoare la experiența dobândită cu privire la punerea în aplicare a prezentului regulament;
 - (b) asistarea Comisiei în oferirea sprijinului menționat la articolul 80.
3. CTAG este prezidat de un reprezentant al Comisiei.
4. CTAG se reunește la intervale regulate și ori de câte ori situația o impune, pe baza unei cereri din partea Comisiei sau a unui stat membru.

5. Secretariatul este asigurat de Comisie.

Capitolul XVI

Taxe

Articolul 82 *Principiu general*

Prezentul regulament se aplică fără a aduce atingere posibilității statelor membre de a percepe o taxă pentru activitățile prevăzute în prezentul regulament, cu condiția ca nivelul taxei să fie stabilit într-un mod transparent și pe baza principiilor de recuperare a costurilor.

Articolul 83 *O taxă unică pe activitate și pe stat membru*

Un stat membru nu impune, pentru o evaluare menționată la capitolele II și III, plăți multiple către diferite organisme implicate în această evaluare.

Capitolul XVII

Acte de punere în aplicare și acte delegate

Articolul 84 *Comitetul*

1. Comisia este asistată de Comitetul permanent pentru medicamente de uz uman instituit prin Directiva 2001/83/CE. Comitetul respectiv este un comitet în sensul Regulamentului (UE) nr. 182/2011.
2. În cazul în care se face trimitere la prezentul alineat, se aplică articolul 5 din Regulamentul (UE) nr. 182/2011.

Dacă avizul comitetului trebuie obținut prin procedura scrisă, procedura respectivă se încheie fără rezultat dacă, în termenul stabilit pentru emiterea avizului, președintele comitetului hotărăște astfel sau o majoritate simplă a membrilor comitetului solicită acest lucru.

Articolul 85 *Exercitarea delegării*

1. Competența de a adopta acte delegate îi este conferită Comisiei, sub rezerva condițiilor prevăzute la prezentul articol.
2. Delegarea de competențe menționată la articolele 27, 42, 60 și 67 îi este conferită Comisiei pentru o perioadă nedeterminată de la data intrării în vigoare a prezentului regulament.

3. Delegarea de competențe menționată la articolele 27, 42, 60 și 67 poate fi revocată în orice moment de către Parlamentul European sau de către Consiliu. O decizie de revocare pune capăt delegării competenței specificate în decizia respectivă. Decizia produce efecte în ziua care urmează publicării acesteia în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene* sau de la o dată ulterioară specificată în decizie. Decizia nu aduce atingere valabilității actelor delegate care sunt deja în vigoare.
4. De îndată ce adoptă un act delegat, Comisia îl notifică simultan Parlamentului European și Consiliului.
5. Un act delegat adoptat în temeiul articolelor 27, 42, 60 și 67 intră în vigoare numai dacă nu a fost exprimată nicio obiecție din partea Parlamentului European sau Consiliului în termen de 2 luni de la notificarea actului respectiv către Parlamentul European și Consiliu sau dacă, înainte de expirarea acestei perioade, Parlamentul European și Consiliul au informat Comisia cu privire la faptul că nu vor prezenta obiecții. Perioada respectivă se prelungește cu 2 luni la inițiativa Parlamentului European sau a Consiliului.

Capitolul XVIII

Dispoziții diverse

Articolul 86

Medicamente care conțin, constau în sau sunt derivate din celule

Prezentul regulament nu aduce atingere aplicării legislației naționale care interzice sau restricționează utilizarea oricărui tip specific de celule umane sau animale, sau vânzarea, furnizarea sau utilizarea medicamentelor care conțin, constau în sau sunt derivate din astfel de celule, din motive care nu sunt abordate în prezentul regulament. Statele membre comunică Comisiei dispozițiile legislației naționale în cauză.

Articolul 87

Relația cu alte legislații

Prezentul regulament nu aduce atingere Directivei 97/43/Euratom a Consiliului²⁴, Directivei 96/29/Euratom a Consiliului²⁵, Directivei 2001/18/CE a Parlamentului European și a Consiliului²⁶ și Directivei 2009/41/CE a Parlamentului European și a Consiliului²⁷.

²⁴ JO L 180, 9.7.1997, p. 22.

²⁵ JO L 159, 29.6.1996, p. 1.

²⁶ JO L 106, 17.4.2001, p. 1.

²⁷ JO L 125, 21.5.2009, p. 75.

Articolul 88
Medicamente experimentale gratuite pentru subiecți

Fără a aduce atingere competenței statelor membre în ceea ce privește definirea politicii lor de domeniul sănătății, precum și organizarea și prestarea de servicii de sănătate și de îngrijire medicală, costurile pentru medicamentele experimentale nu sunt suportate de către subiect.

Articolul 89
Protecția datelor

1. Statele membre aplică Directiva 95/46/CE la prelucrarea datelor cu caracter personal efectuată în statele membre în conformitate cu prezentul regulament.
2. Regulamentul (CE) nr. 45/2001 se aplică prelucrării datelor cu caracter personal efectuată de Comisie și de Agenția Europeană pentru Medicamente în conformitate cu prezentul regulament.

Articolul 90
Răspundere civilă și penală

Prezentul regulament nu aduce atingere normelor naționale și ale Uniunii cu privire la răspunderea civilă și penală a sponsorului sau a investigatorului.

Capitolul XIX **Dispoziții finale**

Articolul 91
Abrogare

1. Directiva 2001/20/CE se abrogă începând cu [a se preciza data specifică - doi ani de la data publicării prezentului regulament].
2. Prin derogare de la alineatul (1), în cazul în care cererea de autorizare a unui trial clinic a fost transmisă înainte de data prevăzută la articolul 92 alineatul (2) [data aplicării] în conformitate cu Directiva 2001/20/CE, trialul clinic respectiv continuă să fie reglementat de directiva menționată până la [a se preciza data specifică - cinci ani de la data publicării prezentului regulament].
3. Trimiterile la Directiva 2001/20/CE se interpretează ca trimiteri la prezentul regulament și se citesc în conformitate cu tabelul de corespondență prevăzut în anexa V.

Articolul 92
Dispoziție tranzitorie

Prin derogare de la articolul 91 alineatul (1), în cazul în care cererea de autorizare a unui trial clinic este transmisă între [a se preciza data specifică - doi ani de la data publicării

prezentului regulament] și [a se preciza data specifică - trei ani de la data publicării], trialul clinic respectiv poate fi început în conformitate cu articolele 6, 7 și 9 din Directiva 2001/20/CE. Trialul clinic respectiv continuă să fie reglementat de directiva menționată până la [a se preciza data specifică - cinci ani de la data publicării prezentului regulament].

*Articolul 93
Intrarea în vigoare*

Prezentul regulament intră în vigoare în a douăzecea zi de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Se aplică de la *[a se preciza data specifică - doi ani de la data publicării]*.

Prezentul regulament este obligatoriu în toate elementele sale și se aplică direct în toate statele membre.

Adoptat la Bruxelles,

*Pentru Parlamentul European,
Președintele*

*Pentru Consiliu,
Președintele*

ANEXA I
Dosar de cerere pentru cererea initială

1. INTRODUCERE ȘI PRINCIPII GENERALE

1. Sponsorul face referire la cererile anterioare, după caz. Dacă cererile respective au fost depuse de către un alt sponsor, se transmite un acord scris al sponsorului respectiv.
2. Cererea se semnează de către sponsor. Această semnătură confirmă faptul că sponsorul este de acord cu următoarele:
 - informațiile transmise sunt complete;
 - documentele atașate reflectă cu acuratețe informațiile disponibile;
 - trialul clinic se va desfășura conform protocolului.
3. Dosarul de cerere pentru cererea menționată la articolul 11 se limitează la secțiunile 2 – 10 din prezenta anexă.
4. Fără a aduce atingere articolului 26, dosarul de cerere pentru cererea menționată la articolul 14 se limitează la secțiunile 11 – 17 din prezenta anexă.

2. SCRISOAREA DE ÎNSOȚIRE

5. Scrisoarea de însoțire atrage atenția asupra caracteristicilor trialului.
6. Cu toate acestea, în scrisoarea de însoțire nu este necesară reproducerea informațiilor deja cuprinse în formularul de cerere UE, cu următoarele excepții:
 - caracteristici specifice ale populației trialului, precum subiecți aflați în incapacitatea de a-și da consimțământul în cunoștință de cauză sau minori;
 - dacă trialul implică prima administrare a unei substanțe active noi la om;
 - dacă agenția, autoritatea națională competentă a unui stat membru sau a unei țări terțe a oferit consiliere științifică referitoare la trial sau la medicamentul experimental; și
 - dacă trialul face parte sau este destinat a face parte dintr-un plan de investigație pediatrică (PIP), astfel cum este prevăzut în titlul II capitolul 3 din Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 al Parlamentului European și al Consiliului din 12 decembrie 2006 privind medicamentele de uz pediatric²⁸ (dacă agenția a emis deja o decizie cu privire la PIP, scrisoarea de însoțire conține linkul către decizia agenției de pe site-ul său internet);

²⁸ JO L 378, 27.11.2006, p. 1.

- dacă medicamentele experimentale sau medicamentele auxiliare sunt stupefiante sau substanțe psihotrope;
 - dacă sponsorul a obținut desemnarea „orfan” pentru medicamentul experimental sau pentru boală.
7. Scrisoarea de însoțire indică locul din dosarul de cerere unde sunt prevăzute informațiile relevante.
 8. Scrisoarea de însoțire indică locul din dosarul de cerere unde sunt incluse informațiile de referință privind siguranța pentru a evalua dacă o reacție adversă este o reacție adversă gravă neașteptată suspectată.
 9. În cazul unei redepuneri, scrisoarea de însoțire evidențiază modificările față de cererea anterioară.

3. FORMULARUL DE CERERE UE

10. Formularul de cerere UE, completat în mod corespunzător.

4. PROTOCOLUL

11. Protocolul descrie obiectivele, proiectul, metodologia, aspectele statistice și organizarea unui trial.
12. Protocolul se identifică prin titlu, numărul de cod al protocolului atribuit de sponsor, specific pentru toate versiunile acestuia (dacă este disponibil), data și numărul versiunii, de actualizat atunci când este modificat, și un titlu scurt sau o denumire atribuită.
13. În special, protocolul include:
 - o definiție clară și fără echivoc a sfârșitului trialului clinic în cauză (în majoritatea cazurilor sfârșitul coincide cu data ultimei vizite a ultimului subiect; orice excepție de la această regulă se justifică în protocol);
 - o discuție privind relevanța trialului clinic și a proiectului acestuia care să permită evaluarea în conformitate cu articolul 6;
 - o evaluare a beneficiilor și riscurilor anticipate care să permită evaluarea în conformitate cu articolul 6;
 - criteriile de includere și excludere;
 - o justificare pentru includerea subiecților aflați în incapacitatea de a-și da consimțământul în cunoștință de cauză sau a altor populații speciale, cum ar fi minorii;
 - dacă persoanele în vârstă sau femeile sunt excluse din trialul clinic, o explicație și o justificare pentru aceste criterii de excludere;

- o descriere detaliată a procedurii de recrutare și de obținere a consimțământului în cunoștință de cauză, în special atunci când subiecții se află în incapacitate de a-și da consimțământul în cunoștință de cauză ;
 - un rezumat al măsurilor de monitorizare;
 - o descriere a regimului de publicare;
 - o descriere a măsurilor de îngrijire a subiecților după încheierea participării lor la trial, în cazul în care astfel de îngrijiri suplimentare sunt necesare ca urmare a participării subiecților la trial și în cazul în care acestea diferă de îngrijirea care se acordă în mod normal pentru afecțiunea medicală în cauză;
 - după caz, o descriere a măsurilor privind urmărirea, depozitarea, distrugerea și returnarea medicamentului experimental și a medicamentului auxiliar în conformitate cu articolul 48;
 - o descriere a măsurilor de asigurare a conformității cu normele aplicabile privind protecția datelor cu caracter personal; se pun în aplicare în special măsuri tehnice și organizatorice pentru a împiedica accesul, dezvăluirea, diseminarea, modificarea neautorizate sau pierderea informațiilor și a datelor cu caracter personal prelucrate.
 - o descriere a măsurilor care vor fi puse în aplicare pentru a asigura confidențialitatea înregistrărilor și datelor cu caracter personal ale subiecților implicați în trialurile clinice;
 - o descriere a măsurilor care vor fi puse în aplicare în cazul încălcării securității datelor pentru a minimiza eventualele efecte adverse;
 - justificări corespunzătoare pentru transmiterea rezumatului rezultatelor trialurilor clinice după mai mult de un an;
 - o justificare pentru utilizarea medicamentelor auxiliare neautorizate.
14. Dacă un trial clinic este desfășurat cu o substanță activă disponibilă în Uniunea Europeană sub denumiri comerciale diferite într-un număr de medicamente autorizate, protocolul poate defini tratamentul numai în funcție de substanța activă sau codul anatomic-terapeutic-chimic (ATC) (nivelul 3-5) și nu specifică denumirea comercială a fiecărui produs.
15. Referitor la notificarea evenimentelor adverse, protocolul identifică
- evenimentele adverse sau valorile anormale ale unor analize de laborator care sunt critice pentru evaluarea siguranței și care se raportează sponsorului; și
 - evenimentele adverse grave care nu necesită raportarea de către investigator.
16. În protocol se abordează aspectele privind etichetarea și decodificarea medicamentelor experimentale, după caz.
17. Protocolul se însoțește de un rezumat al acestuia.

5. BROȘURA INVESTIGATORULUI (BI)

18. Scopul BI este de a oferi investigatorilor și altor părți interesate implicate în trial informații care să faciliteze înțelegerea justificării și conformitatea cu caracteristicile cheie ale protocolului, precum doza, intervalul/frecvența dozei, modul de administrare și procedurile de monitorizare privind siguranța.
19. Informațiile din BI trebuie să fie prezentate într-o formă concisă, simplă, obiectivă, echilibrată și nepromoțională, care să permită clinicianului sau investigatorului să înțeleagă aceste informații și să efectueze o evaluare beneficiu-risc imparțială a caracterului adecvat al trialului clinic propus. Broșura se redactează utilizând toate informațiile și dovezile disponibile care susțin justificarea trialului clinic propus și utilizarea în condiții de siguranță a medicamentului experimental în cadrul trialului, iar acestea se prezintă sub formă de rezumate.
20. Dacă medicamentul experimental este autorizat și este utilizat în conformitate cu condițiile autorizației de introducere pe piață, BI este rezumatul aprobat al caracteristicilor produsului (RCP). În cazul în care condițiile de utilizare în cadrul trialului clinic diferă de cele autorizate, RCP se completează cu un rezumat al datelor clinice și non-clinice relevante care susțin utilizarea medicamentului experimental în cadrul trialului clinic. Dacă medicamentul experimental este identificat în protocol numai prin substanța activă, sponsorul selectează un singur RCP ca fiind echivalent cu BI pentru toate medicamentele care conțin substanța activă în cauză și care sunt utilizate în toate locurile de desfășurare a trialului clinic.
21. Pentru un trial multinațional în care medicamentul care urmează să fie utilizat în fiecare stat membru este un medicament autorizat la nivel național, iar RCP variază între statele membre, sponsorul trebuie să aleagă un RCP pentru întregul trial clinic. Acest RCP este cel mai potrivit pentru a garanta siguranța pacienților.
22. Dacă BI nu este un RCP, aceasta conține o secțiune identificabilă în mod clar care precizează reacțiile adverse care urmează să fie considerate ca fiind reacții adverse așteptate, inclusiv informații privind frecvența și natura reacțiilor adverse („informații de referință privind siguranța”).

6. DOCUMENTAȚIA REFERITOARE LA CONFORMITATEA CU BUNA PRACTICĂ DE FABRICAȚIE (BPF) A MEDICAMENTULUI EXPERIMENTAL (ME)

23. În privința documentației referitoare la conformitatea cu BPF, se aplică dispozițiile următoare.
24. În următoarele cazuri, nu trebuie prezentată nicio documentație:
 - ME este autorizat, nu este modificat și este fabricat în UE; sau
 - ME nu este fabricat în UE, dar este autorizat și nu este modificat;
25. Dacă ME nu este autorizat, nu face obiectul unei autorizații de introducere pe piață din partea unei țări terțe care este parte la Conferința internațională pentru armonizarea cerințelor tehnice de înregistrare a produselor farmaceutice de uz uman (ICH) și nu este fabricat în UE, se prezintă următoarele documente:

- o copie a autorizației de import menționată la articolul 58; și
 - certificarea de către persoana calificată în UE conform căreia procesul de fabricație este în conformitate cu o BPF cel puțin echivalentă cu BPF din UE, cu excepția cazului în care există dispoziții speciale prevăzute în acordurile de recunoaștere reciprocă dintre UE și țările terțe.
26. În toate celelalte cazuri, se prezintă o copie a autorizației de fabricație/de import menționate la articolul 58.
27. Pentru ME a căror fabricație sau import nu face obiectul unei autorizații în conformitate cu articolul 58, se prezintă o documentație care demonstrează conformitatea cu cerințele prevăzute la articolul 58 alineatul (6).

7. DOSARUL MEDICAMENTULUI EXPERIMENTAL (DME)

28. DME oferă informații privind calitatea ME, fabricarea și controlul ME, precum și date din studiile non-clinice și din utilizarea clinică a acestuia.

7.1.1. Date privind ME

7.1.1.1. Introducere

29. Referitor la date, DME poate fi înlocuit cu alte documente care pot fi prezentate singure sau împreună cu un DME simplificat. Detaliile privind un astfel de „DME simplificat” sunt prevăzute în secțiunea 42.
30. Prefața DME trebuie să conțină un cuprins detaliat și un glosar de termeni.
31. Informațiile conținute în DME trebuie să fie concise. DME nu trebuie să fie nejustificat de voluminos. Este de preferat ca datele să fie prezentate sub formă de tabele, însoțite de o scurtă descriere care evidențiază punctele esențiale.

7.1.1.2. Date privind calitatea

32. Datele privind calitatea trebuie prezentate într-o structură logică.

7.1.1.3. Date farmacologice și toxicologice non-clinice

33. De asemenea, DME trebuie să conțină rezumate ale datelor toxicologice și farmacologice non-clinice referitoare la orice ME utilizat în trialul clinic. Acesta conține o listă cu trimiteri la studiile efectuate și trimiteri adecvate la literatura de specialitate. După caz, este de preferat ca datele să fie prezentate sub formă de tabele, însoțite de o scurtă descriere care evidențiază punctele esențiale. Rezumatele studiilor efectuate trebuie să permită o evaluare privind caracterul adecvat al studiului și dacă studiul a fost desfășurat în conformitate cu un protocol acceptabil.
34. Datele farmacologice și toxicologice non-clinice se prezintă într-o structură logică, cum ar fi titlurile din versiunea actuală a modului 4 al *Documentului Tehnic Comun*, sau din formatul eDTC.

35. DME prezintă o analiză critică a datelor, inclusiv o justificare pentru omisiunile de date, precum și o evaluare a siguranței produsului în contextul trialului clinic propus, mai degrabă decât un simplu rezumat factual al studiilor efectuate.
36. DME trebuie să conțină o declarație referitoare la statutul privind buna practică de laborator sau norme echivalente, astfel cum este prevăzut la articolul 25 alineatul (3).
37. Materialul de testare utilizat în studiile de toxicitate trebuie să fie reprezentativ pentru materialul de testare utilizat în cadrul trialurilor clinice în ceea ce privește profilurile calitative și cantitative ale impurităților. Prepararea materialului de testare face obiectul controalelor necesare pentru a garanta acest fapt și care, prin urmare, susțin valabilitatea studiului.

7.1.1.4. Trialuri clinice anterioare și date privind experiența la om

38. Datele privind trialurile clinice și experiența la om se prezintă într-o structură logică, cum ar fi titlurile din versiunea actuală a modulului 5 al *Documentului Tehnic Comun*, sau din formatul eDTC.
39. Secțiunea respectivă trebuie să conțină rezumatele tuturor datelor disponibile din trialurile clinice anterioare și a experienței la om cu ME.
40. Aceasta trebuie să cuprindă o declarație referitoare la conformitatea privind BPC a trialurilor clinice în cauză, precum și o trimitere la înregistrarea în registrul public prevăzută la articolul 25 alineatele (4) - (6).

7.1.1.5. Evaluarea globală a riscului și beneficiului

41. Această secțiune trebuie să cuprindă un scurt rezumat integrat care analizează în mod critic datele clinice și non-clinice privind posibilele riscuri și beneficii ale trialului propus, cu excepția cazului în care aceste informații sunt deja prevăzute în protocol. În acest din urmă caz, aceasta trebuie să conțină trimiteri la secțiunea relevantă din protocol. Textul trebuie să identifice orice studii care au fost încetate anticipat și trebuie să discute motivele. Orice evaluare a riscurilor previzibile și a beneficiilor anticipate pentru studiile asupra minorilor sau a adulților aflați în incapacitate trebuie să țină seama de dispozițiile specifice prevăzute în prezentul regulament.
42. După caz, marjele de siguranță trebuie analizate în funcție de expunerea sistemică relativă la ME, de preferință pe baza datelor privind „aria de sub curbă” (ASC), sau a datelor privind concentrația maximă (C_{max}), în funcție de datele considerate mai relevante, mai degrabă decât în funcție de doza aplicată. De asemenea, trebuie discutată relevanța clinică a oricăror constatări din studiile non-clinice și clinice, împreună cu eventualele recomandări privind monitorizarea în continuare a efectelor și a siguranței în cadrul trialului clinic.

7.1.2. DME simplificat cu trimiteri la alte documente

43. Solicitantul poate să facă trimiteri la alte documente prezentate singure sau împreună cu un DME simplificat.

7.1.2.1. Posibilitatea de a face trimitere la BI

44. Solicitantul poate fie să furnizeze un DME de sine stătător, fie să facă trimiteri la BI pentru părțile preclinice și clinice ale DME. În cel din urmă caz, rezumatele informațiilor preclinice și clinice includ date, de preferință în tabele, care oferă suficiente detalii pentru a permite evaluatorilor să ajungă la o decizie cu privire la toxicitatea potențială a ME și la siguranța utilizării acestuia în trialul propus. Dacă există unele aspecte speciale ale datelor preclinice sau clinice care necesită explicații detaliate din partea experților sau discuții care de obicei nu sunt incluse în BI, informațiile clinice și preclinice sunt prezentate ca parte din DME.

7.1.2.2. Posibilitatea de a face trimitere la RCP

45. Solicitantul poate transmite versiunea actuală a RCP drept DME dacă ME este autorizat. Cerințele precise sunt detaliate în tabelul 1.

Tabelul 1: Conținutul unui DME simplificat

Tipuri de evaluări anterioare	Date privind calitatea	Date non-clinice	Date clinice
ME este autorizat sau face obiectul unei autorizații de introducere pe piață într-un stat semnatar al ICH și este utilizat în trial: - în conformitate cu condițiile din RCP - în afara condițiilor din RCP - după modificare (de exemplu în procedeu orb)			
	RCP		
	RCP M+I	După caz RCP	După caz RCP
O altă formă farmaceutică sau concentrație a ME este autorizată sau face obiectul unei autorizații de introducere pe piață într-un stat semnatar al ICH și ME este furnizat de către titularul autorizației de introducere pe piață.	RCP+M+I	Da	Da
ME nu este autorizat și nu face obiectul unei autorizații de introducere pe piață într-un stat semnatar al ICH, însă substanța activă este conținută de un medicament autorizat și - este furnizată de același fabricant - este furnizată de alt fabricant			
	RCP+M+I RCP+S+M+I	Da Da	Da Da
ME a făcut obiectul unei cereri anterioare pentru un trial clinic, autorizat în statul membru în cauză, <u>nu a fost modificat</u> și - nu sunt disponibile date noi de la ultima actualizare a cererii de autorizare a trialului clinic - sunt disponibile date noi de la ultima actualizare a cererii de autorizare a trialului clinic - este utilizat în condiții diferite			
	Trimitere la cererea anterioară		
	Date noi După caz	Date noi După caz	Date noi După caz

(S: Date referitoare la substanța activă; M: Date referitoare la ME; I: Informații suplimentare privind localurile și echipamentele, evaluarea privind siguranța agenților străini, excipienții noi și solvenții pentru reconstituire și diluanții)

46. Dacă ME este definit în protocol în funcție de substanța activă sau Codul ATC (a se vedea secțiunea 10 de mai sus), solicitantul poate înlocui DME cu un RCP reprezentativ pentru fiecare substanță activă/substanță activă care aparține grupului

ATC respectiv. Ca alternativă, solicitantul poate prezenta un document care conține informații echivalente cu cele din RCP-ul reprezentativ pentru fiecare substanță activă care ar putea fi utilizată ca ME în cadrul trialului clinic.

7.1.3. DME pentru placebo

47. Dacă ME este un placebo, cerințele privind informațiile se limitează la datele privind calitatea. Nu este necesară o documentație suplimentară dacă placebo are aceeași compoziție ca și medicamentul experimental testat, este fabricat de același fabricant și nu este steril.

8. DOSARUL MEDICAMENTULUI AUXILIAR

48. Fără a aduce atingere articolului 62, cerințele privind documentația prevăzute în secțiunile 6 și 7 se aplică, de asemenea, medicamentelor auxiliare. Cu toate acestea, dacă medicamentul auxiliar este autorizat în statul membru în cauză, nu trebuie prezentate informații suplimentare.

9. CONSILIERE ȘTIINȚIFICĂ ȘI PLANUL DE INVESTIGAȚIE PEDIATRICĂ (PIP)

49. După caz, se prezintă o copie a rezumatului consilierii științifice cu privire la trialul clinic oferită de agenție sau de orice stat membru sau țară terță.
50. Dacă trialul clinic este parte a unui PIP aprobat, se prezintă o copie a deciziei agenției referitoare la acordul privind PIP, precum și avizul Comitetului pediatric, cu excepția cazului în care aceste documente sunt accesibile în întregime prin internet. În cel din urmă caz, este suficient ca în scrisoarea de însoțire să figureze un link către această documentație (a se vedea secțiunea 4).

10. CONȚINUTUL ETICHETĂRII ME

11. MODALITĂȚILE DE RECRUTARE (INFORMAȚII PER STAT MEMBRU ÎN CAUZĂ)

51. Cu excepția cazului în care sunt descrise în protocol, într-un document separat se descriu în detaliu procedurile de recrutare a subiecților.
52. Dacă recrutarea subiecților este efectuată prin publicitate, se prezintă copiile materialelor publicitare, inclusiv orice materiale tipărite, precum și înregistrările audio sau video. Se prezintă un rezumat al procedurilor propuse pentru gestionarea răspunsurilor la anunțuri. Aceasta include măsurile prevăzute pentru informarea sau consilierea respondenților considerați inadecvați pentru includerea în trial.

12. INFORMAREA SUBIECȚILOR ȘI PROCEDURA DE OBTINERE A CONȘTIINȚĂRII ÎN CUNOȘȚINȚĂ DE CAUZĂ (INFORMAȚII PER STAT MEMBRU ÎN CAUZĂ)

53. Toate informațiile destinate subiecților (sau, după caz, părinților sau reprezentantului legal) înainte de decizia acestora privind participarea sau refuzul participării se prezintă împreună cu formularul pentru consimțământul scris în cunoștință de cauză.

54. Descrierea procedurilor referitoare la consimțământul în cunoștință de cauză în circumstanțe specifice, care urmează să fie prezentate:
- în cazul trialurilor cu minori sau subiecți aflați în incapacitate, se descriu procedurile de obținere a consimțământului în cunoștință de cauză de la părinte (părinți) sau reprezentantul legal, precum și implicarea minorului sau a subiectului aflat în incapacitate;
 - dacă se utilizează o procedură cu consimțământ în prezența martorilor, se prezintă informații relevante privind motivul utilizării unui martor, privind selecția martorului și privind procedura de obținere a consimțământului în cunoștință de cauză;
 - în cazul trialurilor clinice prevăzute la articolul 32, se descrie procedura de obținere a consimțământului în cunoștință de cauză al reprezentantului legal și al subiectului pentru continuarea trialului clinic.
 - în cazul trialurilor clinice în situații de urgență, descrierea procedurilor urmate pentru a identifica și documenta urgența situației.
55. În aceste cazuri, se prezintă informațiile furnizate subiectului și părinților sau reprezentantului legal.

13. CARACTERUL ADECVAT AL INVESTIGATORULUI (INFORMAȚII PER STAT MEMBRU ÎN CAUZĂ)

56. Se prezintă o listă a locurilor de desfășurare a trialurilor clinice planificate, numele și funcția investigatorilor care răspund de o echipă de investigatori care desfășoară un trial clinic într-un loc de desfășurare a trialului clinic („investigator principal”) și numărul subiecților de la locurile de desfășurare.
57. Se prezintă descrierea calificărilor investigatorilor principali într-un curriculum vitae actualizat, precum și alte documente relevante. Se descriu orice formare anterioară privind principiile BPC sau experiența obținută din activitatea desfășurată în cadrul trialurilor clinice și îngrijirea pacienților.
58. Se prezintă orice condiții, cum ar fi interesele economice, care ar putea fi suspectate de influențarea imparțialității investigatorilor principali.

14. CARACTERUL ADECVAT AL LOCALURILOR (INFORMAȚII PER STAT MEMBRU ÎN CAUZĂ)

59. Se prezintă o declarație scrisă privind caracterul adecvat al locurilor de desfășurare a trialului de către șeful clinicii/instituției de la locul de desfășurare sau de către o altă persoană responsabilă, în conformitate cu sistemul din statul membru respectiv.

- 15. DOVADA ASIGURĂRII SAU DESPĂGUBIRII (INFORMAȚII PER STAT MEMBRU ÎN CAUZĂ)**
- 16. MĂSURI FINANCIARE (INFORMAȚII PER STAT MEMBRU ÎN CAUZĂ)**
60. Se prezintă informații privind tranzacțiile financiare și compensațiile plătite către subiecți și către investigator/locul de desfășurare pentru participarea la trialul clinic.
61. Se prezintă descrierea oricărui acord între sponsor și locul de desfășurare.
- 17. DOVADA PLĂȚII TAXEI (INFORMAȚII PER STAT MEMBRU ÎN CAUZĂ)**

ANEXA II
Dosar de cerere pentru o modificare substanțială

1. INTRODUCERE ȘI PRINCIPII GENERALE

1. Dacă o modificare substanțială se referă la mai mult de un trial clinic desfășurat de același sponsor cu același ME, sponsorul poate depune o singură cerere de autorizare. Scrisoarea de însoțire și notificarea conține o listă cu toate trialurile clinice afectate împreună cu numerele lor de identificare oficiale și numerele de cod ale modificării respective.
2. Cererea se semnează de către sponsor. Această semnătură confirmă faptul că sponsorul este de acord cu următoarele:
 - informațiile transmise sunt complete;
 - documentele atașate reflectă cu acuratețe informațiile disponibile;
 - trialul clinic se va desfășura conform documentației modificate.

2. SCRISOAREA DE ÎNSOȚIRE

3. Scrisoarea de însoțire conține următoarele informații
 - în titlu, numărul UE al trialului și numărul de protocol al sponsorului (dacă este disponibil) cu titlul trialului și numărul de cod al modificării sponsorului, care permite identificarea unică a modificării substanțiale, numărul de cod utilizându-se pe cât posibil în mod sistematic;
 - identificarea solicitantului;
 - identificarea modificării (numărul de cod al modificării substanțiale a sponsorului și data), modificarea putându-se referi la mai multe modificări aduse protocolului sau documentelor științifice justificative;
 - o indicație subliniată a oricăror aspecte speciale privind modificarea și o indicație cu privire la locul din dosarul de cerere inițial unde se găsesc informațiile sau textul relevant;
 - identificarea oricăror informații care nu sunt conținute în formularul de cerere de modificare care ar putea avea un impact asupra riscului pentru subiecți;
 - după caz, o listă a tuturor trialurilor clinice afectate cu numerele de identificare oficiale și numerele de cod ale modificării respective (a se vedea mai sus).

3. FORMULAR DE CERERE DE MODIFICARE

4. DESCRIEREA MODIFICĂRII

4. Modificarea se descrie după cum urmează:

- un extract din documentele modificate care arată formularea anterioară și cea nouă, precum și un extras care arată doar noua formulare;
- fără a aduce atingere punctului anterior, dacă modificările sunt atât de multe sau atât de ample încât se justifică o nouă versiune completă a documentului, o nouă versiune a întregului document (în acest caz, un tabel suplimentar enumeră modificările documentelor, modificările identice putând fi grupate).

5. Noua versiune se identifică prin data și numărul actualizat al versiunii.

5. INFORMAȚII JUSTIFICATIVE

6. Informațiile justificative suplimentare includ, după caz:

- rezumate ale datelor;
- o evaluare globală actualizată a raportului risc-beneficiu;
- posibilele consecințe pentru subiecții incluși deja în trial;
- posibilele consecințe pentru evaluarea rezultatelor.

6. ACTUALIZAREA FORMULARULUI DE CERERE UE

7. Dacă o modificare substanțială implică modificări ale informațiilor din formularul de cerere UE, se prezintă o versiune revizuită a formularului respectiv. Câmpurile afectate de modificarea substanțială se subliniază în formularul revizuit.

ANEXA III
Raportare privind siguranța

1. RAPORTAREA INVESTIGATORULUI CĂTRE SPONSOR A EVENIMENTELOR ADVERSE GRAVE

1. Un eveniment advers poate fi orice semn, simptom sau boală nefavorabile și nedorite asociate în mod temporar cu utilizarea unui medicament (inclusiv, de exemplu, valori anormale ale unei analize de laborator).
2. Investigatorul raportează evenimentele adverse grave la care se face referire la articolul 37 alineatul (2) imediat după ce a luat la cunoștință de evenimentul advers grav. Dacă este necesar, se transmite un raport de monitorizare pentru a permite sponsorului să determine dacă evenimentul advers grav necesită reevaluarea raportului risc-beneficiu al trialului clinic.
3. Investigatorul răspunde de raportarea către sponsor a tuturor evenimentelor adverse grave în legătură cu subiecții tratați de acesta în cadrul trialului clinic. Investigatorul nu trebuie să monitorizeze subiecții în mod activ pentru evenimente adverse după încheierea trialului în ceea ce privește subiecții tratați de acesta, cu excepția cazului în care se prevede altfel în protocol.
4. Evenimentele adverse grave survenite la un subiect după încheierea trialului în ceea ce privește subiecții tratați de acesta se raportează sponsorului dacă investigatorul a luat cunoștință de ele.

2. RAPORTAREA SPONSORULUI CĂTRE AGENȚIE A REACȚIILOR ADVERSE GRAVE NEAȘTEPTATE SUSPECTATE (SUSAR)

2.1. Eveniment grav, „reacție”

5. Un eveniment medical care necesită o intervenție în vederea prevenirii uneia dintre caracteristicile/consecințele menționate la articolul 2 al doilea paragraf punctul 29 este un eveniment advers grav.
6. Definiția reacției adverse cuprinde, de asemenea, erorile de medicație și utilizările care nu sunt în conformitate cu protocolul, inclusiv utilizarea inadecvată și abuzul produsului.
7. Definiția implică o posibilitate rezonabilă a unei relații cauzale între eveniment și ME. Aceasta înseamnă că există fapte (probe) sau argumente care sugerează o relație cauzală.
8. În absența informațiilor din partea investigatorului raportor cu privire la relația cauzală, sponsorul consultă investigatorul raportor și îl încurajează să își exprime o opinie cu privire la acest aspect. Evaluarea relației cauzale exprimată de către investigator nu poate fi declassată de către sponsor. Dacă sponsorul nu este de acord cu evaluarea cauzalității exprimată de investigator, împreună cu raportul se prezintă atât opinia investigatorului, cât și a sponsorului.

2.2. Caracterul „așteptat”/„neașteptat”

9. Referitor la caracterul neașteptat, rapoartele care adaugă informații semnificative cu privire la specificitate, creșterea frecvenței sau a severității unei reacții adverse grave cunoscute și documentate constituie evenimente neașteptate.
10. Caracterul așteptat al unei reacții adverse se determină de către sponsor în informațiile de referință privind siguranța (denumite în continuare „IRS”). Acest lucru se efectuează din perspectiva evenimentelor observate anterior, nu pe baza a ceea ce se poate anticipa din proprietățile farmacologice ale medicamentului.
11. IRS sunt conținute în rezumatul caracteristicilor produsului („RCP”) sau în broșura investigatorului (BI). Scrisoarea de însoțire prezentată împreună cu dosarul de cerere face trimiteri la IRS. Dacă ME este autorizat în mai multe state membre în cauză cu RCP diferite, sponsorul selectează RCP cel mai adecvat drept IRS, având în vedere siguranța subiecților.
12. IRS poate fi modificat în cursul desfășurării trialului clinic. În scopul raportării reacțiilor adverse grave neașteptate suspectate (SUSAR), se aplică versiunea IRS din momentul apariției SUSAR. Astfel, o modificare a IRS are impact asupra numărului de reacții adverse care urmează a fi raportate ca SUSAR. Referitor la IRS aplicabil în scopul raportului anual privind siguranța, a se vedea secțiunea 3.
13. Dacă informațiile privind caracterul așteptat au fost puse la dispoziția investigatorului raportor, acest lucru va fi luat în considerare de către sponsor.

2.3. Detalii cu privire la raportarea SUSAR

14. Sponsorul unui trial clinic desfășurat în cel puțin un stat membru raportează următoarele SUSAR:
 - toate SUSAR care apar în trialul clinic respectiv, indiferent dacă SUSAR s-a produs într-un loc de desfășurare dintr-un stat membru sau o țară terță în cauză; și
 - toate SUSAR legate de aceeași substanță activă (indiferent de forma farmaceutică, concentrația sau indicația studiată) dintr-un trial clinic desfășurat exclusiv într-o țară terță, dacă trialul clinic respectiv este
 - sponsorizat de același sponsor; sau
 - sponsorizat de către un alt sponsor care, fie este parte a aceleiași societăți-mamă, fie dezvoltă în comun un medicament, pe baza unui acord formal, cu acel alt sponsor. Punerea la dispoziție a ME sau a informațiilor referitoare la aspecte privind siguranța către un viitor potențial titular de autorizație de introducere pe piață nu este considerată o dezvoltare în comun.
15. Se raportează, de asemenea, SUSAR identificate după încheierea trialului.

2.4. Termenele de raportare a SUSAR mortale sau care pun în pericol viața

16. În cazul SUSAR mortale sau care pun în pericol viața, sponsorul raportează cel puțin informațiile minime cât mai curând posibil și, în orice caz, nu mai târziu de șapte zile după ce a luat la cunoștință de cazul respectiv.
17. Dacă raportul inițial este incomplet, de exemplu, atunci când sponsorul nu a furnizat toate informațiile/evaluarea în termen de șapte zile, sponsorul înaintează un raport complet pe baza informațiilor inițiale în termen de încă opt de zile.
18. Timpul pentru raportarea inițială (ziua 0 = Di 0) începe să curgă de îndată ce informațiile care conțin un minim de criterii de raportare au fost primite de către sponsor.
19. Dacă sponsorul primește informații noi semnificative referitoare la un caz deja raportat, timpul începe să curgă din nou din ziua 0, adică data primirii informațiilor noi. Aceste informații se raportează sub forma unui raport de monitorizare în termen de 15 zile.

2.5. Termenele de raportare ale SUSAR care nu sunt mortale sau care nu pun în pericol viața

20. SUSAR care nu sunt mortale și care nu pun în pericol viața se raportează în termen de 15 zile.
21. Dacă o SUSAR se dovedește că este mortală sau că pune în pericol viața, deși inițial a fost considerată SUSAR, aceasta se raportează în cel mai scurt timp posibil, dar în termen de 15 zile. Un raport de monitorizare cu privire la SUSAR mortale sau care pun în pericol viața se întocmește în cel mai scurt timp posibil, dar în termen de cel mult șapte zile de la prima luare la cunoștință a faptului că reacția a devenit mortală sau că pune în pericol viața. Referitor la raportul de monitorizare, a se vedea secțiunea 2.4.
22. Dacă o SUSAR se dovedește că este mortală sau că pune în pericol viața, deși inițial s-a considerat că nu este mortală și că nu pune în pericol viața, iar raportul inițial nu a fost încă prezentat, se întocmește un raport combinat.

2.6. Decodificarea alocării tratamentului

23. Numai SUSAR pentru care alocarea tratamentului subiectului a fost decodificată se raportează de către sponsor.
24. Investigatorul decodifică alocarea tratamentului în cursul unui trial clinic numai dacă acest lucru este relevant pentru siguranța subiectului.
25. Referitor la sponsor, dacă un eveniment poate fi o SUSAR, sponsorul decodifică alocarea tratamentului numai pentru subiectul respectiv. Procedul orb este menținut cu privire la persoanele responsabile cu desfășurarea în curs a trialului (precum persoanele responsabile cu gestionarea și monitorizarea, investigatori) și cele responsabile cu analiza datelor și interpretarea rezultatelor la încheierea trialului, cum ar fi personalul implicat în biostatistică. Informațiile decodificate sunt accesibile numai persoanelor care trebuie să fie implicate în raportarea privind siguranța către

agenție, comitetelor independente de monitorizare a siguranței („DSMB”) sau persoanelor care efectuează evaluări ale siguranței în cursul trialului.

26. Cu toate acestea, în cazul trialurilor pentru afecțiuni cu morbiditate sau mortalitate ridicată, unde criteriile finale de evaluare a eficacității ar putea fi, de asemenea, SUSAR, sau dacă mortalitatea sau alt rezultat „grav” (care ar putea fi eventual raportat ca SUSAR) este criteriul final de evaluare a eficacității într-un trial clinic, integritatea trialului clinic poate fi compromisă dacă decodificările se efectuează în mod sistematic. În astfel de circumstanțe și în circumstanțe similare, sponsorul trebuie să sublinieze în protocol evenimentele grave care vor fi tratate ca fiind legate de afecțiune și care nu fac obiectul decodificării sistematice și raportării de urgență.
27. În toate cazurile, dacă în urma decodificării evenimentul se dovedește a fi SUSAR (de exemplu în ceea ce privește caracterul așteptat), se aplică normele de raportare pentru SUSAR.

3. RAPORTAREA ANUALĂ PRIVIND SIGURANȚA DE CĂTRE SPONSOR

28. Raportul conține, într-un appendice, IRS în vigoare la începutul perioadei de raportare.
29. IRS în vigoare la începutul perioadei de raportare se utilizează ca IRS în cursul perioadei de raportare.
30. Dacă au loc modificări semnificative ale IRS în cursul perioadei de raportare, acestea sunt enumerate în raportul anual privind siguranța. În plus, în acest caz se prezintă IRS revizuit ca appendice la raport, în plus față de IRS în vigoare la începutul perioadei de raportare. Chiar dacă IRS a suferit modificări, IRS în vigoare la începutul perioadei de raportare se utilizează ca IRS în cursul perioadei de raportare.

ANEXA IV

Etichetarea medicamentelor experimentale (ME) și a medicamentelor auxiliare (MA)

1. MEDICAMENTE EXPERIMENTALE NEAUTORIZATE

1.1. Reguli generale

1. Pe ambalajul direct și exterior figurează următoarele informații:

- (a) numele, adresa și numărul de telefon ale persoanei de contact principale pentru informații referitoare la produs, trialul clinic și decodificarea de urgență; aceasta poate fi sponsorul, o organizație de cercetare sub contract sau un investigator (denumită în continuare „persoana de contact principală”, în sensul prezentei anexe);
- (b) forma farmaceutică, calea de administrare, cantitatea de unități de dozare și, în cazul trialurilor deschise, numele/identificatorul și concentrația/puterea imunogenă;
- (c) lotul sau numărul de cod pentru identificarea conținutului și operațiunii de ambalare;
- (d) un cod de referință al trialului care să permită identificarea trialului, locului, investigatorului și sponsorului, dacă nu este prevăzut în altă parte;
- (e) numărul de identificare a subiectului/numărul tratamentului și, după caz, numărul vizitei;
- (f) numele investigatorului [dacă nu este inclus la litera (a) sau (d)];
- (g) instrucțiunile de utilizare (se poate face trimitere la un prospect sau alt document explicativ destinat subiectului sau persoanei care administrează produsul);
- (h) „Numai pentru uz în trialuri clinice” sau o formulare similară;
- (i) condițiile de depozitare;
- (j) perioada de utilizare (a se utiliza înainte de, data expirării sau data retestării, după caz), în format lună/an și într-un mod care să împiedice orice ambiguitate;
- (k) „A nu se lăsa la îndemâna copiilor”, cu excepția cazului în care produsul este destinat utilizării în trialuri în care produsul nu este luat acasă de subiecți.

2. Pentru a clarifica anumite informații menționate mai sus pot fi incluse simboluri sau pictograme. Pot fi afișate informații suplimentare, avertizări sau instrucțiuni de manipulare.

3. Adresa și numărul de telefon al persoanei de contact principale nu mai trebuie să apară pe etichetă în cazul în care subiecții au primit un prospect sau un card care

oferă aceste detalii și aceștia au fost instruiți să le păstreze în posesia lor în orice moment.

1.2. Etichetarea limitată a ambalajului direct

1.2.1. Ambalajul direct și exterior sunt furnizate împreună

4. Dacă produsul este furnizat subiectului sau persoanei care administrează medicamentul într-un ambalaj direct și un ambalaj exterior destinate să rămână împreună, iar ambalajul exterior prezintă informațiile enumerate în secțiunea 1.1., următoarele informații figurează pe ambalajul direct (sau pe orice dispozitiv de dozare sigilat care conține ambalajul direct):

- (a) numele persoanei de contact principale;
- (b) forma farmaceutică, calea de administrare (poate fi omisă pentru formele farmaceutice solide orale), cantitatea de unități de dozare și, în cazul trialurilor deschise, numele/identificatorul și concentrația/puterea imunogenă;
- (c) lotul și/sau numărul de cod pentru identificarea conținutului și operațiunii de ambalare;
- (d) un cod de referință al trialului care să permită identificarea trialului, locului, investigatorului și sponsorului, dacă nu este prevăzut în altă parte;
- (e) numărul de identificare a subiectului/numărul tratamentului și, după caz, numărul vizitei.

1.2.2. Ambalajele directe mici

5. Dacă ambalajul direct este sub formă de blistere sau unități mici, precum fiole pe care informațiile cerute la punctul 1.1. nu pot fi afișate, se furnizează un ambalaj exterior care poartă o etichetă cu aceste informații. Ambalajul direct conține următoarele:

- (a) numele persoanei de contact principale;
- (b) calea de administrare (poate fi omisă pentru formele farmaceutice solide orale) și, în cazul trialurilor deschise, numele/identificatorul și concentrația/puterea imunogenă;
- (c) lotul sau numărul de cod pentru identificarea conținutului și operațiunii de ambalare;
- (d) un cod de referință al trialului care să permită identificarea trialului, locului, investigatorului și sponsorului, dacă nu este prevăzut în altă parte;
- (e) numărul de identificare a subiectului/numărul tratamentului și, după caz, numărul vizitei.

2. MEDICAMENTE AUXILIARE NEAUTORIZATE

6. Pe ambalajul direct și exterior figurează următoarele informații:

- (a) numele persoanei de contact principale;
- (b) denumirea medicamentului, urmată de concentrație și forma farmaceutică;
- (c) declarația privind substanțele active exprimate calitativ și cantitativ per unitate de dozare;
- (d) codul de referință al trialului care permite identificarea locului de desfășurare a trialului, a investigatorului și a subiectului.

3. ETICHETAREA SUPLIMENTARĂ A MEDICAMENTELOR EXPERIMENTALE AUTORIZATE

7. Pe ambalajul direct și exterior figurează următoarele informații:

- (a) numele persoanei de contact principale;
- (b) codul de referință al trialului care permite identificarea locului de desfășurare a trialului, a investigatorului și a subiectului.

4. ÎNLOCUIREA INFORMAȚILOR

8. Oricare dintre informațiile enumerate în secțiunile 1, 2 și 3 pot fi omise și înlocuite prin alte mijloace (de exemplu, utilizarea unui sistem electronic de randomizare centralizat, utilizarea unui sistem informatic centralizat) cu condiția ca siguranța subiecților și fiabilitatea și robustețea datelor să nu fie compromise. Acest lucru se justifică în protocol.

ANEXA V
Tabel de corespondență

Directiva 2001/20/CE	Prezentul regulament
Articolul 1 alineatul (1)	Articolul 1, articolul 2 primul paragraf și al doilea paragraf alineatele (1), (2) și (4)
Articolul 1 alineatul (2)	Articolul 2 al doilea paragraf alineatul (26)
Articolul 1 alineatul (3) primul paragraf	-
Articolul 1 alineatul (3) al doilea paragraf	Articolul 44 al treilea paragraf
Articolul 1 alineatul (4)	Articolul 44 al doilea paragraf
Articolul 2	Articolul 2
Articolul 3 alineatul (1)	-
Articolul 3 alineatul (2)	Articolul 4, articolul 28, articolul 29 alineatul (1), articolul 72
Articolul 3 alineatul (3)	-
Articolul 3 alineatul (4)	Articolul 29 alineatul (3)
Articolul 4	Articolul 28, articolul 31, articolul 10 alineatul (1)
Articolul 5	Articolul 28, articolul 30, articolul 10 alineatul (2)
Articolul 6	Articolele 4 - 14
Articolul 7	Articolele 4 - 14
Articolul 8	-
Articolul 9	Articolele 4 - 14
Articolul 10 litera (a)	Articolele 15 - 24
Articolul 10 litera (b)	Articolul 51
Articolul 10 litera (c)	Articolele 34, 35
Articolul 11	Articolul 78
Articolul 12	Articolul 74
Articolul 13 alineatul (1)	Articolul 58 alineatele (1) - (4)

Articolul 13 alineatul (2)	Articolul 58 alineatul (2)
Articolul 13 alineatul (3) primul paragraf	Articolul 59 alineatul (1), articolul 60 alineatele (1) și (3)
Articolul 13 alineatul (3) al doilea paragraf	Articolul 60 alineatul (1)
Articolul 13 alineatul (3) al treilea paragraf	-
Articolul 13 alineatul (4)	Articolul 59 alineatul (2)
Articolul 13 alineatul (5)	-
Articolul 14	Articolele 63 - 67
Articolul 15	Articolul 75
Articolul 16	Articolul 37
Articolul 17 alineatul (1) literele (a) - (c)	Articolul 38
Articolul 17 alineatul (1) litera (d)	-
Articolul 17 alineatul (2)	Articolul 39
Articolul 17 alineatul (3) litera (a)	-
Articolul 17 alineatul (3) litera (b)	Articolul 40 alineatul (1)
Articolul 18	-
Articolul 19 primul paragraf prima teză	Articolul 71
Articolul 19 primul paragraf a doua teză	Articolul 70
Articolul 19 al doilea paragraf	Articolul 88
Articolul 19 al treilea paragraf	-
Articolul 20	-
Articolul 21	Articolul 84
Articolul 22	-
Articolul 23	-
Articolul 24	-

FIȘĂ FINANCIARĂ LEGISLATIVĂ

1. CADRUL PROPUNERII/INIȚIATIVEI

- 1.1. Titlul propunerii/inițiativei
- 1.2. Domeniul (domeniile) de politică în cauză în structura ABM/ABB
- 1.3. Tipul propunerii/inițiativei
- 1.4. Obiective
- 1.5. Motivul (motivele) propunerii/inițiativei
- 1.6. Durata acțiunii și impactul financiar al acesteia
- 1.7. Modul (modurile) de gestionare preconizat(e)

2. MĂSURI DE GESTIONARE

- 2.1. Dispoziții în materie de monitorizare și raportare
- 2.2. Sistemul de gestiune și control
- 2.3. Măsuri de prevenire a fraudelor și a neregulilor

3. IMPACTUL FINANCIAR ESTIMAT AL PROPUNERII/INIȚIATIVEI

- 3.1. Rubrica (rubricile) din cadrul financiar multianual și linia (liniile) bugetară (bugetare) de cheltuieli afectată (afectate)
- 3.2. Impactul estimat asupra cheltuielilor
 - 3.2.1. *Sinteza impactului estimat asupra cheltuielilor*
 - 3.2.2. *Impactul estimat asupra creditelor operaționale*
 - 3.2.3. *Impactul estimat asupra creditelor cu caracter administrativ*
 - 3.2.4. *Compatibilitatea cu cadrul financiar multianual actual*
 - 3.2.5. *Participarea terților la finanțare*
- 3.3. Impactul estimat asupra veniturilor

FIȘĂ FINANCIARĂ LEGISLATIVĂ

1. CADRUL PROPUNERII/INIȚIATIVEI

1.1. Titlul propunerii/inițiativei

Propunere de regulament al Parlamentului European și al Consiliului privind trialurile clinice cu medicamente de uz uman și de abrogare a Directivei 2001/20/CE

1.2. Domeniul (domeniile) de politică în cauză în structura ABM/ABB²⁹

Sănătate publică.

Costurile vor fi finanțate din pachetul financiar al programului Sănătate pentru creștere economică 2014-2020.

1.3. Tipul propunerii/inițiativei

Propunere/inițiativă care se referă la o **acțiune nouă**

Propunere/inițiativă care se referă la o **acțiune nouă ca urmare a unui proiect-pilot/a unei acțiuni pregătitoare**³⁰

Propunere/inițiativă care se referă la **prelungirea unei acțiuni existente**

Propunere/inițiativă care se referă la o **acțiune reorientată către o acțiune nouă**

1.4. Obiective

1.4.1. Obiectiv(e) strategic(e) multianual(e) al(e) Comisiei vizat(e) de propunere/inițiativă

Propunerea urmărește promovarea sănătății publice și a cercetării în întreaga UE prin punerea la dispoziție a unor norme armonizate privind autorizarea și desfășurarea trialurilor clinice.

1.4.2. Obiectiv(e) specific(e) și activitatea (activitățile) ABM/ABB în cauză

Obiectivul specific nr 1: Un „portal UE” și o „bază de date a UE” electronice pentru depunerea cererilor de autorizare ale trialurilor clinice, precum și pentru monitorizare.

Obiectivul specific nr 2: Actualizarea „Modulului privind trialurile clinice” al bazei de date Eudravigilance existente pentru a se asigura prelucrarea rapoartelor privind siguranța în cursul trialurilor clinice.

²⁹ ABM (Activity Based Management): gestionarea pe activități – ABB (Activity Based Budgeting): stabilirea bugetului pe activități.

³⁰ Astfel cum sunt menționate la articolul 49 alineatul (6) litera (a) sau (b) din Regulamentul financiar.

Obiectivul specific nr 3: Un sistem de cooperare între statele membre pentru evaluarea unei cereri de autorizare a unui trial clinic.

Obiectivul specific nr 4: Un mecanism de „inspecție a sistemelor” pentru sistemele de reglementare a trialurilor clinice din țările terțe.

Activitatea (activitățile) ABM/ABB în cauză

Sănătate publică

1.4.3. Rezultatul (rezultatele) și impactul preconizate

A se preciza efectele pe care propunerea/inițiativa ar trebui să le aibă asupra beneficiarilor vizați/grupurilor vizate.

Efecte asupra sponsorilor trialurilor clinice (atât „sponsori din industrie”, cât și „sponsori necomerciali”): Reducerea sarcinii administrative privind depunerea cererilor pentru trialuri clinice și pentru modificări substanțiale.

Efecte asupra pacienților și a sistemelor de sănătate: Acces mai rapid la medicamente și tratamente noi și inovatoare.

1.4.4. Indicatori de rezultat și de impact

A se preciza indicatorii care permit monitorizarea punerii în aplicare a propunerii/inițiativei.

- Numărul de trialuri clinice pentru care se depun cereri în UE, precum și numărul de subiecți;
- Numărul de trialuri clinice multinaționale pentru care se depun cereri în UE, precum și numărul de subiecți;
- Număr de zile între finalizarea protocolului și „primul pacient”;
- Nivelul costurilor administrative care reprezintă sarcini administrative și a costurilor operaționale ale trialurilor clinice desfășurate în UE; și
- Numărul trialurilor clinice efectuate în afara UE pentru a genera datele menționate în cererea de autorizare a unui trial clinic sau a unui medicament.

1.5. Motivul (motivele) propunerii/inițiativei

1.5.1. Cerințe de îndeplinit pe termen scurt sau lung

Directiva privind trialurile clinice este criticată de toate părțile interesate (de la pacienți până la cercetători și industrie) pentru că a cauzat o scădere semnificativă a atractivității cercetării axate pe pacient și a studiilor aferente în UE. Într-adevăr, numărul trialurilor clinice pentru care s-au depus cereri în UE a scăzut de la 5 028 (2007) la 3 800 în 2011. Această tendință reduce drastic competitivitatea Europei în domeniul cercetării clinice și, prin urmare, are un impact negativ asupra dezvoltării de tratamente și medicamente noi și inovatoare.

Este necesară abordarea acestei tendințe și acestor critici.

1.5.2. Valoarea adăugată a implicării UE

Normele armonizate oferă posibilitatea de a face trimiteri la constatările și rezultatele trialurilor clinice din cererile de autorizare de introducere pe piața Uniunii a unui medicament, inclusiv la modificările și extinderile ulterioare a unei autorizații de introducere pe piață.

Acest lucru prezintă o importanță critică în cazul trialurilor clinice deoarece practic fiecare trial clinic de dimensiuni mai mari este realizat în mai mult de un stat membru.

Un factor suplimentar este faptul că medicamentele destinate trialurilor de cercetare și dezvoltare sunt excluse din codul comunitar cu privire la medicamentele de uz uman. Astfel de medicamente pot fi produse în alt stat membru decât cel în care se desfășoară trialul clinic. Prin urmare, aceste produse nu beneficiază de dreptul secundar al Uniunii care asigură libera circulație a acestora, menținând în același timp un nivel ridicat de protecție a sănătății umane.

1.5.3. *Învățămintele desprinse din experiențele anterioare similare*

În domeniul de reglementare a medicamentelor, din 1975 există mecanisme care facilitează autorizarea unui medicament în cadrul pieței interne. Această experiență s-a dovedit a fi un mare succes. Unele elemente din prezenta inițiativă se bazează pe experiența dobândită în domeniul autorizării medicamentelor.

Pe de altă parte, directiva privind trialurile clinice din 2001, care nu a prevăzut niciun mecanism de cooperare între statele membre, a reprezentat în anumite părți un exemplu negativ care nu trebuie urmat.

1.5.4. *Coerența și posibila sinergie cu alte instrumente relevante*

Este de așteptat o sinergie cu revizuirea legislației privind „dispozitivele medicale”: legislația menționată prevede pentru „investigații clinice” (cercetare clinică cu dispozitive medicale) un „portal UE” similar cu cel prevăzut pentru trialurile clinice.

1.6. Durata acțiunii și impactul financiar al acesteia

Propunere/inițiativă pe **durată determinată**

– Propunere/inițiativă în vigoare din [ZZ/LL]AAAA până la [ZZ/LL]AAAA

– Impact financiar din AAAA până în AAAA

Propunere/inițiativă pe **durată nedeterminată**

– Punere în aplicare cu o perioadă de început din 2014 până în 2016 (perioada de început este timpul dintre data intrării în vigoare a regulamentului, și anume 20 de zile de la publicare, și data aplicării regulamentului: în acest timp, toate măsurile de punere în aplicare trebuie luate de Comisie pentru a asigura faptul că regulamentul poate funcționa în ziua aplicării regulamentului),

– urmată de o perioadă de funcționare în regim de croazieră.

1.7. Modul (modurile) de gestionare preconizat(e)³¹

Gestiune centralizată directă de către Comisie

Gestiune centralizată indirectă, cu delegarea sarcinilor de execuție:

– agențiilor executive

– organismelor instituite de Comunități³²

– organismelor publice naționale/organismelor cu misiune de serviciu public

– persoanelor cărora li se încredințează executarea unor acțiuni specifice în temeiul titlului V din Tratatul privind Uniunea Europeană, identificate în actul de bază relevant în sensul articolului 49 din Regulamentul financiar

Gestiune partajată cu state membre

Gestiune descentralizată împreună cu țări terțe

Gestiune în comun cu organizații internaționale (*a se preciza*)

Dacă se indică mai multe moduri de gestionare, se furnizează detalii suplimentare în secțiunea „Observații“.

Observații

³¹ Explicațiile privind modurile de gestionare, precum și trimerile la Regulamentul financiar sunt disponibile pe site-ul BudgWeb: http://www.cc.cec/budg/man/budgmanag/budgmanag_en.html

³² Astfel cum sunt menționate la articolul 185 din Regulamentul financiar.

2. MĂSURI DE GESTIONARE

2.1. Dispoziții în materie de monitorizare și raportare

A se preciza frecvența și condițiile aferente acestor dispoziții.

Comisia a instituit mecanisme de lucru cu statele membre pentru a monitoriza punerea în aplicare a acquis-ului UE în domeniul produselor farmaceutice și a reglementării trialurilor clinice. În special, „Comitetul farmaceutic” va oferi forumul pentru monitorizarea și evaluarea punerii în aplicare a noului regulament.

2.2. Sistemul de gestiune și control

2.2.1. Riscul (riscurile) identificat(e)

Portalul UE devine prea complex și nu respectă cerințele utilizatorilor (statele membre și sponsorii). Astfel, portalul UE nu ar avea efectul de simplificare pe care intenționează să îl realizeze.

2.2.2. Metoda (metodele) de control preconizată (preconizate)

Contacte apropiate și periodice cu dezvoltatorii portalului UE.

Reuniuni repetate cu părțile interesate și statele membre care să asigure faptul că portalul UE răspunde nevoilor utilizatorilor.

2.3. Măsuri de prevenire a fraudelor și a neregulilor

A se preciza măsurile de prevenire și de protecție existente sau preconizate.

Pe lângă aplicarea tuturor mecanismelor de control reglementar, DG SANCO va elabora o strategie antifraudă, în conformitate cu noua strategie antifraudă a Comisiei (CAFS) adoptată la 24 iunie 2011 pentru a se asigura că, printre altele, controalele sale interne privind lupta antifraudă sunt pe deplin aliniată cu CASF și că abordarea de gestionare a riscului de fraudă este axată pe identificarea zonelor cu risc de fraudă și a răspunsurilor adecvate. Atunci când este necesar, se vor crea grupuri în rețea și instrumente informatice adecvate dedicate analizării cazurilor de fraudă legate de finanțarea activităților de punere în aplicare a Regulamentului privind trialurile clinice. În special, vor fi puse în aplicare o serie de măsuri, cum ar fi:

- deciziile, acordurile și contractele care rezultă din finanțarea activităților de punere în aplicare a Regulamentului privind trialurile clinice vor împuternici în mod expres Comisia, inclusiv OLAF, și Curtea de Conturi să efectueze audituri, controale și inspecții la fața locului;

- pe parcursul etapei de evaluare unei cereri de propuneri/licitație, candidații și ofertanții sunt verificați în funcție de criteriile de excludere publicate pe baza declarațiilor și a sistemului de avertizare timpurie (EWS);

- normele de eligibilitate a costurilor vor fi simplificate în conformitate cu dispozițiile

Regulamentului financiar;

- întreg personalul implicat în gestionarea contractului, precum și auditorii și inspectorii care verifică declarațiile beneficiarilor la fața locului vor beneficia de formări periodice cu privire la aspecte legate de fraudă și nereguli.

3. IMPACTUL FINANCIAR ESTIMAT AL PROPUNERII/INIȚIATIVEI

3.1. Rubrica (rubricile) din cadrul financiar multianual și linia (liniile) bugetară (bugetare) de cheltuieli afectată (afectate)

- Liniile bugetare de cheltuieli existente

În ordinea rubricilor din cadrul financiar multianual și a liniilor bugetare.

Rubrica din cadrul financiar multianual	Linia bugetară	Tipul cheltuielilor	Contribuție			
	Numărul [Descriere: Programul de sănătate publică]	Dif./ Nedif. (³³)	Țări AELS ³⁴	Țări candidate ³⁵	Țări terțe	În sensul articolului 18 alineatul (1) litera (aa) din Regulamentul financiar
3B	17.03.XX	Dif./ Nedif.	DA/NU	DA/NU	DA/NU	DA/NU

- Noile linii bugetare a căror creare se solicită

În ordinea rubricilor din cadrul financiar multianual și a liniilor bugetare.

Rubrica din cadrul financiar multianual	Linia bugetară	Tipul cheltuielilor	Contribuție			
	Numărul [Rubrica.....]	Dif./ Nedif.	Țări AELS	Țări candidate	Țări terțe	În sensul articolului 18 alineatul (1) litera (aa) din Regulamentul financiar
[...]	[XX.YY.YY.YY] [...]	[...]	DA/NU	DA/NU	DA/NU	DA/NU

³³ Dif. = credite diferențiate / Nedif. = credite nediferențiate.

³⁴ AELS: Asociația Europeană a Liberului Schimb.

³⁵ Țările candidate și, după caz, țările potențial candidate din Balcanii de Vest.

3.2. Impactul estimat asupra cheltuielilor

3.2.1. Sinteza impactului estimat asupra cheltuielilor

EUR

Rubrica din cadrul financiar multianual:	Numărul 3B	Programul de sănătate publică
---	---------------	-------------------------------

DG: SANCO			Anul 2014 ³⁶	Anul 2015	Anul 2016	Anul 2017	Anul 2018	Anul 2019	Anul 2020 și anii următori	TOTAL
• Credite operaționale										
Numărul liniei bugetare: 17.03.XX	Angajamente	(1)	895 000	1 082 000	238 000	193 000	180 000	184 000	187 000	2 959 000
	Plăți	(2)	447 000	998 000	671 000	232 000	175 000	184 000	187 000 + 65 000	2 959 000
Numărul liniei bugetare	Angajamente	(1a)								
	Plăți	(2a)								
Credite cu caracter administrativ finanțate din bugetul anumitor programe ³⁷										
Numărul liniei bugetare: 17.01.04.02		(3)	57 000	58 000	119 000	121 000	124 000	126 000	129 000	734 000
TOTAL credite	Angajamente	=1+1a +3	952 000	1 140 000	357 000	314 000	304 000	310 000	316 000	3 693 000

³⁶ Toate prețurile sunt prețuri curente.

³⁷ Asistență tehnică și/sau administrativă și cheltuieli de sprijin pentru punerea în aplicare a programelor și/sau a acțiunilor UE (fostele linii „BA”), cercetare indirectă și cercetare directă.

pentru DG SANCO	Plăți	=2+2a +3	504 000	1 056 000	790 000	353 000	299 000	310 000	316 000 + 65 000	3 693 000
------------------------	-------	-------------	---------	--------------	---------	---------	---------	---------	---------------------	------------------

• TOTAL credite operaționale	Angajamente	(4)	895 000	1 082 000	238 000	193 000	180 000	184 000	187 000	2 959 000
	Plăți	(5)	447 000	998 000	671 000	232 000	175 000	184 000	187 000 + 65 000	2 959 000
• TOTAL credite cu caracter administrativ finanțate din bugetul anumitor programe		(6)	57 000	58 000	119 000	121 000	124 000	126 000	129 000	734 000
TOTAL credite la RUBRICA SANCO din cadrul financiar multianual	Angajamente		952 000	1 140 000	357 000	314 000	304 000	310 000	316 000	3 693 000
	Plăți		504 000	1 056 000	790 000	353 000	299 000	310 000	316 000 + 65 000	3 693 000

În cazul în care propunerea/inițiativa afectează mai multe rubrici:

• TOTAL credite operaționale	Angajamente	(4)								
	Plăți	(5)								
• TOTAL credite cu caracter administrativ finanțate din bugetul anumitor programe		(6)								
TOTAL credite în cadrul RUBRICILOR 1 - 4 din cadrul financiar multianual (suma de referință)	Angajamente	=4+ 6								
	Plăți	=5+ 6								

Rubrica din cadrul financiar multianual:	5	„Cheltuieli administrative”
---	----------	-----------------------------

EUR

		Anul 2014	Anul 2015	Anul 2016	Anul 2017	Anul 2018	Anul 2019	Anul 2020 și anii următo ri	TOTAL
DG: SANCO									
• Resurse umane ³⁸		222 000	222 000	857 000	857 000	857 000	857 000	857 000	4 730 000 ³⁹
• Alte cheltuieli administrative				87 000	88 000	90 000	92 000	94 000	451 000
TOTAL DG SANCO ⁴⁰				87 000	88 000	90 000	92 000	94 000	451 000
Credite				87 000	88 000	90 000	92 000	94 000	451 000
TOTAL credite în cadrul RUBRICII 5 din cadrul financiar multianual⁴¹				87 000	88 000	90 000	92 000	94 000	451 000
(Total angajamente = Total plăți)				87 000	88 000	90 000	92 000	94 000	451 000

EUR

³⁸ În conformitate cu raportul de evaluare a impactului, resursele umane suplimentare necesare (1,75 ENI + 5 ENI cu data cererii) vor fi redescășurate din cadrul DG SANCO.

³⁹ În conformitate cu raportul de evaluare a impactului, resursele umane suplimentare necesare (1,75 ENI + 5 ENI) vor fi redescășurate din cadrul DG SANCO. În consecință, costurile cu resursele umane nu sunt adăugate la „total” pentru Rubrica 5.

⁴⁰ În conformitate cu raportul de evaluare a impactului, resursele umane suplimentare necesare (1,75 ENI + 5 ENI) vor fi redescășurate din cadrul DG SANCO. În consecință, costurile cu resursele umane nu sunt adăugate la „total DG SANCO”.

⁴¹ În conformitate cu raportul de evaluare a impactului, resursele umane suplimentare necesare (1,75 ENI + 5 ENI) vor fi redescășurate din cadrul DG SANCO. În consecință, costurile cu resursele umane nu sunt adăugate la „totalul” pentru Rubrica 5.

		Anul 2014	Anul 2015	Anul 2016	Anul 2017	Anul 2018	Anul 2019	Anul 2020 și anii următori	TOTAL
TOTAL credite în cadrul RUBRICILOR 1 - 5 din cadrul financiar multianual	Angajamente	952 000	1 140 000	444 000	402 000	394 000	402 000	410 000	4 144 000
	Plăți	504 000	1 056 000	877 000	441 000	389 000	402 000	410 000 + 65 000	4 144 000

3.2.2. Impactul estimat asupra creditelor operaționale

- Propunerea/inițiativa nu implică utilizarea de credite operaționale
- Propunerea/inițiativa implică utilizarea de credite operaționale, conform explicațiilor de mai jos:

Credite de angajament în EUR

Obiective și realizări			Anul 2014	Anul 2015	Anul 2016	Anul 2017	Anul 2108	Anul 2019	Anul 2020 și anii următori	TOTAL								
			REALIZĂRI															
↓	Tipul realizării	Costul mediu al realizării	Numărul	Costuri	Numărul	Costuri	Numărul de realizări	Costuri	Numărul	Costuri	Numărul	Costuri	Numărul	Costuri	Numărul	Costuri	Număr total de realizări	Costuri totale
OBIECTIVUL SPECIFIC NR. 1 Un „portal UE” și o „bază de date a UE” electronice pentru depunerea cererilor de autorizare ale trialurilor clinice, precum și pentru monitorizare.																		
- Realizare	Portalul UE		1	595	1	782	1	238	1	193	1	180	1	184	1	187	7	2 359
Subtotal obiectivul specific nr. 1			1	595 000	1	782 000	1	238 000	1	193 000	1	180 000	1	184 000	1	187 000	7	2 359 000
OBIECTIVUL SPECIFIC NR. 2 Actualizarea „Modulului privind trialurile clinice” al bazei de date Eudravigilance existente pentru a se asigura prelucrarea rapoartelor privind siguranța în cursul trialurilor clinice.																		
- Realizare	Actualiz		1	300	1	300											2	600 000

Subtotal obiectivul specific nr. 2			1	300 000	1	300 000										2	600 000	
- Realizare	Reuniuni																	
- Realizare	Inspectii																	
COSTURI TOTALE			2	895 000	2	1 082 000	1	238 000	1	193 000	1	180 000	1	184 000	1	187 000	9	2 959 000

3.2.3. Impactul estimat asupra creditelor cu caracter administrativ

3.2.3.1. Sinteza

- Propunerea/inițiativa nu implică utilizarea de credite administrative
- Propunerea/inițiativa implică utilizarea de credite administrative, conform explicațiilor de mai jos:

	Anul 2014	Anul 2015	Anul 2016	Anul 2017	Anul 2018	Anul 2019	Anul 2020 și anii următori	TOTAL
--	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	-------------------------------------	-------

RUBRICA 5 din cadrul financiar multianual								
Resurse umane ⁴²	222 000	222 000	857 000	857 000	857 000	857 000	857 000	4 730 000⁴³
Alte cheltuieli administrative			87 000	88 000	90 000	92 000	94 000	451 000
Subtotal RUBRICA 5 din cadrul financiar multianual⁴⁴			87 000	88 000	90 000	92 000	94 000	451 000

În afara RUBRICII 5⁴⁵ din cadrul financiar multianual								
Resurse umane								
Alte cheltuieli cu caracter administrativ	57 000	58 000	119 000	121 000	124 000	126 000	129 000	734 000
Subtotal în afara RUBRICII 5 din cadrul financiar multianual	57 000	58 000	119 000	121 000	124 000	126 000	129 000	734 000

⁴² În conformitate cu raportul de evaluare a impactului, resursele umane suplimentare necesare (1,75 ENI + 5 ENI) vor fi redeseșurate din cadrul DG SANCO.

⁴³ În conformitate cu raportul de evaluare a impactului, resursele umane suplimentare necesare (1,75 ENI + 5 ENI) vor fi redeseșurate din cadrul DG SANCO. În consecință, costurile cu resursele umane nu sunt adăugate la „subtotal” pentru Rubrica 5.

⁴⁴ În conformitate cu raportul de evaluare a impactului, resursele umane suplimentare necesare (1,75 ENI + 5 ENI) vor fi redeseșurate din cadrul DG SANCO. În consecință, costurile cu resursele umane nu sunt adăugate la „subtotal” pentru Rubrica 5.

⁴⁵ Asistență tehnică și/sau administrativă și cheltuieli de sprijin pentru punerea în aplicare a programelor și/sau a acțiunilor UE (fostele linii „BA”), cercetare indirectă și cercetare directă.

TOTAL ⁴⁶	57 000	58 000	206 000	209 000	214 000	218 000	223 000	1 185 000
---------------------	--------	--------	---------	---------	---------	---------	---------	-----------

⁴⁶

În conformitate cu raportul de evaluare a impactului, resursele umane suplimentare necesare (1,75 ENI + 5 ENI) vor fi redeschisurate din cadrul DG SANCO. În consecință, costurile cu resursele umane nu sunt adăugate la „totalul” pentru cheltuieli administrative.

3.2.3.2. Necesarul de resurse umane estimat

- Propunerea/inițiativa nu implică utilizarea de resurse umane⁴⁷
- Propunerea/inițiativa implică utilizarea de resurse umane, conform explicațiilor de mai jos:

	Anul 2014	Anul 2015	Anul 2016	Anul 2017	Anul 2018	Anul 2019	Anul 2020 și anii următori	TO
–								
17 01 01 01 (la sediu și în birourile de reprezentare ale Comisiei) ⁴⁸	1,75 ENI	1,75 ENI	6,75 ENI	6,75 ENI	6,75 ENI	6,75 ENI	6,75 ENI	
XX 01 01 02 (în delegații)								
XX 01 05 01 (cercetare indirectă)								
10 01 05 01 (cercetare directă)								
XX 01 02 01 (AC, INT, END din „pachetul global”)								
XX 01 02 02 (AC, INT, JED, AL și END în delegații)								
XX 01 04 yy ⁴⁹ - la sediu ⁵⁰								
- în delegații								
XX 01 05 02 (AC, INT, END în cadrul cercetării indirecte)								
10 01 05 02 (AC, INT, END în cadrul cercetării directe)								
Alte linii bugetare (a se preciza)								
TOTAL								

XX este domeniul de politică sau titlul din buget în cauză.

Necesarul de resurse umane va fi acoperit de efectivele de personal ale DG-ului în cauză alocate deja gestionării acțiunii și/sau realocate intern în cadrul DG-ului, completate, după caz, prin resurse suplimentare ce ar putea fi alocate DG-ului care gestionează acțiunea în cadrul procedurii de alocare anuală și în lumina constrângerilor bugetare.

Descrierea sarcinilor care trebuie efectuate:

Funcționari și agenți temporari	Întrebări generale referitoare la procedura de autorizare pentru trialuri clinice, pregătirea, prezidarea și urmărirea grupului de experți relevant „Inspecții ale sistemelor” din țările terțe.
---------------------------------	--

⁴⁷ **În conformitate cu raportul de evaluare a impactului, resursele umane suplimentare necesare (1,75 ENI + 5 ENI) vor fi redeschise din cadrul DG SANCO.**

⁴⁸ **În conformitate cu raportul de evaluare a impactului, resursele umane suplimentare necesare (1,75 ENI + 5 ENI) vor fi redeschise din cadrul DG SANCO.**

⁴⁹ Sub plafonul pentru personal extern din credite operaționale (fostele linii „BA”).

⁵⁰ În special pentru fonduri structurale, Fondul european agricol pentru dezvoltare rurală (FEADR) și Fondul european pentru pescuit (FEP).

Personal extern	
-----------------	--

3.2.4. Compatibilitatea cu cadrul financiar multianual actual

- Propunerea/inițiativa este compatibilă cu cadrul financiar multianual 2014-2020.
- Propunerea/inițiativa necesită o reprogramare a rubricii corespunzătoare din cadrul financiar multianual.

A se explica reprogramarea necesară, precizându-se liniile bugetare în cauză și sumele aferente.

- Propunerea/inițiativa necesită recurgerea la instrumentul de flexibilitate sau la revizuirea cadrului financiar multianual⁵¹.

A se explica necesitatea efectuării acestei acțiuni, precizând rubricile și liniile bugetare în cauză, precum și sumele aferente.

3.2.5. Participarea terților la finanțare

- Propunerea/inițiativa nu prevede cofinanțare din partea terților
- - Propunerea/inițiativa prevede cofinanțare, estimată în cele ce urmează:

Credite de angajament în milioane EUR (cu 3 zecimale)

	Anul N	Anul N+1	Anul N+2	Anul N+3	... a se menționa numărul de ani necesar pentru a reflecta durata impactului (cf. punctul 1.6)			Total
<i>A se preciza organismul care asigură cofinanțarea</i>								
TOTAL credite cofinanțate								

⁵¹ A se vedea punctele 19 și 24 din Acordul interinstituțional.

3.3. Impactul estimat asupra veniturilor

- Propunerea/inițiativa nu are impact financiar asupra veniturilor.