



ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Βρυξέλλες, 17.7.2012
COM(2012) 369 final

2012/0192 (COD)

Πρόταση

ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

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

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

{SWD(2012) 200 final}
{SWD(2012) 201 final}

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ

1. ΠΛΑΙΣΙΟ ΤΗΣ ΠΡΟΤΑΣΗΣ

Οι κλινικές δοκιμές, όπως ορίζονται στην οδηγία 2001/20/EK του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 4ης Απριλίου 2001, για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών όσον αφορά την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων προοριζομένων για τον άνθρωπο¹ είναι διερευνήσεις φαρμάκων στον άνθρωπο, κατά τις οποίες τα φάρμακα χορηγούνται εκτός της συνήθους κλινικής πρακτικής βάσει ερευνητικού πρωτοκόλλου.

Οι κλινικές δοκιμές διεξάγονται σε πολλά και διαφορετικά πλαίσια. Οι αιτήσεις για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας και οι δημοσιεύσεις στα ιατρικά περιοδικά βασίζονται σε στοιχεία που έχουν προκύψει από κλινικές δοκιμές. Συνεπώς, οι κλινικές δοκιμές είναι ένα απολύτως απαραίτητο μέρος της κλινικής έρευνας η οποία, με τη σειρά της, έχει θεμελιώδη σημασία για την παρασκευή φαρμάκων και τη βελτίωση της ιατρικής αγωγής. Χωρίς τις κλινικές δοκιμές, δεν θα υπήρχαν νέα φάρμακα, ούτε περαιτέρω εξέλιξη των υπάρχοντων φαρμάκων ούτε βελτίωση, βάσει τεκμηριωμένης έρευνας, των φαρμακευτικών αγωγών.

Στην ΕΕ και τον ΕΟΧ πραγματοποιούνται περίπου 4 400 κλινικές δοκιμές κάθε χρόνο². Το 60 % περίπου των κλινικών δοκιμών χρηματοδοτούνται από τη φαρμακευτική βιομηχανία και το 40 % από άλλα ενδιαφερόμενα μέρη, όπως από τον πανεπιστημιακό χώρο.

Το 24 % περίπου όλων των αιτήσεων για κλινικές δοκιμές στην ΕΕ είναι πολυεθνικές κλινικές δοκιμές, δηλαδή κλινικές δοκιμές που προορίζονται να πραγματοποιηθούν από τουλάχιστον δύο κράτη μέλη. Μπορεί να φαίνεται σχετικά μικρό ποσοστό, αλλά σε αυτό το 24 % των κλινικών δοκιμών συμμετέχει το 67 % περίπου όλων των προσώπων που έχουν εγγραφεί για συμμετοχή σε κλινική δοκιμή. Αυτό σημαίνει ότι, κατά μέσο όρο, μια κλινική δοκιμή στην οποία συμμετέχουν πάνω από 40 συμμετέχοντες διεξάγεται σε περισσότερα του ενός κράτη μέλη. Οι κλινικές δοκιμές που διεξάγονται σε ένα μόνο κράτος μέλος περιορίζονται σε μικρές μελέτες με ολιγάριθμους συμμετέχοντες.

Η οδηγία 2001/20/EK έχει επιφέρει σημαντικές βελτιώσεις στην ασφάλεια και την ορθότητα, από την πλευρά της δεοντολογίας, των κλινικών δοκιμών στην ΕΕ και στην αξιοπιστία των δεδομένων των κλινικών δοκιμών. Ωστόσο, η οδηγία για τις κλινικές δοκιμές είναι ένα νομοθέτημα της ΕΕ που έχει, εύλογα, δεχθεί αυστηρή κριτική στον τομέα των φαρμάκων. Η κριτική αυτή προέρχεται από όλα τα ενδιαφερόμενα μέρη –ασθενείς, φαρμακοβιομηχανίες και πανεπιστημιακή έρευνα.

Τα διαθέσιμα στοιχεία στηρίζουν την κριτική αυτή.

- Ο αριθμός των αιτήσεων για κλινικές δοκιμές μειώθηκε κατά 25 % μεταξύ 2007 και 2011³.
- Το κόστος διεξαγωγής των κλινικών δοκιμών έχει αυξηθεί. Σε σύγκριση με την κατάσταση που επικρατούσε πριν από την εφαρμογή της οδηγίας 2001/20/EK, οι

¹ ΕΕ L 121 της 1.5.2001, σ. 34.

² Με βάση τα αριθμητικά στοιχεία για το 2010.

³ Η μείωση ήταν της τάξης του 12 % μεταξύ 2007 και 2010.

ανάγκες προσωπικού στις αναδόχους βιομηχανίες για τη διαχείριση της διαδικασίας έγκρισης μιας κλινικής δοκιμής έχουν διπλασιαστεί (107 %). Στις δε μικρές εταιρείες η αύξηση των εξόδων είναι ακόμα μεγαλύτερη. Για τους μη εμπορικούς αναδόχους, η αύξηση των διοικητικών απαιτήσεων λόγω της οδηγίας 2001/20/EK οδήγησε σε αύξηση κατά 98 % των διοικητικών δαπανών. Επιπλέον, από την εφαρμογή της οδηγίας 2001/20/EK και μετά, τα έξοδα ασφάλισης αυξήθηκαν κατά 800 % για τις αναδόχους βιομηχανίες.

- Η μέση καθυστέρηση για τη διεξαγωγή μιας κλινικής δοκιμής αυξήθηκε κατά 90 % και έφτασε τις 152 ημέρες.

Θα ήταν λάθος να αποδώσουμε τη μείωση των κλινικών δοκιμών αποκλειστικά και μόνο στην οδηγία 2001/20/EK. Ωστόσο, η οδηγία 2001/20/EK είχε πολλές και άμεσες συνέπειες για το κόστος και το εφικτό της διεξαγωγής κλινικών δοκιμών, γεγονός που με τη σειρά του οδήγησε σε μείωση της δραστηριότητας κλινικών δοκιμών στην ΕΕ. Επιπλέον, άλλα αίτια (όπως το μισθολογικό κόστος και η ανάγκη διεξαγωγής πολυεθνικών δοκιμών για την επίτευξη ικανοποιητικού αριθμού συμμετεχόντων) επιδεινώθηκαν λόγω των κανονιστικών απαιτήσεων και του συνεπαγόμενου κόστους της οδηγίας 2001/20/EK.

Κατά συνέπεια, οι υφιστάμενες διατάξεις της οδηγίας 2001/20/EK φαίνεται να έχουν παρεμποδίσει τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών στην Ευρώπη. Επομένως, είναι ανάγκη να αναλάβει πρωτοβουλία η Επιτροπή.

2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΩΝ ΔΙΑΒΟΥΛΕΥΣΕΩΝ ΜΕ ΤΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΜΕΝΑ ΜΕΡΗ ΚΑΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΝΤΙΚΤΥΠΟΥ

Κατά την κατάρτιση της εκτίμησης αντικτύπου για την παρούσα πρόταση, η Επιτροπή πραγματοποίησε δύο διαβουλεύσεις με το κοινό, την πρώτη από τις 9 Οκτωβρίου 2009 έως τις 8 Ιανουαρίου 2010 και τη δεύτερη από τις 9 Φεβρουαρίου έως τις 13 Μαΐου 2011.

Και στις δύο δημόσιες διαβουλεύσεις τηρήθηκαν όλες «οι γενικές αρχές και ελάχιστες προδιαγραφές για τη διαβούλευση των ενδιαφερόμενων μερών από την Επιτροπή». Η Επιτροπή δημοσίευσε τις απαντήσεις καθώς και περίληψή τους.

Επιπλέον, από το 2009 η Επιτροπή πραγματοποίησε αρκετές συναντήσεις με τα ενδιαφερόμενα μέρη, ώστε να λάβει υπόψη της την αξιολόγησή τους σχετικά με το πώς λειτούργησε η οδηγία για τις κλινικές δοκιμές και να συζητήσει τον αντίκτυπο ενδεχόμενων μέτρων πολιτικής. Ένα εργαστήριο με ευρύτερη συμμετοχή των ενδιαφερόμενων πραγματοποιήθηκε στις 31 Μαρτίου 2011 για να αποσαφηνιστούν διάφορα σημεία που περιλαμβάνονταν στο έγγραφο που είχε υποβληθεί σε δημόσια διαβούλευση.

Η Επιτροπή διενήργησε εκτίμηση αντικτύπου σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές της και δημοσίευσε τα αποτελέσματα σε έκθεση εκτίμησης αντικτύπου.

3. ΝΟΜΙΚΕΣ ΠΤΥΧΕΣ ΤΗΣ ΠΡΟΤΑΣΗΣ

3.1. ΠΕΔΙΟ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ (ΚΕΦΑΛΑΙΑ 1 ΚΑΙ 2 ΤΟΥ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΥ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΥ)

Το πεδίο εφαρμογής του παρόντος κανονισμού είναι, στην ουσία, το ίδιο με το πεδίο εφαρμογής της οδηγίας 2001/20/ΕΚ. Το πεδίο εφαρμογής περιορίζεται στην κλινική έρευνα για φάρμακα, αλλά είναι πολύ ευρύ, δεδομένου ότι εξαιρούνται μόνο οι κλινικές μελέτες που δεν συνεπάγονται «παρέμβαση» (π.χ. έρευνες μεταξύ ιατρών χωρίς πρόσθετη παρέμβαση ή «άντληση δεδομένων»). Για τις «μη παρεμβατικές μελέτες» που είναι μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας οι οποίες δρομολογήθηκαν, αποτέλεσαν αντικείμενο διαχείρισης ή χρηματοδοτήθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας οικειοθελώς ή λόγω υποχρεώσεων επιβεβλημένων από την αρμόδια για τις άδειες κυκλοφορίας αρχή, οι κανόνες παρατίθενται στην οδηγία 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση⁴.

3.2 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΚΑΙ ΦΑΚΕΛΟΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ (ΥΠΟΒΟΛΗ, ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ, ΑΠΟΦΑΣΗ· ΚΕΦΑΛΑΙΑ 2, 3, 14 ΚΑΙ 15 ΤΟΥ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΥ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΥ)

Η πρόταση εισάγει μια νέα διαδικασία έγκρισης για τις κλινικές δοκιμές βάσει των ακόλουθων εννοιών:

- εναρμονισμένος φάκελος έγκρισης, ο οποίος εν μέρει κωδικοποιεί τις υπάρχουσες οδηγίες της Επιτροπής που περιέχονται στην EudraLex, τόμος 10·
- μία μοναδική διαδικτυακή πύλη για την υποβολή της αίτησης για τη διεξαγωγή κλινικής δοκιμής η οποία θα συνδέεται με τη βάση δεδομένων της ΕΕ. Την εν λόγω πύλη διαχειρίζεται η Ευρωπαϊκή Επιτροπή και είναι δωρεάν για τους αναδόχους·
- μια ευέλικτη και εύρυθμη διαδικασία αξιολόγησης χωρίς περισσότερη γραφειοκρατία. Η αξιολόγηση αυτή είναι σε μεγάλο βαθμό ελεγχόμενη από τα κράτη μέλη. Όλα τα κράτη μέλη στα οποία ο ανάδοχος προτίθεται να διεξάγει κλινική δοκιμή εμπλέκονται στην αξιολόγηση·
- σαφής μηχανισμός ορισμού του «κοινοποιούντος κράτους μέλους»·
- σαφές χρονοδιάγραμμα, εισαγωγή της έννοιας σιωπηρή έγκριση, για να εξασφαλιστεί η συμμόρφωση·
- συντονιστικό και συμβουλευτικό φόρουμ για την εξέταση θεμάτων που μπορεί να προκύψουν κατά τη διαδικασία της έγκρισης. Τη διαχείριση και προεδρία του φόρουμ αναλαμβάνει η Επιτροπή·

⁴

EE L 311 της 28.11.2001, σ. 67.

- σαφής διάκριση μεταξύ πτυχών για τις οποίες συνεργάζονται τα κράτη μέλη κατά την αξιολόγηση και πτυχών εγγενούς δεοντολογικής ή εθνικής/τοπικής φύσης, όταν η αξιολόγηση γίνεται από κάθε κράτος μέλος μεμονωμένα·
- δυνατότητα, σε ορισμένες σαφώς καθορισμένες περιπτώσεις, για ένα κράτος μέλος να επιλέξει να αποχωρήσει από τα συμπεράσματα της αξιολόγησης μιας αίτησης για τη διεξαγωγή κλινικής δοκιμής (αιτιολογημένη αυτοεξαίρεση)·
- επαφίεται σε κάθε κράτος μέλος ο καθορισμός του οργανωτικού πλαισίου και οι εσωτερικές αρμοδιότητες για την αξιολόγηση των αιτήσεων έγκρισης μιας κλινικής δοκιμής, υπό την προϋπόθεση ότι τηρούνται οι διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές για την ανεξαρτησία των αξιολογητών·
- ευέλικτη διαδικασία για την «επέκταση» μιας κλινικής δοκιμής σε πρόσθετα κράτη μέλη·
- όταν μια κλινική δοκιμή τροποποιείται μετά την έγκριση της διεξαγωγής της, η τροποποίηση αυτή υπόκειται σε έγκριση αν, και μόνον αν, η τροποποίηση έχει ουσιαστικό αντίκτυπο στην ασφάλεια ή τα δικαιώματα των συμμετεχόντων ή στην αξιοπιστία και την ανθεκτικότητα των στοιχείων που προκύπτουν από την κλινική δοκιμή.

Σημαντικό στοιχείο των κανόνων έγκρισης μιας κλινικής δοκιμής είναι η σαφής διάκριση μεταξύ των πτυχών για τις οποίες τα κράτη μέλη συνεργάζονται στην αξιολόγηση της αίτησης έγκρισης μιας κλινικής δοκιμής (άρθρο 6 του προτεινόμενου κανονισμού) και εκείνων των πτυχών για τις οποίες τα κράτη μέλη διεξάγουν τη δική τους αξιολόγηση (άρθρο 7 του προτεινόμενου κανονισμού). Στην τελευταία περιέχονται πτυχές που είναι αμιγώς εθνικές (για παράδειγμα, η ευθύνη), δεοντολογικές (για παράδειγμα, η εν επιγνώσει συναίνεση) ή τοπικές (για παράδειγμα, η καταλληλότητα του τόπου διεξαγωγής της κλινικής δοκιμής).

Ωστόσο, η διάκριση αυτή δεν θίγει τον οργανισμό στον οποίο το κράτος μέλος έχει αναθέσει τη διεξαγωγή της αξιολόγησης. Η πρόταση δεν επεμβαίνει στην εσωτερική οργάνωση του κράτους μέλους που αφορά τους οργανισμούς που εμπλέκονται στην έγκριση (ή την απόρριψη της αίτησης) μιας κλινικής δοκιμής. Εναπόκειται στα κράτη μέλη ο καθορισμός του οργανωτικού πλαισίου που θα τηρήσει τη διαδικασία έγκρισης του παρόντος κανονισμού.

Κατά συνέπεια, ο προτεινόμενος κανονισμός δεν προβλέπει –σε αντίθεση με την οδηγία 2001/20/EK– τον οργανισμό ή τους οργανισμούς που εγκρίνει (ή απορρίπτει) εντός ενός κράτους μέλους την αίτηση για τη διεξαγωγή μιας κλινικής δοκιμής. Ο προτεινόμενος κανονισμός ρυθμίζει, όμως, ή εναρμονίζει την επακριβή λειτουργία των επιτροπών δεοντολογίας, επιβάλλει τη συστηματική συνεργασία σε επιχειρησιακό επίπεδο μεταξύ επιτροπών δεοντολογίας στην ΕΕ ή περιορίζει το πεδίο εφαρμογής της επιτροπής δεοντολογίας στην αξιολόγηση των καθαρά δεοντολογικών πτυχών (επιστήμη και δεοντολογία δεν μπορούν να διαχωριστούν).

Η πρόταση αφήνει στα κράτη μέλη το περιθώριο να οργανώσουν, εσωτερικά, την κατανομή των καθηκόντων στους διάφορους οργανισμούς. Αυτό που ενδιαφέρει είναι να εξασφαλίσει το κράτος μέλος μια ανεξάρτητη, υψηλής ποιότητας αξιολόγηση εντός του χρονοδιαγράμματος που θέτει η νομοθεσία. Επιπλέον, έχει

μεγάλη σημασία να αποσαφηνιστεί ποια θέματα εξετάζονται με συνεργασία των κρατών μελών, και ποια θέματα εξετάζονται μεμονωμένα από κάθε κράτος μέλος λόγω της εγγενούς εθνικής, τοπικής ή δεοντολογικής τους φύσης.

Με την προσέγγιση αυτή, ωστόσο, ο προτεινόμενος κανονισμός εξακολουθεί να προβλέπει ότι κάθε αίτηση για κλινική δοκιμή θα πρέπει να αξιολογείται από κοινού από εύλογο αριθμό προσώπων που είναι ανεξάρτητοι, διαθέτουν όλα τα αναγκαία προσόντα και εμπειρία σε όλους τους σχετικούς τομείς, συμπεριλαμβανομένης της άποψης των μη ειδικών. Η πρόταση είναι, συνεπώς, ευθυγραμμισμένη με τις διεθνείς κατευθύνσεις και εξασφαλίζει μια ενδεδειγμένη, ανεξάρτητη και υψηλής ποιότητας αξιολόγηση της αίτησης για τη διεξαγωγή κλινικής δοκιμής σε όλη την ΕΕ, χωρίς να αγνοούνται οι αρμοδιότητες των κρατών μελών για την εσωτερική οργάνωση της διαδικασίας λήψης αποφάσεων σχετικά με μια αίτηση για τη διεξαγωγής κλινικής δοκιμής.

3.3. ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΙΣ «ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ»

Ανεξάρτητα από τον κανονισμό για τις κλινικές δοκιμές, οι ρυθμιστικές αρχές μπορούν να συμμετάσχουν ενεργά στο προπαρασκευαστικό στάδιο μιας δοκιμής στο πλαίσιο της συνδρομής στην κατάρτιση πρωτοκόλλων⁵, του προγράμματος παιδιατρικής έρευνας⁶, της παροχής επιστημονικών συμβουλών⁷ και των μετεγκριτικών μελετών αποτελεσματικότητας/ασφάλειας⁸ (στο εξής αναφέρονται ως «παροχή επιστημονικών συμβουλών»).

Στον προτεινόμενο κανονισμό δεν συγχέεται η πτυχή των επιστημονικών συμβουλών με αυτήν της έγκρισης διεξαγωγής κλινικής δοκιμής για δύο λόγους:

- Η ανάμειξη της ρυθμιστικής αρχής στο πλαίσιο της παροχής επιστημονικών συμβουλών είναι τελείως διαφορετικό θέμα από την έγκριση διεξαγωγής μιας κλινικής δοκιμής: ενώ στην πρώτη περίπτωση καθορίζεται ποια κλινικά δεδομένα είναι *επιθυμητά* για τη χορήγηση ή την άρνηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας σε μεταγενέστερο επίπεδο, στη δεύτερη περίπτωση καθορίζεται αν μια κλινική δοκιμή είναι *αποδεκτή* από την άποψη των δικαιωμάτων και της ασφάλειας του ασθενούς, καθώς και από την άποψη της αξιοπιστίας και της ανθεκτικότητας των δεδομένων. Μάλιστα, είναι απολύτως δυνατόν (και έχει συμβεί μερικές φορές στο παρελθόν) να είναι αντιφατικά τα αποτελέσματα αυτών των δύο προσεγγίσεων: ενώ, από την άποψη της μελλοντικής χρήσης για την επιτυχή έκβαση μιας αίτησης για άδεια κυκλοφορίας, μπορεί να είναι ευκαίριο να υπάρχουν κλινικά δεδομένα βάσει πειραμάτων σε ανθρώπους, αυτές οι κλινικές δοκιμές ενδέχεται να μην είναι αποδεκτές από την άποψη της προστασίας των ασθενών που συμμετείχαν.

⁵ Άρθρο 6 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 16ης Δεκεμβρίου 1999, για τα ορφανά φάρμακα (ΕΕ L 18 της 22.1.2000, σ. 1).

⁶ Άρθρο 15 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1901/2006 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 12ης Δεκεμβρίου 2006, για τα παιδιατρικά φάρμακα (ΕΕ L 378 της 27.12.2006, σ. 1).

⁷ Άρθρο 56 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726 /2004 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 31ης Μαρτίου 2004, για τη θέσπιση κοινοτικών διαδικασιών χορήγησης άδειας και εποπτείας όσον αφορά τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη και για κτηνιατρική χρήση και για τη σύσταση Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΕ L 136 της 30.4.2004, σ. 1).

⁸ Άρθρο 21α στοιχείο β) στ) της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

- Η νομοθεσία για τις κλινικές δοκιμές στην ΕΕ πραγματεύεται τις κλινικές δοκιμές ανεξάρτητα από το αν τα αποτελέσματα πρόκειται να χρησιμοποιηθούν σε μελλοντική αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας ή για κάποιο άλλο σκοπό (π.χ. βελτίωση των στρατηγικών αγωγής, σύγκριση της αγωγής με άλλα φάρμακα κ.τ.λ.). Αυτή η διαφορά αντικατοπτρίζεται συνήθως στην αντίθεση «εμπορικές» έναντι «πανεπιστημιακών» κλινικών δοκιμών. Οι τελευταίες συνιστούν το 40 % περίπου των κλινικών δοκιμών για τις οποίες υποβάλλονται αιτήσεις στην ΕΕ. Κατά συνέπεια, το ζήτημα της σύγκρισης επιστημονικών συμβουλών και έγκρισης κλινικών δοκιμών δεν θα αφορά πάνω από το ένα τρίτο όλων των κλινικών δοκιμών. Ωστόσο, η παρούσα πρόταση αποβλέπει ακριβώς στην ενθάρρυνση αυτών των «πανεπιστημιακών» κλινικών δοκιμών.

3.4. ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΩΝ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ ΚΑΙ ΕΝ ΕΠΙΓΝΩΣΕΙ ΣΥΝΑΙΝΕΣΗ (ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΤΟΥ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΥ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΥ)

Σύμφωνα με το άρθρο 3 παράγραφος 2 στοιχείο α) του Χάρτη των Θεμελιωδών Δικαιωμάτων της ΕΕ, τυχόν παρέμβαση στο πεδίο της ιατρικής και της βιολογίας δεν μπορεί να πραγματοποιείται χωρίς την ελεύθερη και εν επιγνώσει συναίνεση του προσώπου το οποίο αφορά η παρέμβαση. Η νομοθεσία της ΕΕ πρέπει να συμβαδίζει με την αρχή αυτή. Οι κανόνες για την προστασία των συμμετεχόντων και την ελεύθερη και εν επιγνώσει συναίνεση συζητήθηκαν εκτενώς στη νομοθετική διαδικασία που οδήγησε στην οδηγία 2001/20/ΕΚ. Ο προτεινόμενος κανονισμός δεν αλλάζει την ουσία των κανόνων αυτών (με εξαίρεση το θέμα των κλινικών δοκιμών σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης, βλέπε επόμενη παράγραφο). Ωστόσο, για λόγους σύνταξης και για χάρη της σαφήνειας, ορισμένες διατάξεις αλλάζουν θέση και, όπου είναι δυνατόν, συντομεύονται. Για παράδειγμα, οι διατάξεις που αφορούν τη διαδικασία έγκρισης μετακινήθηκαν στα κεφάλαια 2 και 3 του προτεινόμενου κανονισμού και οι διατάξεις σχετικά με την αποζημίωση για αποκατάσταση ζημίας μετακινήθηκαν στο κεφάλαιο 12 του προτεινόμενου κανονισμού.

Όσον αφορά τις κλινικές δοκιμές σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης, η οδηγία 2001/20/ΕΚ δεν έχει ασχοληθεί έως τώρα με την ξεχωριστή περίπτωση κατά την οποία, λόγω του επείγοντος χαρακτήρα της κατάστασης, είναι αδύνατον να υπάρξει ελεύθερη και εν επιγνώσει συναίνεση του συμμετέχοντος ή του νόμιμου εκπροσώπου του («κλινικές δοκιμές σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης»). Για να ρυθμιστεί το θέμα αυτό, προστέθηκαν ειδικές διατάξεις για τις κλινικές δοκιμές σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης σύμφωνα με τις υπάρχουσες διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές για το θέμα αυτό.

Επιπλέον, όσον αφορά την προστασία των προσωπικών δεδομένων, εφαρμόζονται οι διατάξεις της οδηγίας 95/46/ΕΚ⁹ και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 45/2001¹⁰.

Στη βάση δεδομένων της ΕΕ δεν θα αποθηκεύεται κανένα προσωπικό δεδομένο των συμμετεχόντων στη δοκιμή.

⁹ ΕΕ L 281 της 23.11.1995, σ. 31.

¹⁰ ΕΕ L 8 της 12.1.2001, σ. 1.

Είναι σημαντικό τα προσωπικά δεδομένα των ερευνητών, τα οποία είναι δυνατόν να αποθηκεύονται στη βάση δεδομένων της ΕΕ, να τηρούνται σύμφωνα με την εξαίρεση που προβλέπεται στο άρθρο 17 παράγραφος 3 στοιχείο β) της πρότασης κανονισμού του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου για την προστασία των φυσικών προσώπων έναντι της επεξεργασίας δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα και για την ελεύθερη κυκλοφορία των δεδομένων αυτών («γενικός κανονισμός για την προστασία των δεδομένων»). Εάν διαπιστωθούν περιπτώσεις παραπτώματος κατά την κλινική δοκιμή, θα πρέπει, για παράδειγμα, να εξεταστούν όλες οι κλινικές δοκιμές στις οποίες εμπλέκονταν οι ίδιοι ερευνητές, ακόμα και αν έχουν παρέλθει αρκετά χρόνια από την ολοκλήρωση των εν λόγω κλινικών δοκιμών.

3.5. ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ (ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 ΤΟΥ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΥ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΥ)

Οι κανόνες για την κοινοποίηση της ασφάλειας ακολουθούν τις αρχές που προβλέπονται στις ισχύουσες διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές. Σε σύγκριση με την οδηγία 2001/20/ΕΚ, οι κανόνες έχουν εναρμονιστεί, απλοποιηθεί και εκσυγχρονιστεί ως εξής:

- δυνατότητα απαλλαγής του ερευνητή από την υποχρέωση κοινοποίησης ανεπιθύμητων συμβάντων στον ανάδοχο, αν αυτό προβλέπεται στο πρωτόκολλο·
- άμεση αναφορά εικαζόμενων απροσδόκητων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από τον ανάδοχο στην ευρωπαϊκή βάση δεδομένων EudraVigilance·
- απλουστευμένη διαδικασία υποβολής της ετήσιας έκθεσης για την ασφάλεια από τον ανάδοχο. Επιπλέον, η ετήσια έκθεση για την ασφάλεια δεν υποβάλλεται για εγκεκριμένα υπό έρευνα φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο των εγκεκριμένων ενδείξεων. Για τα προϊόντα αυτά, ισχύουν οι συνήθεις κανόνες φαρμακοεπαγρύπνησης.

Λεπτομέρειες για τους κανόνες που αφορούν την υποβολή εκθέσεων για την ασφάλεια, με τους οποίους κωδικοποιούνται οι υφιστάμενες οδηγίες της Επιτροπής¹¹ περιέχονται σε παράρτημα του προτεινόμενου κανονισμού. Έτσι θα διευκολυνθεί η επικαιροποίηση των υφιστάμενων κανόνων, με κατ' εξουσιοδότηση πράξεις, ενόψει της τεχνικής προόδου ή της παγκόσμιας ρυθμιστικής ευθυγράμμισης.

Σε ό,τι αφορά την ευρωπαϊκή βάση δεδομένων EudraVigilance, η εν λόγω βάση υπάρχει ήδη για τις δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης σύμφωνα με την οδηγία 2001/83/ΕΚ και τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004· τη βάση συντηρεί και διαχειρίζεται ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων. Η οδηγία 2001/20/ΕΚ έκανε ήδη μνεία στη συγκεκριμένη βάση δεδομένων και στον διαχειριστικό ρόλο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων. Ο προτεινόμενος κανονισμός δεν εισάγει αλλαγές ως προς αυτό.

¹¹ ΕΕ C 172 της 11.6.2011, σ. 1.

3.6. ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ (ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 ΤΟΥ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΥ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΥ)

Η οδηγία 2001/20/EK περιέχει σχετικά λίγους κανόνες για την ίδια τη διεξαγωγή των δοκιμών. Οι κανόνες αυτοί περιέχονται εν μέρει στην οδηγία 2005/28/EK της Επιτροπής, της 8ης Απριλίου 2005, για τον καθορισμό αρχών και λεπτομερών κατευθυντήριων γραμμών για την ορθή κλινική πρακτική όσον αφορά τα υπό έρευνα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο, καθώς και των απαιτήσεων για την έγκριση της παρασκευής ή εισαγωγής τέτοιων προϊόντων¹², ενώ περιέχονται εν μέρει και στα έγγραφα της Επιτροπής με τις σχετικές οδηγίες. Οι κανόνες αυτοί συγκεντρώνονται στον προτεινόμενο κανονισμό.

3.7. ΥΠΟ ΕΡΕΥΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΣΥΓΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ, ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ (ΚΕΦΑΛΑΙΑ 9 ΕΩΣ 10 ΤΟΥ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΥ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΥ)

Τα φάρμακα που προορίζονται για δοκιμές έρευνας και ανάπτυξης εξαιρούνται από το πεδίο εφαρμογής της οδηγίας 2001/83/EK, όπως και οι κανόνες για την παρασκευή, την εισαγωγή και την επισήμανσή τους. Οι κανόνες περιέχονται στην οδηγία 2001/20/EK, στην οδηγία 2005/28/EK και στις κατευθυντήριες γραμμές της Επιτροπής.

Οι κανόνες αυτοί συγκεντρώνονται στον προτεινόμενο κανονισμό. Οι νέοι κανόνες εξακολουθούν να βασίζονται στην έννοια του «υπό έρευνα φαρμάκου». Ωστόσο, οι προτεινόμενοι νέοι κανόνες αντανakλούν σαφέστερα το γεγονός ότι τα υπό έρευνα φάρμακα μπορούν να έχουν ήδη άδεια κυκλοφορίας, δηλαδή να έχουν ήδη τοποθετηθεί στην αγορά σύμφωνα με την οδηγία 2001/83/EK.

Επιπλέον, η εμπειρία από την εφαρμογή της οδηγίας 2001/20/EK δείχνει ότι υπάρχει ανάγκη για σαφήνεια σχετικά με τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο μιας κλινικής δοκιμής και τα οποία δεν είναι τα υπό έρευνα φάρμακα. Αυτά τα «συγχορηγούμενα φάρμακα» (μέχρι σήμερα αναφέρονται ως «μη δοκιμαζόμενα φάρμακα» στις κατευθυντήριες γραμμές εφαρμογής της Επιτροπής) θα υπόκεινται σε ανάλογους κανόνες για την παρασκευή και την επισήμανση.

3.8. ΑΝΑΔΟΧΟΙ, ΑΠΟ ΚΟΙΝΟΥ ΑΝΑΔΟΧΟΙ, ΑΡΜΟΔΙΟΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΕ (ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11 ΤΟΥ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΥ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΥ)

Κάθε κλινική δοκιμή πρέπει να διαθέτει «ανάδοχο», δηλαδή νομικό ή φυσικό πρόσωπο υπεύθυνο (αρμόδιο) για την έναρξη και τη διαχείριση της κλινικής δοκιμής.

Αυτή η «αρμοδιότητα» δεν πρέπει να συγχέεται με την έννοια της «ευθύνης» για την πρόκληση βλάβης σε ασθενή. Οι κανόνες για την ευθύνη εξαρτώνται από την εφαρμοστέα εθνική νομοθεσία περί ευθύνης και είναι ανεξάρτητοι από την ευθύνη (αρμοδιότητα) του αναδόχου.

¹² EE L 91 της 9.4.2005, σ. 13.

Σε ό,τι αφορά την αρμοδιότητα, είναι σαφώς προτιμότερο να υπάρχει ένας μόνο αρμόδιος ανάδοχος ανά κλινική δοκιμή. Η ύπαρξη ενός και μόνο αναδόχου είναι ο καλύτερος τρόπος για να εξασφαλιστεί ότι όλες οι πληροφορίες που αφορούν το σύνολο της κλινικής δοκιμής παρέχονται στα όργανα που εποπτεύουν την κλινική δοκιμή και ότι λαμβάνονται όλα τα αναγκαία μέτρα.

Ωστόσο, υπάρχει η ανοδική τάση να ξεκινούν οι κλινικές δοκιμές από χαλαρά δίκτυα επιστημόνων ή επιστημονικά ιδρύματα ενός κράτους μέλους ή σε διάφορα κράτη μέλη παράλληλα. Τα δίκτυα αυτά έχουν, σε μερικές περιπτώσεις, για πρακτικούς ή νομικούς λόγους, δυσκολίες να καθορίσουν τον ένα και μοναδικό ανάδοχο μεταξύ των αναδόχων. Τα δίκτυα αυτά ενδέχεται να έχουν, επίσης, πρακτικές ή νομικές δυσκολίες, στον σχηματισμό μιας νομικής οντότητας που θα ενεργεί ως «μοναδικός ανάδοχος».

Για να ξεπεραστεί η δυσκολία αυτή και, παράλληλα, για να εξασφαλιστεί ότι δεν κινδυνεύει η αποτελεσματική εποπτεία της κλινικής δοκιμής, ο προτεινόμενος κανονισμός εισάγει την έννοια της «από κοινού αναδοχής». Στην αρχή όλοι οι από κοινού ανάδοχοι είναι αρμόδιοι για το σύνολο της κλινικής δοκιμής. Ωστόσο, ο προτεινόμενος κανονισμός επιτρέπει στους από κοινού αναδόχους να επιμερίσουν την αρμοδιότητα για τις κλινικές δοκιμές μεταξύ τους. Ακόμα κι αν οι από κοινού ανάδοχοι μοιράσουν τις αρμοδιότητες, ωστόσο, όλοι οι από κοινού ανάδοχοι παραμένουν υπεύθυνοι για τον ορισμό ενός αναδόχου που θα λάβει τα μέτρα που ζητά ένα κράτος μέλος και ο οποίος θα μπορεί να δώσει πληροφορίες για την κλινική δοκιμή στο σύνολό της.

Οι υποχρεώσεις του αναδόχου είναι ανεξάρτητες από το μέρος στο οποίο είναι εγκατεστημένος ο ανάδοχος –είτε στην ΕΕ είτε σε τρίτη χώρα. Εντούτοις, αν ο ανάδοχος είναι εγκατεστημένος σε τρίτη χώρα, για να εξασφαλιστεί η αποτελεσματική εποπτεία μιας κλινικής δοκιμής, πρέπει να υπάρχει πρόσωπο αρμόδιο για την επικοινωνία σε επίπεδο ΕΕ. Η επικοινωνία με το εν λόγω πρόσωπο θεωρείται επικοινωνία με τον ανάδοχο.

3.9. ΑΠΟΖΗΜΙΩΣΗ ΓΙΑ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΖΗΜΙΑΣ (ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12 ΤΟΥ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΥ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΥ)

Με την οδηγία 2001/20/ΕΚ εισήχθη η έννοια της «υποχρεωτικής ασφάλισης/αποζημίωσης». Εξαιτίας αυτής της υποχρεωτικής ασφάλισης/αποζημίωσης αυξήθηκαν σημαντικά οι δαπάνες και η διοικητική επιβάρυνση από τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών, αλλά δεν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν ότι αυξήθηκε ο αριθμός, ή το ποσό, των αποζημιώσεων με την έναρξη ισχύος της οδηγίας.

Στον προτεινόμενο κανονισμό αναγνωρίζεται ότι οι κλινικές δοκιμές δεν συνεπάγονται, σε όλες τις περιπτώσεις, πρόσθετο κίνδυνο για τους ασθενείς σε σχέση με την αγωγή που θα δινόταν σε συνθήκες συνήθους κλινικής πρακτικής. Κατά συνέπεια, όπου δεν υπάρχει πρόσθετος κίνδυνος ή όπου ο πρόσθετος κίνδυνος είναι αμελητέος, δεν είναι αναγκαίο να υπάρχει ειδική αποζημίωση για αποκατάσταση ζημίας (είτε πρόκειται για ασφάλιση είτε για αποζημίωση) για την κλινική δοκιμή. Στις περιπτώσεις αυτές, η ασφαλιστική κάλυψη αστικής ευθύνης του ιατρού, του ιδρύματος ή του προϊόντος παρέχει επαρκή κάλυψη.

Σε περιπτώσεις που μια κλινική δοκιμή *συνεπάγεται πράγματι* πρόσθετο κίνδυνο, ο προτεινόμενος κανονισμός υποχρεώνει τον ανάδοχο να εξασφαλίσει αποζημίωση – είτε μέσω ασφάλισης είτε μέσω μηχανισμού καταβολής αποζημιώσεων. Ως προς αυτό, ο προτεινόμενος κανονισμός επιβάλλει την υποχρέωση στα κράτη μέλη να καθιερώσουν εθνικό μηχανισμό αποζημιώσεων που θα λειτουργεί σε μη κερδοσκοπική βάση. Αυτό θα βοηθήσει ιδιαίτερώς τους μη εμπορικούς αναδόχους να αποκτήσουν κάλυψη απέναντι σε ενδεχόμενες αντισταθμίσεις. Αυτοί οι μη εμπορικοί ανάδοχοι είχαν, από την εισαγωγή –με την οδηγία 2001/20/EK– της «υποχρεωτικής ασφάλισης/αποζημίωσης», μεγάλες δυσκολίες να αποκτήσουν κάλυψη για αντιστάθμιση.

3.10. ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΕΙΣ (ΚΕΦΑΛΑΙΟ 13 ΤΟΥ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΥ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΥ)

Οι διατάξεις για τις επιθεωρήσεις βασίζονται σε μεγάλο βαθμό στην οδηγία 2001/20/EK. Σε ό,τι αφορά την ικανότητα επιθεώρησης, ο προτεινόμενος κανονισμός παρέχει τη νομική βάση για τη διεξαγωγή ελέγχων από το προσωπικό της Επιτροπής στα κράτη μέλη και σε τρίτες χώρες στο πλαίσιο του ενωσιακού κεκτημένου για φάρμακα προοριζόμενα για ανθρώπινη χρήση και κλινικές δοκιμές.

3.11. ΚΑΤΑΡΓΗΣΗ ΠΡΑΞΕΩΝ ΚΑΙ ΕΝΑΡΞΗ ΙΣΧΥΟΣ (ΚΕΦΑΛΑΙΟ 19 ΤΟΥ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΥ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΥ)

Ο προτεινόμενος κανονισμός εξετάζει τις πτυχές που ρυθμίζονται με την οδηγία 2001/20/EK. Συνεπώς, η εν λόγω οδηγία καταργείται.

Για να καταστεί δυνατή η ομαλή μετάβαση από τους κανόνες της (μεταφερθείσας στο εθνικό δίκαιο) οδηγίας 2001/20/EK στον παρόντα κανονισμό, θα ισχύουν παράλληλα, για τρία χρόνια, και οι δύο κανονιστικές δέσμες μετά την ημερομηνία έναρξης εφαρμογής του παρόντος κανονισμού. Αυτό θα διευκολύνει τη μετάβαση, ιδίως για πτυχές της διαδικασίας έγκρισης.

3.12 ΑΠΛΟΥΣΤΕΥΣΗ ΤΩΝ ΟΥΣΙΩΔΩΝ ΚΑΝΟΝΩΝ ΓΙΑ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΜΕ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΧΑΜΗΛΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ

Ο κανονισμός για τις κλινικές δοκιμές εξετάζει δύο διακριτούς κινδύνους: τον κίνδυνο για την ασφάλεια του συμμετέχοντος στη δοκιμή και τον κίνδυνο για την αξιοπιστία των δεδομένων. Ο πρώτος κίνδυνος μπορεί να κυμαίνεται ανάλογα με ένα εύρος παραγόντων, ιδίως:

- την έκταση της γνώσης και της προηγούμενης εμπειρίας που έχει αποκτηθεί από τη χρήση του φαρμάκου (ιδίως, αν το υπό έρευνα φάρμακο έχει άδεια κυκλοφορίας ή όχι στην ΕΕ)· και
- το είδος της παρέμβασης (που μπορεί να κυμαίνεται από απλή αιμοληψία έως πολύπλοκη βιοψία).

Η οδηγία 2001/20/EK έχει επικριθεί αυστηρά, επειδή δεν λαμβάνει υπόψη αυτές τις διαφορές ως προς τους κινδύνους. Αντιθέτως, οι υποχρεώσεις και οι περιορισμοί που

καθορίζονται στην οδηγία 2001/20/EK εφαρμόζονται σε μεγάλο βαθμό ανεξάρτητα από τον κίνδυνο για την ασφάλεια του συμμετέχοντος.

Η πτυχή αυτή συζητείται εκτεταμένα στην έκθεση εκτίμησης αντικτύπου. Βάσει της εν λόγω εκτίμησης αντικτύπου, έχουν ληφθεί δεόντως υπόψη, σε όλο τον προτεινόμενο κανονισμό, πτυχές σχετικές με την αναλογικότητα των κινδύνων.

3.13. Η ΝΟΜΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΤΟΥ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΥ

Το προτεινόμενο νομικό κείμενο έχει τη μορφή κανονισμού και αντικαθιστά την οδηγία 2001/20/EK.

Η νομική μορφή του κανονισμού διασφαλίζει μια συνεκτική διαδικασία για την υποβολή των αιτήσεων έγκρισης κλινικών δοκιμών και των ουσιαστικών τροποποιήσεων τους.

Πράγματι, η εμπειρία δείχνει ποιες δυσκολίες δημιουργούνται όταν τα κράτη μέλη βασίζουν, κατά τη συνεργασία τους, τη δραστηριότητά τους σε παρόμοιους αλλά διαφορετικούς εθνικούς νόμους μεταφοράς. Μόνον η νομική μορφή ενός κανονισμού εξασφαλίζει ότι τα κράτη μέλη βασίζουν την αξιολόγηση μιας αίτησης για την έγκριση κλινικής δοκιμής σε ένα πανομοιότυπο κείμενο, και όχι σε αποκλίνοντα εθνικά μέτρα εφαρμογής.

Αυτό ισχύει όχι μόνο για τη συνολική διαδικασία έγκρισης αλλά και για όλα τα άλλα θέματα που εξετάζει ο παρών κανονισμός, όπως η κοινοποίηση για την ασφάλεια κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών και οι απαιτήσεις για την επισήμανση των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο μιας κλινικής δοκιμής.

Επιπλέον, από την εμπειρία φαίνεται ότι τα κράτη μέλη δεν χρησιμοποίησαν σωστά τη διαδικασία μεταφοράς στην εθνική νομοθεσία και εισήγαγαν πρόσθετες διαδικαστικές απαιτήσεις.

Τέλος, η νομική μορφή του κανονισμού έχει σημαντικό απλουστευτικό αποτέλεσμα. Η αντικατάσταση μέτρων μεταφοράς σε εθνικό επίπεδο επιτρέπει στους σχετικούς συντελεστές να σχεδιάζουν και να διεξάγουν την κλινική δοκιμή, συμπεριλαμβανομένων των πολυεθνικών κλινικών δοκιμών, βάσει κανονιστικού πλαισίου και όχι σε βάση «συρραφής» 27 εθνικών πλαισίων μεταφοράς στα κράτη μέλη.

Παρά τη νομική μορφή του κανονισμού, ωστόσο, εξακολουθούν να υπάρχουν τομείς όπου το ρυθμιστικό πλαίσιο σε επίπεδο ΕΕ θα συνοδεύεται από εθνικούς νόμους: ως παράδειγμα αναφέρονται κανόνες για τον καθορισμό του νόμιμου εκπροσώπου του συμμετέχοντος, καθώς και ουσιώδεις κανόνες για την ευθύνη στην περίπτωση ζημιών.

3.14. ΑΡΜΟΛΙΟΤΗΤΕΣ, ΔΙΠΛΗ ΝΟΜΙΚΗ ΒΑΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΟΤΗΤΑ

Ο προτεινόμενος κανονισμός βασίζεται, όπως η οδηγία 2001/20/EK, στο άρθρο 114 της Συνθήκης για τη λειτουργία της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΣΛΕΕ). Επιπλέον, ο

προτεινόμενος κανονισμός βασίζεται στο άρθρο 168 παράγραφος 4 στοιχείο γ) της ΣΛΕΕ.

Ο προτεινόμενος κανονισμός βασίζεται στο άρθρο 114 της ΣΛΕΕ, καθώς αποβλέπει στην εναρμόνιση του ρυθμιστικού πλαισίου για τις κλινικές δοκιμές. Επιπροσθέτως, ο προτεινόμενος κανονισμός αποβλέπει στο να συμβάλει στην εναρμόνιση των κανόνων για τα φάρμακα που κυκλοφορούν στην αγορά, συμπεριλαμβανομένης της διάθεσής τους στην αγορά. Τέλος, ο προτεινόμενος κανονισμός αποβλέπει στην εναρμόνιση των κανόνων για τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο μιας κλινικής δοκιμής, ώστε να επιτρέπεται η ελεύθερη κυκλοφορία τους στην Ένωση.

Σε ό,τι αφορά την εναρμόνιση των κανόνων για τις κλινικές δοκιμές, κάθε μεγάλη κλινική δοκιμή διενεργείται στην πράξη σε περισσότερα του ενός κράτη μέλη. Επιπλέον, τα αποτελέσματα που προκύπτουν από μια κλινική δοκιμή μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βάση για άλλες κλινικές δοκιμές. Για το θέμα αυτό έχει σημασία να εξασφαλιστεί ότι οι κανόνες για τα δικαιώματα και την ασφάλεια των ασθενών καθώς και για την αξιοπιστία και την ανθεκτικότητα των δεδομένων είναι εναρμονισμένοι ώστε να μπορούν να αναγνωριστούν σε όλη την Ένωση.

Όσον αφορά την εναρμόνιση των κανόνων για τα φάρμακα γενικά, οι εναρμονισμένοι κανόνες για τις κλινικές δοκιμές δίνουν τη δυνατότητα να γίνεται αναφορά στα αποτελέσματα και στα ευρήματα των κλινικών δοκιμών, συμπεριλαμβανομένων των επακόλουθων μεταβολών και επεκτάσεων της άδειας κυκλοφορίας στην αγορά, στις αιτήσεις για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σε ένα φάρμακο στην αγορά της Ένωσης.

Σχετικά με την εναρμόνιση των κανόνων για φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο μιας κλινικής δοκιμής, πρέπει να υπενθυμιστεί ότι τα φάρμακα που προορίζονται για δοκιμές έρευνας και ανάπτυξης εξαιρούνται από τον κοινοτικό κώδικα για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση. Τέτοιου είδους φάρμακα μπορεί να έχουν παραχθεί σε διαφορετικό κράτος μέλος από εκείνο στο οποίο διεξάγεται η κλινική δοκιμή. Συνεπώς, τα εν λόγω προϊόντα δεν επωφελούνται από το παράγωγο δίκαιο της Ένωσης που εξασφαλίζει την ελεύθερη κυκλοφορία τους και, παράλληλα, διατηρεί υψηλό επίπεδο προστασίας της υγείας του ανθρώπου.

Επιπλέον, ο προτεινόμενος κανονισμός βασίζεται στο άρθρο 168 παράγραφος 4 στοιχείο γ) της ΣΛΕΕ, καθώς αποσκοπεί στον καθορισμό υψηλών προτύπων ποιότητας και ασφάλειας για τα φάρμακα. Σύμφωνα με το άρθρο 168 παράγραφος 4 και το άρθρο 4 παράγραφος 2 στοιχείο ια) της ΣΛΕΕ, αυτή η αρμοδιότητα της Ένωσης είναι –όπως το άρθρο 114 της ΣΛΕΕ– επιμεριζόμενη αρμοδιότητα που ασκείται με την έκδοση του προτεινόμενου κανονισμού.

Σκοπός της παρούσας πρότασης κανονισμού είναι η διαμόρφωση υψηλών προτύπων ποιότητας και ασφάλειας για τα φάρμακα με δύο τρόπους:

- Εξασφαλίζεται ότι τα δεδομένα που προκύπτουν από τις κλινικές δοκιμές είναι αξιόπιστα και ανθεκτικά και, συνεπώς, ότι οι αγωγές και τα φάρμακα που υποτίθεται ότι είναι «ασφαλέστερα» για τον ασθενή βασίζονται σε αξιόπιστα και ανθεκτικά κλινικά δεδομένα. Μόνον αν τα δεδομένα βάσει των οποίων λαμβάνονται οι αποφάσεις είναι αξιόπιστα και ανθεκτικά, μπορούν οι ρυθμιστικές αρχές, οι επιστήμονες, οι φαρμακοβιομηχανίες και το κοινό να

αποφασίζουν σωστά, ώστε να υπάρχει εγγυημένο επίπεδο ποιότητας και ασφάλειας για τα φάρμακα. Οι διατάξεις που σχετίζονται με αυτό αφορούν ιδίως τη διαδικασία χορήγησης έγκρισης, τους κανόνες διεξαγωγής της κλινικής δοκιμής και, μεταξύ άλλων, τους κανόνες για την παρακολούθηση και την εποπτεία από τα κράτη μέλη.

- Τίθεται ως στόχος η διαμόρφωση υψηλών προτύπων τα οποία εξασφαλίζουν την ποιότητα και την ασφάλεια των φαρμάκων που χορηγούνται στους συμμετέχοντες σε μια κλινική δοκιμή (ενώ αναγνωρίζεται ότι η εξασφάλιση αυτή είναι δυνατή μόνο εντός των περιορισμών της έλλειψης γνώσεων που χαρακτηρίζει μια κλινική δοκιμή): αυτό εξασφαλίζεται, μεταξύ άλλων, με τη διαδικασία έγκρισης που θεσπίζει η παρούσα πρόταση κανονισμού, καθώς και με τους κανόνες για την παρασκευή των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο των κλινικών δοκιμών, της κοινοποίησης για την ασφάλεια και των επιθεωρήσεων.

Το άρθρο 168 παράγραφος 4 στοιχείο γ) της ΣΛΕΕ δεν μπορεί να λειτουργήσει ως μία και μόνη νομική βάση, αλλά χρειάζεται να συμπληρωθεί με τη νομική βάση του άρθρου 114 της ΣΛΕΕ για τους ακόλουθους λόγους:

- όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η πρόταση κανονισμού επιδιώκει ισότιμα τόσο την καθιέρωση και λειτουργία της εσωτερικής αγοράς όσο και τη διαμόρφωση υψηλών προτύπων για την ποιότητα και την ασφάλεια των φαρμάκων·
- η πρόταση κανονισμού επιδιώκει τη διαμόρφωση υψηλών προτύπων όσον αφορά την ποιότητα και την ασφάλεια, αλλά επίσης και όσον αφορά την *αποτελεσματικότητα* των φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση: εξασφαλίζει ότι, από πλευράς ασφάλειας, οι συμμετέχοντες σε μια κλινική δοκιμή μπορούν να λαμβάνουν αποτελεσματική φαρμακευτική αγωγή. Αποσκοπεί, επίσης, στο να εξασφαλίσει ότι τα δεδομένα που προκύπτουν από την κλινική δοκιμή είναι αξιόπιστα και ανθεκτικά, όχι μόνο όσον αφορά την ποιότητα και την ασφάλεια αλλά και όσον αφορά την *αποτελεσματικότητα* του φαρμάκου. Ωστόσο, αυτή η πτυχή της αποτελεσματικότητας δεν περιλαμβάνεται σαφώς στο άρθρο 168 παράγραφος 4 στοιχείο γ) της ΣΛΕΕ. Αυτή η πτυχή της δημόσιας υγείας εξετάζεται μάλλον στο άρθρο 114 παράγραφος 3 της ΣΛΕΕ (υψηλό επίπεδο προστασίας).

Τέτοιες καταστάσεις δεν είχαν αντιμετωπιστεί ικανοποιητικά έως την έναρξη ισχύος της οδηγίας 2001/20/EK. Οι νομοθετικές, κανονιστικές και διοικητικές διατάξεις διέφεραν από το ένα κράτος μέλος στο άλλο. Οι διαφορές αυτές ανάγκασαν τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας ενός φαρμάκου να προσαρμόζουν ανάλογα τις αιτήσεις τους για τη θέση σε κυκλοφορία στην αγορά. Αποτελούσαν, επίσης, εμπόδιο για τη διανομή των εν λόγω προϊόντων. Αυτό είχε άμεσο αντίκτυπο στην ολοκλήρωση και λειτουργία της εσωτερικής αγοράς.

Η νομοθεσία της ΕΕ για τις κλινικές δοκιμές επιχειρεί να ανταποκριθεί στην ανάγκη αυτή. Καθορίζει, σε επίπεδο Ένωσης, τους διαδικαστικούς κανόνες που πρέπει να τηρούνται για πτυχές, όπως η έγκριση και η διεξαγωγή των κλινικών δοκιμών, η κοινοποίηση της ασφάλειας, η παρασκευή και η επισήμανση των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε μια κλινική δοκιμή.

Για τη ρύθμιση των θεμάτων που αφορούν τις κλινικές δοκιμές, η Ένωση ασκεί επιμερισμένη αρμοδιότητα σύμφωνα με το άρθρο 4 παράγραφος 2 της ΣΛΕΕ.

Οποιαδήποτε αλλαγή στους κανόνες αυτούς από τα κράτη μέλη θα ερχόταν σε αντίθεση με τις απαιτήσεις της Συνθήκης, αφού μόνο η Ένωση μπορεί να τους αλλάξει.

Βάσει αυτών, για τη ρύθμιση των κλινικών δοκιμών, η Συνθήκη θέτει όρια όσον αφορά την εναρμόνιση των δεοντολογικών πτυχών που άπτονται της έγκρισης και της ρύθμισης των κλινικών δοκιμών. Οι δεοντολογικές πτυχές αφορούν, ιδίως, την ανάγκη για «εν επιγνώσει συναίνεση» από τον συμμετέχοντα ή τον νόμιμο εκπρόσωπό του. Ανεξάρτητα από τον κίνδυνο που μπορεί να ενέχει μια κλινική δοκιμή για τον συμμετέχοντα, το γεγονός και μόνο ότι η θεραπεία είναι μέρος ενός πειράματος καθιστά αναγκαία –από δεοντολογική άποψη– την απόκτηση εν επιγνώσει συναίνεσης του συμμετέχοντος στη δοκιμή. Γι' αυτό, οι πτυχές της αξιολόγησης που αφορούν την «εν επιγνώσει συναίνεση» δεν αποτελούν μέρος της συνεργασίας των κρατών μελών, αλλά αξιολογούνται από κάθε κράτος μέλος ξεχωριστά.

Υπάρχουν επίσης αρκετές πτυχές εγγενώς εθνικής φύσης, συγκεκριμένα:

- κανόνες για τον προσδιορισμό του «νόμιμου εκπροσώπου» ενός συμμετέχοντος που δεν μπορεί να δώσει εν επιγνώσει συναίνεση (για παράδειγμα, επειδή είναι παιδί): οι κανόνες αυτοί διαφέρουν σε μεγάλο βαθμό στην ΕΕ, ανάλογα με την εθνική παράδοση και τις πρακτικές·
- οι κανόνες για την έκταση και τις προϋποθέσεις της ευθύνης για τις ζημιές που υπέστη κάποιος συμμετέχων: οι κανόνες αυτοί είναι βαθειά ριζωμένοι στο εθνικό αστικό δίκαιο για την ιατρική ευθύνη. Αυτό ισχύει όχι μόνο για τον βαθμό αμέλειας (π.χ. ανυπαίτια ή αντικειμενική ευθύνη) αλλά και για τους κανόνες που αφορούν το βάρος της αποδείξεως και τον υπολογισμό της έκτασης της ζημίας.

Κατά συνέπεια, ενώ η ρύθμιση των κλινικών δοκιμών και, ιδίως, η αναθεώρηση της οδηγίας 2001/20/ΕΚ, είναι συμβατές με την αρχή της επικουρικότητας, οι Συνθήκες θέτουν όρια τα οποία πρέπει να γίνουν σεβαστά.

4. ΔΗΜΟΣΙΟΝΟΜΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

Οι δημοσιονομικές επιπτώσεις της παρούσας πρότασης είναι οι εξής:

- κόστος των βάσεων δεδομένων (εφάπαξ δαπάνες και δαπάνες συντήρησης)·
- προσωπικό της Επιτροπής για τη διαχείριση της λειτουργίας του κανονισμού·
- κόστος συνεδριάσεων των κρατών μελών για να εξασφαλιστεί ότι η διαδικασία έγκρισης που προβλέπεται στον κανονισμό λειτουργεί σωστά·
- έξοδα προσωπικού της Επιτροπής και άλλα για τη διεξαγωγή ελέγχων και επιθεωρήσεων της Ένωσης

Λεπτομερή στοιχεία για το κόστος περιέχονται στο νομοθετικό δημοσιονομικό δελτίο. Στην έκθεση εκτίμησης αντικτύπου περιέχεται επίσης διεξοδική ανάλυση του κόστους.

Τα έξοδα θα καλύπτονται από τον προϋπολογισμό που προβλέπεται για το πρόγραμμα «Υγεία για την Ανάπτυξη» 2014-2020

Πρόταση

ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

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

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

ΤΟ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ,

Έχοντας υπόψη τη Συνθήκη για τη λειτουργία της Ευρωπαϊκής Ένωσης, και ιδίως το άρθρο 114 και το άρθρο 168 παράγραφος 4 στοιχείο γ),

Έχοντας υπόψη την πρόταση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής¹³,

Κατόπιν διαβίβασης του σχεδίου νομοθετικής πράξης στα εθνικά κοινοβούλια,

Έχοντας υπόψη τη γνώμη της Ευρωπαϊκής Οικονομικής και Κοινωνικής Επιτροπής¹⁴,

Έχοντας υπόψη τη γνώμη της Επιτροπής των Περιφερειών¹⁵,

Υστερα από διαβούλευση με τον Ευρωπαίο Επόπτη Προστασίας Δεδομένων¹⁶,

Αποφασίζοντας σύμφωνα με τη συνήθη νομοθετική διαδικασία¹⁷,

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- (1) Σε μια κλινική δοκιμή η ασφάλεια και τα δικαιώματα των συμμετεχόντων πρέπει να προστατεύονται και τα στοιχεία που προκύπτουν να είναι αξιόπιστα και ανθεκτικά.
- (2) Για να είναι δυνατός ο ανεξάρτητος έλεγχος της τήρησης των εν λόγω αρχών, μια κλινική δοκιμή πρέπει να υπόκειται σε προέγκριση.
- (3) Ο υπάρχων ορισμός της κλινικής δοκιμής, όπως περιέχεται στην οδηγία 2001/20/EK του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 4ης Απριλίου 2001, για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών όσον αφορά την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές δοκιμές

¹³ EE C της, σ. .

¹⁴ EE C της, σ. .

¹⁵ EE C της, σ. .

¹⁶ XXX.

¹⁷ EE C της, σ. .

φαρμάκων προοριζομένων για τον άνθρωπο¹⁸ θα πρέπει να αποσαφηνιστεί. Για τον σκοπό αυτό, η έννοια της κλινικής δοκιμής θα πρέπει να οριστεί επακριβώς με την εισαγωγή ευρύτερης έννοιας της «κλινικής μελέτης», της οποίας η κλινική δοκιμή αποτελεί κατηγορία. Η εν λόγω κατηγορία θα πρέπει να οριστεί με βάση ειδικά κριτήρια. Η προσέγγιση αυτή λαμβάνει υπόψη τις διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές και είναι σύμφωνη με τη νομοθεσία που διέπει τα φάρμακα, η οποία βασίζεται στη διάκριση «κλινικής δοκιμής» και «μη παρεμβατικής μελέτης».

- (4) Η οδηγία 2001/20/EK είχε σκοπό την απλούστευση και εναρμόνιση των διοικητικών διατάξεων που διέπουν τις κλινικές δοκιμές στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Ωστόσο, η εμπειρία δείχνει ότι μόνο μερικώς επιτεύχθηκε η εναρμόνιση των ρυθμίσεων για τις κλινικές δοκιμές. Αυτό καθιστά ιδιαίτερα δύσκολη τη διεξαγωγή μιας κλινικής δοκιμής σε πολλά κράτη μέλη. Από τις επιστημονικές εξελίξεις, ωστόσο, φαίνεται ότι οι μελλοντικές κλινικές δοκιμές θα στοχεύουν περισσότερο σε ειδικές κατηγορίες ασθενών, όπως υποσύνολα που προσδιορίζονται βάσει γονιδιακών πληροφοριών. Για να συμπεριληφθεί επαρκής αριθμός ασθενών σε τέτοιου είδους δοκιμές, ενδέχεται να χρειάζεται συμμετοχή από πολλά, αν όχι από όλα, τα κράτη μέλη. Οι νέες διαδικασίες έγκρισης των κλινικών δοκιμών πρέπει να ενθαρρύνουν τη συμπερίληψη όσο το δυνατόν περισσότερων κρατών μελών. Συνεπώς, για να απλουστευτούν οι διαδικασίες υποβολής μιας αίτησης, πρέπει να αποφευχθεί η παράλληλη υποβολή ταυτόσημων σε μεγάλο βαθμό πληροφοριών και να αντικατασταθεί από την υποβολή μιας αίτησης μέσω μιας και μόνο πύλης υποβολής για όλα τα οικεία κράτη μέλη.
- (5) Η εμπειρία από την οδηγία 2001/20/EK έδειξε επίσης ότι ο σκοπός της απλούστευσης και της εναρμόνισης των διοικητικών διατάξεων που διέπουν τις κλινικές δοκιμές στην Ένωση δεν μπορεί να επιτευχθεί με μια νομοθετική πράξη, όπως η οδηγία, αλλά μπορεί να επιτευχθεί μόνο με έναν κανονισμό. Μόνον η νομική μορφή ενός κανονισμού εξασφαλίζει ότι τα κράτη μέλη βασίζουν την αξιολόγηση μιας αίτησης για την έγκριση διεξαγωγής μιας κλινικής δοκιμής σε ταυτόσημα κριτήρια, και όχι σε αποκλίνοντα μέτρα εθνικής εφαρμογής. Αυτό ισχύει όχι μόνο για τη συνολική διαδικασία έγκρισης αλλά και για όλα τα άλλα θέματα που εξετάζει ο παρών κανονισμός, όπως η κοινοποίηση για την ασφάλεια κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών και οι απαιτήσεις για την επισήμανση των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο μιας κλινικής δοκιμής.
- (6) Τα οικεία κράτη μέλη θα πρέπει να συνεργάζονται στην αξιολόγηση μιας αίτησης έγκρισης για τη διεξαγωγή μιας κλινικής δοκιμής. Η συνεργασία αυτή δεν μπορεί να περιλαμβάνει πτυχές εγγενώς εθνικές ούτε δεοντολογικές πτυχές μιας κλινικής δοκιμής, όπως η εν επιγνώσει συναίνεση.
- (7) Η διαδικασία θα πρέπει να είναι ευέλικτη και αποτελεσματική, ώστε να αποφεύγονται οι διοικητικές καθυστερήσεις για την έναρξη της κλινικής δοκιμής.
- (8) Τα χρονοδιαγράμματα για την αξιολόγηση του φακέλου μιας αίτησης για την έγκριση κλινικών δοκιμών θα πρέπει να επαρκούν για την αξιολόγηση του φακέλου και, παράλληλα, να διασφαλίζουν την ταχεία πρόσβαση σε νέες, καινοτομικές αγωγές και να εγγυώνται ότι η Ένωση παραμένει ελκυστικό μέρος για τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών. Με βάση αυτά, η οδηγία 2001/20/EK εισήγαγε την έννοια της σιωπηρούς

¹⁸

EE L 121 της 1.5.2001, σ. 34.

έγκρισης. Η έννοια αυτή θα πρέπει να εξακολουθήσει να υφίσταται, ώστε να εξασφαλιστεί ότι τηρούνται τα χρονοδιαγράμματα. Στην περίπτωση εκδήλωσης μιας κρίσης στον τομέα της δημόσιας υγείας, τα κράτη μέλη θα πρέπει να έχουν τη δυνατότητα ταχείας αξιολόγησης και έγκρισης της αίτησης για την έγκριση κλινικής δοκιμής. Συνεπώς, δεν θα πρέπει να καθορίζονται ελάχιστες προθεσμίες για την έγκριση κλινικής δοκιμής.

- (9) Ο κίνδυνος για την ασφάλεια του συμμετέχοντος σε μια κλινική δοκιμή απορρέει κυρίως από δύο πηγές: το υπό έρευνα φάρμακο και την παρέμβαση. Πολλές κλινικές δοκιμές, ωστόσο, δημιουργούν έναν ελάχιστο πρόσθετο κίνδυνο για την ασφάλεια του συμμετέχοντος σε σχέση με τη συνήθη κλινική πρακτική. Αυτό συμβαίνει ιδίως όταν το υπό έρευνα φάρμακο καλύπτεται από άδεια κυκλοφορίας (π.χ. η ποιότητα, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα έχουν ήδη αξιολογηθεί κατά τη διαδικασία της άδειας κυκλοφορίας) και όταν η παρέμβαση δημιουργεί μόνο πολύ περιορισμένο πρόσθετο κίνδυνο στον ασθενή σε σύγκριση με τη συνήθη κλινική πρακτική. Αυτές οι «κλινικές δοκιμές χαμηλής παρέμβασης» έχουν συχνά πολύ μεγάλη σημασία για την αξιολόγηση των συνήθων φαρμακευτικών αγωγών και διαγνώσεων, βελτιστοποιούν τη χρήση των φαρμάκων και, συνεπώς, συμβάλλουν σε δημόσια υγεία υψηλού επιπέδου. Θα πρέπει να υπόκεινται σε λιγότερο αυστηρούς κανόνες, όπως συντομότερες προθεσμίες έγκρισης.
- (10) Η αξιολόγηση της αίτησης για τη διεξαγωγή κλινικής δοκιμής θα πρέπει να εξετάζει ιδίως τα προσδοκώμενα θεραπευτικά οφέλη και τα οφέλη για τη δημόσια υγεία («σπουδαιότητα») καθώς και τον κίνδυνο και τις δυσάρεστες επιπτώσεις για τον συμμετέχοντα. Ως προς τη σπουδαιότητα, πολλές πτυχές θα πρέπει να ληφθούν υπόψη, συμπεριλαμβανομένου του αν οι κλινικές δοκιμές έχουν προταθεί ή επιβληθεί από τις ρυθμιστικές αρχές που είναι επιφορτισμένες με την αξιολόγηση ενός φαρμάκου και την άδεια για τη θέση σε κυκλοφορία του εν λόγω φαρμάκου στην αγορά.
- (11) Η διαδικασία έγκρισης θα πρέπει να δίνει τη δυνατότητα αναστολής της αξιολόγησης, ώστε να έχει τη δυνατότητα ο ανάδοχος να εξετάσει θέματα ή σχόλια που προκύπτουν κατά την αξιολόγηση του φακέλου της αίτησης. Για τη μέγιστη διάρκεια της αναστολής θα πρέπει να συνεκτιμάται αν η κλινική δοκιμή είναι κλινική δοκιμή χαμηλής παρέμβασης ή όχι. Επιπλέον, θα πρέπει να εξασφαλιστεί ότι, ύστερα από το τέλος της αναστολής, υπάρχει πάντα επαρκής χρόνος για την αξιολόγηση των πρόσθετων πληροφοριών που υποβλήθηκαν.
- (12) Ορισμένες πτυχές σε μια αίτηση για τη διεξαγωγή κλινικής δοκιμής αφορούν ζητήματα εγγενώς εθνικής φύσης ή δεοντολογικές πτυχές μιας κλινικής δοκιμής. Τα ζητήματα αυτά δεν θα πρέπει να αξιολογηθούν σε συνεργασία όλων των οικείων κρατών μελών.
- (13) Η έγκριση για τη διεξαγωγή κλινικής δοκιμής θα πρέπει να εξετάζει όλες τις πτυχές που αφορούν την προστασία του συμμετέχοντος και την αξιοπιστία και την ανθεκτικότητα των δεδομένων. Η άδεια για τη διεξαγωγή μιας κλινικής δοκιμής θα πρέπει, συνεπώς, να περιέχεται σε μία μόνο διοικητική απόφαση του οικείου κράτους μέλους.
- (14) Θα πρέπει να επαφίεται στο οικείο κράτος μέλος ο ορισμός του κατάλληλου οργανισμού ή οργανισμών που θα ασχοληθούν με την αξιολόγηση. Η εν λόγω

απόφαση είναι θέμα εσωτερικής οργάνωσης κάθε κράτους μέλους. Τα κράτη μέλη θα πρέπει να εξασφαλίζουν, κατά τον προσδιορισμό του κατάλληλου οργανισμού ή οργανισμών, αν θα συμμετάσχουν μη ειδικοί και ασθενείς. Επίσης, θα πρέπει να εγγυώνται την ύπαρξη της αναγκαίας εμπειρογνωμοσύνης. Σε κάθε περίπτωση πάντως και σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές, η αξιολόγηση θα πρέπει να γίνεται από κοινού από εύλογο αριθμό ατόμων που έχουν όλα τα προσόντα και την πείρα που είναι αναγκαία. Τα πρόσωπα που αξιολογούν την αίτηση θα πρέπει να είναι ανεξάρτητα από τον ανάδοχο, το ίδρυμα του κέντρου δοκιμών και τους εμπλεκόμενους ερευνητές, καθώς και ανεπηρέαστα από οποιαδήποτε άλλη αθέμιτη επιρροή.

- (15) Στην πράξη, κατά την υποβολή μιας αίτησης για την έγκριση διεξαγωγής μιας κλινικής δοκιμής, οι ανάδοχοι δεν έχουν πάντα πλήρη βεβαιότητα για τα κράτη μέλη στα οποία ενδέχεται να διεξαχθεί μια κλινική δοκιμή. Θα πρέπει να είναι δυνατόν για τους αναδόχους να υποβάλουν μια αίτηση αποκλειστικά και μόνο βάσει των εγγράφων που αξιολογούνται από κοινού από εκείνα τα κράτη μέλη στα οποία θα μπορούσε να διεξαχθεί η κλινική δοκιμή.
- (16) Θα πρέπει να επιτραπεί στον ανάδοχο να αποσύρει την αίτηση για την έγκριση της διεξαγωγής μιας κλινικής δοκιμής. Για να εξασφαλιστεί η αξιόπιστη λειτουργία της διαδικασίας αξιολόγησης, ωστόσο, η αίτηση για την έγκριση μιας κλινικής δοκιμής θα πρέπει να αποσύρεται μόνο για ολόκληρη την κλινική δοκιμή. Ο ανάδοχος θα πρέπει να μπορεί να υποβάλει νέα αίτηση για την έγκριση μιας κλινικής δοκιμής μετά την απόσυρση μιας αίτησης.
- (17) Στην πράξη, για να καταστεί δυνατή η επίτευξη των στόχων της επιλογής συμμετεχόντων ή για άλλους λόγους, οι ανάδοχοι ενδέχεται να ενδιαφέρονται να επεκτείνουν την κλινική δοκιμή σε πρόσθετα κράτη μέλη μετά την αρχική έγκριση διεξαγωγής της κλινικής δοκιμής. Θα πρέπει να προβλεφθεί η ύπαρξη εγκριτικού μηχανισμού ώστε να επιτρέπεται η επέκταση αυτή και να αποφεύγεται παράλληλα η επαναξιολόγηση της αίτησης από όλα τα οικεία κράτη μέλη που συμμετείχαν στην αρχική έγκριση της κλινικής δοκιμής.
- (18) Οι κλινικές δοκιμές συνήθως υπόκεινται σε πολλές τροποποιήσεις μετά την έγκρισή τους. Οι τροποποιήσεις αυτές ενδέχεται να αφορούν τη διεξαγωγή, τον σχεδιασμό, τη μεθοδολογία, το υπό έρευνα φάρμακο ή το συγχωρηγούμενο φάρμακο ή τον ερευνητή ή το κέντρο δοκιμών. Όταν οι εν λόγω τροποποιήσεις έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην ασφάλεια ή τα δικαιώματα των συμμετεχόντων ή στην αξιοπιστία και την ανθεκτικότητα των δεδομένων που προκύπτουν από την κλινική δοκιμή, θα πρέπει να υπόκεινται σε εγκριτική διαδικασία παρόμοια με τη διαδικασία αρχικής έγκρισης.
- (19) Το περιεχόμενο του φακέλου της αίτησης για την έγκριση μιας κλινικής δοκιμής θα πρέπει να εναρμονιστεί, ώστε να εξασφαλιστεί ότι όλα τα κράτη μέλη έχουν τις ίδιες διαθέσιμες πληροφορίες και για να απλουστευτεί η διαδικασία αίτησης για κλινικές δοκιμές.
- (20) Για να αυξηθεί η διαφάνεια στον τομέα των κλινικών δοκιμών, τα δεδομένα των κλινικών δοκιμών που υποβάλλονται για την υποστήριξη μιας αίτησης θα πρέπει να βασίζονται μόνο στις κλινικές δοκιμές που καταγράφονται σε βάση δεδομένων στην οποία υπάρχει δημόσια πρόσβαση.

- (21) Εναπόκειται στα κράτη μέλη να ορίσουν τις γλωσσικές απαιτήσεις για τον φάκελο της αίτησης. Για να εξασφαλιστεί ότι η αξιολόγηση της αίτησης έγκρισης μιας κλινικής δοκιμής διεκπεραιώνεται ομαλά, τα κράτη μέλη θα θεωρήσουν ότι αποδέχονται μια κατανοητή από όλους γλώσσα στον ιατρικό τομέα ως τη γλώσσα της τεκμηρίωσης που δεν απευθύνεται στον συμμετέχοντα.
- (22) Η ανθρώπινη αξιοπρέπεια και το δικαίωμα στην ακεραιότητα του προσώπου αναγνωρίζονται στον Χάρτη των Θεμελιωδών Δικαιωμάτων της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Ειδικότερα, σύμφωνα με τον Χάρτη, δεν μπορεί να γίνεται παρέμβαση στο πεδίο της βιολογίας και της ιατρικής χωρίς ελεύθερη και εν επιγνώσει συναίνεση του ενδιαφερόμενου προσώπου. Στην οδηγία 2001/20/EK περιέχεται εκτεταμένο σύνολο κανόνων για την προστασία των συμμετεχόντων στις δοκιμές. Οι κανόνες αυτοί πρέπει να διατηρηθούν. Σχετικά με τους κανόνες που αφορούν τον ορισμό του νόμιμου εκπροσώπου των ανίκανων προς δικαιοπραξία προσώπων και των ανηλίκων, οι κανόνες αυτοί διαφέρουν μεταξύ των κρατών μελών. Θα πρέπει, συνεπώς, τα κράτη μέλη να καθορίσουν τον νόμιμο εκπρόσωπο των ανίκανων προς δικαιοπραξία προσώπων και ανηλίκων.
- (23) Ο παρών κανονισμός θα πρέπει να παρέχει σαφείς κανόνες για την εν επιγνώσει συναίνεση σε καταστάσεις εκτάκτου ανάγκης, όπου στην πράξη δεν είναι δυνατόν να υπάρξει εν επιγνώσει συναίνεση. Τέτοιες καταστάσεις αφορούν περιπτώσεις κατά τις οποίες, παραδείγματος χάριν, ο ασθενής αντιμετωπίζει μια αιφνίδια κλινική κατάσταση που απειλεί τη ζωή εξαιτίας πολλαπλών τραυμάτων, εγκεφαλικών επεισοδίων ή επεισοδίων καρδιακής προσβολής, που απαιτούν άμεση ιατρική παρέμβαση. Σε τέτοιες περιπτώσεις, μπορεί να είναι σκόπιμη η παρέμβαση στο πλαίσιο, ήδη εγκεκριμένης, κλινικής δοκιμής που βρίσκεται σε εξέλιξη. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, σε ασθενείς με απώλεια συνείδησης και ελλείψει ενός άμεσα παρόντος νομικού εκπροσώπου, δεν είναι δυνατόν να ληφθεί η εν επιγνώσει συναίνεση πριν από την παρέμβαση. Επομένως, ο κανονισμός θα πρέπει να προβλέπει σαφείς κανόνες σύμφωνα με τους οποίους οι εν λόγω ασθενείς μπορούν να συμμετέχουν στην κλινική δοκιμή υπό πολύ αυστηρές προϋποθέσεις. Επιπλέον, η εν λόγω κλινική δοκιμή θα πρέπει να αφορά άμεσα την κλινική κατάσταση στην οποία οφείλεται η αδυναμία του ασθενούς να δώσει εν επιγνώσει συναίνεση. Πρέπει να γίνεται σεβαστή οποιαδήποτε αντίρρηση που έχει προηγουμένως εκφράσει ο ασθενής, ενώ θα πρέπει να επιδιώκεται να ληφθεί η εν επιγνώσει συναίνεση του συμμετέχοντος το ταχύτερο δυνατό.
- (24) Σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές, η ελεύθερη και εν επιγνώσει συναίνεση του συμμετέχοντος θα πρέπει να γίνεται γραπτώς, εκτός από εξαιρετικές περιστάσεις. Θα πρέπει να βασίζεται σε πληροφορίες σαφείς, σχετικές με το θέμα και κατανοητές από τον συμμετέχοντα στη δοκιμή.
- (25) Για να μπορέσουν οι ασθενείς να αξιολογήσουν τις δυνατότητες συμμετοχής τους σε μια κλινική δοκιμή και να επιτρέψουν την αποτελεσματική εποπτεία μιας κλινικής δοκιμής από το οικείο κράτος μέλος, θα πρέπει να γνωστοποιούνται η έναρξη της κλινικής δοκιμής, το τέλος της διαδικασίας επιλογής των συμμετεχόντων στην κλινική δοκιμή και το τέλος της κλινικής δοκιμής. Σύμφωνα με τα διεθνή πρότυπα, τα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής θα πρέπει να αναφέρονται στις αρμόδιες αρχές εντός ενός έτους από το τέλος της κλινικής δοκιμής.

- (26) Για να μπορέσει ο ανάδοχος να αξιολογήσει όλες τις δυνητικά χρήσιμες πληροφορίες για την ασφάλεια, ο ερευνητής θα πρέπει να αναφέρει σ' αυτόν όλα τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα.
- (27) Ο ανάδοχος θα πρέπει να αξιολογήσει τις πληροφορίες που έλαβε από τον ερευνητή και να αναφέρει στον Οργανισμό τις πληροφορίες για την ασφάλεια από σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα που συνιστούν εικαζόμενες απροσδόκητες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.
- (28) Ο Οργανισμός θα πρέπει να διαβιβάσει τις πληροφορίες αυτές στα κράτη μέλη ώστε να τις αξιολογήσουν.
- (29) Τα μέλη της Διεθνούς Διάσκεψης για την Εναρμόνιση των Τεχνικών Απαιτήσεων για την Καταχώριση των Φαρμακευτικών Προϊόντων για Ανθρώπινη Χρήση (ICH) συμφώνησαν σχετικά με ένα λεπτομερές σύνολο κατευθυντήριων γραμμών για την ορθή κλινική πρακτική που αποτελούν πλέον ένα διεθνώς αποδεκτό πρότυπο για τον σχεδιασμό, τη διεξαγωγή, την καταγραφή και την κοινοποίηση των κλινικών δοκιμών, σε συνέπεια με τις αρχές που προέρχονται από τη δήλωση του Ελσίνκι της Παγκόσμιας Ιατρικής Ένωσης. Κατά τον σχεδιασμό, τη διεξαγωγή, την καταγραφή και την κοινοποίηση των κλινικών δοκιμών μπορεί να προκύψουν ζητήματα ως προς το ενδεικνυόμενο επίπεδο ποιότητας. Στην περίπτωση αυτή, οι κατευθυντήριες γραμμές της Διεθνούς Διάσκεψης για την Εναρμόνιση (ICH) που αφορούν την ορθή κλινική πρακτική πρέπει να χρησιμοποιούνται ως οδηγός για την εφαρμογή των κανόνων που ορίζονται στον παρόντα κανονισμό, υπό την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχουν άλλες οδηγίες εκδοθείσες από την Επιτροπή και ότι αυτές οι κατευθυντήριες γραμμές δεν είναι αντίθετες με τον παρόντα κανονισμό.
- (30) Η διεξαγωγή μιας κλινικής δοκιμής θα πρέπει να παρακολουθείται επαρκώς από τον ανάδοχο, ώστε να εξασφαλίζεται η αξιοπιστία και η ανθεκτικότητα των αποτελεσμάτων. Η παρακολούθηση μπορεί, επίσης, να συμβάλει στην ασφάλεια του συμμετέχοντος, λαμβανομένων υπόψη των χαρακτηριστικών της κλινικής δοκιμής, και στον σεβασμό των θεμελιωδών δικαιωμάτων των συμμετεχόντων. Κατά τον καθορισμό της έκτασης της παρακολούθησης, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα χαρακτηριστικά της κλινικής δοκιμής.
- (31) Τα άτομα που εμπλέκονται στη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής, ιδίως οι ερευνητές και το λοιπό υγειονομικό προσωπικό, θα πρέπει να έχουν επαρκή ειδικευση για την εκτέλεση των καθηκόντων τους σε μια κλινική δοκιμή και οι εγκαταστάσεις στις οποίες διεξάγεται η κλινική δοκιμή πρέπει να είναι κατάλληλες για την κλινική δοκιμή.
- (32) Ανάλογα με τις περιστάσεις της κλινικής δοκιμής, θα πρέπει να είναι δυνατόν να ιχνηλατούνται τα υπό έρευνα φάρμακα και ορισμένα συγχωρηγούμενα φάρμακα, ώστε να εξασφαλίζεται η ασφάλεια των συμμετεχόντων και η αξιοπιστία και η ανθεκτικότητα των δεδομένων. Για τους ίδιους λόγους, τα εν λόγω προϊόντα θα πρέπει να καταστρέφονται, αν χρειαστεί, και, ανάλογα με τις περιστάσεις της κλινικής δοκιμής, να υπόκεινται σε ειδικές συνθήκες αποθήκευσης.
- (33) Στη διάρκεια μιας κλινικής δοκιμής μπορεί να έρθουν σε γνώση του αναδόχου σοβαρές παραβιάσεις των κανόνων διεξαγωγής της κλινικής δοκιμής. Αυτό θα πρέπει να αναφερθεί στα οικεία κράτη μέλη, ώστε να λάβουν μέτρα, αν χρειαστεί.

- (34) Εκτός από την κοινοποίηση των εικαζόμενων απροσδόκητων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, μπορεί να υπάρχουν άλλα συμβάντα που είναι σημαντικά για την ισορροπία οφελών-κινδύνου και τα οποία θα πρέπει να κοινοποιούνται έγκαιρα στα οικεία κράτη μέλη.
- (35) Όταν απροσδόκητα συμβάντα απαιτούν επείγουσα τροποποίηση μιας κλινικής δοκιμής, ο ανάδοχος και ο ερευνητής θα πρέπει να μπορούν να λαμβάνουν επείγοντα μέτρα ασφάλειας χωρίς να περιμένουν προέγκριση.
- (36) Για να εξασφαλιστεί η συμμόρφωση της διεξαγωγής της κλινικής δοκιμής με το πρωτόκολλο και για να μπορούν οι ερευνητές να είναι ενημερωμένοι για τα υπό έρευνα φάρμακα που χορηγούν, ο ανάδοχος θα πρέπει να προμηθεύσει τους ερευνητές με ένα φυλλάδιο του ερευνητή.
- (37) Οι πληροφορίες που προκύπτουν από την κλινική δοκιμή θα πρέπει να καταγράφονται, να αποτελούν αντικείμενο χειρισμού και να αποθηκεύονται κατάλληλα, ώστε να διασφαλίζονται τα δικαιώματα και η ασφάλεια του συμμετέχοντος, η ανθεκτικότητα και η αξιοπιστία των δεδομένων που προκύπτουν από την κλινική δοκιμή, η ακριβής κοινοποίηση και ερμηνεία, η αποτελεσματική παρακολούθηση από τον ανάδοχο και η αποτελεσματική επιθεώρηση από τα κράτη μέλη ή την Επιτροπή.
- (38) Για να είναι δυνατή η απόδειξη της συμμόρφωσης με το πρωτόκολλο και με τον παρόντα κανονισμό, ο ανάδοχος και ο ερευνητής θα πρέπει να φυλάσσουν τον κύριο φάκελο της κλινικής δοκιμής που περιέχει τη σχετική τεκμηρίωση, ώστε να είναι δυνατή η αποτελεσματική εποπτεία (παρακολούθηση από τον ανάδοχο και επιθεώρηση από τα κράτη μέλη και την Επιτροπή). Ο κύριος φάκελος της κλινικής δοκιμής θα πρέπει να αρχειοθετείται σωστά, ώστε να είναι δυνατή η εποπτεία μετά το τέλος της κλινικής δοκιμής.
- (39) Τα φάρμακα που προορίζονται για δοκιμές έρευνας και ανάπτυξης δεν εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της οδηγίας 2001/83/EK του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση¹⁹. Τέτοιου είδους φάρμακα περιλαμβάνουν φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο μιας κλινικής δοκιμής. Αυτά θα πρέπει να καλύπτονται από ειδικούς κανόνες λαμβανομένων υπόψη των ιδιοτελειών τους. Κατά τον καθορισμό αυτών των κανόνων, θα πρέπει να γίνει διάκριση μεταξύ των υπό έρευνα φαρμάκων (το υπό δοκιμή προϊόν και τα προϊόντα αναφοράς του, του εικονικού σκευάσματος συμπεριλαμβανομένου) και των συγχωρηγούμενων φαρμάκων (φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο μιας κλινικής δοκιμής αλλά όχι ως υπό έρευνα φάρμακα), όπως είναι αυτά που χρησιμοποιούνται για τη βασική θεραπευτική αγωγή, οι παράγοντες πρόκλησης, η θεραπεία διάσωσης ή χρησιμοποιούνται για την αποτίμηση των σημείων κατάληξης σε μια κλινική δοκιμή. Τα συγχωρηγούμενα φάρμακα δεν μπορούν να περιλαμβάνουν ταυτόχρονη χορήγηση άλλου φαρμάκου, δηλαδή φαρμάκου που δεν έχει σχέση με την κλινική δοκιμή και δεν αφορά τον σχεδιασμό της κλινικής δοκιμής.
- (40) Για να εξασφαλιστεί η ασφάλεια του συμμετέχοντος και η αξιοπιστία και η ανθεκτικότητα των δεδομένων που προκύπτουν από μια κλινική δοκιμή και για να

¹⁹ ΕΕ L 311 της 28.11.2001, σ. 67.

είναι δυνατή η διανομή των υπό έρευνα φαρμάκων και των συγχωρηγούμενων φαρμάκων σε κέντρα κλινικών δοκιμών σε όλη την Ένωση, θα πρέπει να καθοριστούν κανόνες για την παρασκευή και την εισαγωγή των υπό έρευνα και συγχωρηγούμενων φαρμάκων. Όπως ήδη ισχύει για την οδηγία 2001/20/EK, οι εν λόγω κανόνες θα πρέπει να αντανakλούν τους υπάρχοντες κανόνες ορθής παρασκευαστικής πρακτικής για τα προϊόντα που καλύπτονται από την οδηγία 2001/83/EK. Σε ορισμένες ειδικές περιπτώσεις, θα πρέπει να επιτρέπονται παρεκκλίσεις από τους εν λόγω κανόνες, ώστε να διευκολύνεται η διεξαγωγή μιας κλινικής δοκιμής. Συνεπώς, οι εφαρμοστέοι κανόνες θα πρέπει να επιτρέπουν κάποια ευελιξία, υπό την προϋπόθεση ότι δεν διακινδυνεύεται η ασφάλεια του συμμετέχοντος ή η αξιοπιστία και η ανθεκτικότητα των δεδομένων που προκύπτουν στην κλινική δοκιμή.

- (41) Τα υπό έρευνα και συγχωρηγούμενα φάρμακα θα πρέπει να έχουν την κατάλληλη επισήμανση, ώστε να εξασφαλίζεται η ασφάλεια του συμμετέχοντος και η αξιοπιστία και η ανθεκτικότητα των δεδομένων που προκύπτουν σε μια κλινική δοκιμή και να καταστεί δυνατή η διανομή των εν λόγω προϊόντων σε κέντρα κλινικών δοκιμών σε όλη την Ένωση. Οι κανόνες για την επισήμανση θα πρέπει να προσαρμόζονται στους κινδύνους για την ασφάλεια του συμμετέχοντος και την αξιοπιστία και τη σταθερότητα των στοιχείων που προκύπτουν από μια κλινική δοκιμή. Στις περιπτώσεις που το υπό έρευνα ή συγχωρηγούμενο φάρμακο έχει ήδη τεθεί σε κυκλοφορία στην αγορά ως εγκεκριμένο φάρμακο σύμφωνα με την οδηγία 2001/83/EK, δεν θα πρέπει κατά κανόνα να απαιτείται πρόσθετη επισήμανση για τις ανοικτές δοκιμές. Επιπλέον, υπάρχουν ειδικά προϊόντα, όπως τα ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιούνται ως διαγνωστικά υπό έρευνα φάρμακα, για τα οποία οι γενικοί κανόνες για την επισήμανση δεν είναι κατάλληλοι λόγω του ιδιαίτερα ελεγχόμενου πλαισίου της χρήσης των ραδιοφαρμάκων στις κλινικές δοκιμές.
- (42) Για να υπάρξει σαφής διαχωρισμός των αρμοδιοτήτων, η οδηγία 2001/20/EK εισήγαγε την έννοια του «αναδόχου» μιας κλινικής δοκιμής, σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές. Η έννοια αυτή θα πρέπει να διατηρηθεί.
- (43) Στην πράξη, μπορεί να υπάρχουν χαλαρά, άτυπα δίκτυα ερευνητών ή ερευνητικών ιδρυμάτων που διεξάγουν από κοινού μια κλινική δοκιμή. Τα εν λόγω δίκτυα θα πρέπει να είναι σε θέση να αναλαμβάνουν από κοινού ως ανάδοχοι μια κλινική δοκιμή. Για να μην εξασθενίσει η έννοια της αρμοδιότητας για μια κλινική δοκιμή, όταν μια κλινική δοκιμή έχει πολλούς αναδόχους, όλοι θα πρέπει να υπόκεινται στις υποχρεώσεις του αναδόχου δυνάμει του παρόντος κανονισμού. Ωστόσο, οι από κοινού ανάδοχοι θα πρέπει να είναι σε θέση να μοιράσουν τις ευθύνες του αναδόχου με συμβατική συμφωνία.
- (44) Ο ανάδοχος μιας κλινικής δοκιμής μπορεί να είναι εγκατεστημένος σε μια τρίτη χώρα. Για να διευκολυνθεί η εποπτεία και ο έλεγχος, ο ανάδοχος που βρίσκεται σε τρίτη χώρα θα πρέπει να ορίσει ένα πρόσωπο επικοινωνίας στην Ένωση για να μπορεί η αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους να επικοινωνεί με τον ανάδοχο. Το πρόσωπο επικοινωνίας μπορεί να είναι νομικό ή φυσικό πρόσωπο.
- (45) Όταν, στη διάρκεια μιας κλινικής δοκιμής, προκαλείται στον συμμετέχοντα ζημία που συνεπάγεται αστική ή ποινική ευθύνη του ερευνητή ή του αναδόχου, οι προϋποθέσεις στοιχειοθέτησης της ευθύνης σε τέτοιες περιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένων των θεμάτων που αφορούν την αιτιώδη συνάφεια, το ύψος της αποζημίωσης και τις κυρώσεις, θα πρέπει να εξακολουθήσουν να διέπονται από την εθνική νομοθεσία.

- (46) Σε κλινικές δοκιμές με μη εγκεκριμένα υπό έρευνα φάρμακα, ή όπου η παρέμβαση ενέχει όχι αμελητέο κίνδυνο για την ασφάλεια του συμμετέχοντος, θα πρέπει να είναι εγγυημένη η καταβολή της αποζημίωσης που έχει, επιτυχώς, ζητηθεί σύμφωνα με τους ισχύοντες νόμους.
- (47) Προς το παρόν, τέτοιου είδους αποζημίωση για αποκατάσταση της προκληθείσας ζημίας παρέχεται μέσω της ασφάλισης. Η ασφάλιση μπορεί να καλύπτει αποζημίωση καταβλητέα στον συμμετέχοντα από τον ανάδοχο και τον ερευνητή σε περίπτωση αποδεδειγμένης ευθύνης. Μπορεί επίσης να παρέχεται αποζημίωση απευθείας στον συμμετέχοντα χωρίς προηγούμενη απόδειξη της ευθύνης του αναδόχου ή του ερευνητή. Η εμπειρία δείχνει ότι η αγορά ασφαλίσεων είναι μικρή και το κόστος της ασφαλιστικής κάλυψης είναι δυσανάλογα υψηλό. Επιπλέον, επειδή τα καθεστώτα σχετικά με την ευθύνη διαφέρουν πολύ από το ένα κράτος μέλος στο άλλο, είναι δύσκολο και επαχθές για τον ανάδοχο μιας πολυεθνικής δοκιμής να αποκτήσει ασφάλιση σύμφωνα με τους εν λόγω εθνικούς νόμους. Συνεπώς, κάθε κράτος μέλος θα πρέπει να καθιερώσει έναν εθνικό μηχανισμό αποζημιώσεων που να παρέχει αποζημίωση στους συμμετέχοντες σύμφωνα με τους νόμους του εν λόγω κράτους μέλους.
- (48) Το οικείο κράτος μέλος θα πρέπει να έχει την εξουσία να τερματίζει πρόωρα, να αναστέλλει ή να τροποποιεί μια κλινική δοκιμή.
- (49) Για να εξασφαλιστεί η συμμόρφωση με τον παρόντα κανονισμό, τα κράτη μέλη θα πρέπει να είναι σε θέση να διεξάγουν επιθεωρήσεις και να έχουν επαρκείς ικανότητες επιθεώρησης.
- (50) Η Επιτροπή θα πρέπει να είναι σε θέση να ελέγχει αν τα κράτη μέλη εποπτεύουν ορθά τη συμμόρφωση με τον παρόντα κανονισμό. Επιπλέον, η Επιτροπή θα πρέπει να είναι σε θέση να ελέγχει αν τα ρυθμιστικά συστήματα των τρίτων χωρών εξασφαλίζουν τη συμμόρφωση με τις ειδικές διατάξεις του παρόντος κανονισμού και της οδηγίας 2001/83/EK όσον αφορά τις κλινικές δοκιμές που διεξάγονται σε τρίτες χώρες.
- (51) Για την εναρμόνιση και τη διευκόλυνση της ροής των πληροφοριών μεταξύ αναδόχων και κρατών μελών, καθώς και μεταξύ κρατών μελών, η Επιτροπή θα πρέπει να φτιάξει και να συντηρεί μια βάση δεδομένων, στην οποία η πρόσβαση θα πραγματοποιείται μέσω διαδικτυακής πύλης.
- (52) Η βάση δεδομένων θα πρέπει να περιέχει όλες τις σχετικές πληροφορίες για την κλινική δοκιμή. Στη βάση δεδομένων δεν καταγράφεται κανένα προσωπικό δεδομένο των συμμετεχόντων στην κλινική δοκιμή. Οι πληροφορίες στη βάση δεδομένων θα πρέπει να είναι δημόσιες, εκτός κι αν ειδικοί λόγοι απαιτούν να μη δημοσιευτούν ορισμένες πληροφορίες, ώστε να προστατευτεί το δικαίωμα του ατόμου στην ιδιωτική ζωή και το δικαίωμα στην προστασία των προσωπικών δεδομένων, που αναγνωρίζονται από τα άρθρα 7 και 8 του Χάρτη των Θεμελιωδών Δικαιωμάτων της Ευρωπαϊκής Ένωσης.
- (53) Μέσα σε ένα κράτος μέλος ενδέχεται να υπάρχουν διάφορα όργανα που εμπλέκονται στην έγκριση των κλινικών δοκιμών. Για να είναι δυνατή η αποτελεσματική και αποδοτική συνεργασία μεταξύ των κρατών μελών, κάθε κράτος μέλος θα πρέπει να ορίσει έναν αρμόδιο επικοινωνίας.

- (54) Η διαδικασία έγκρισης που προβλέπεται στον κανονισμό ελέγχεται σε μεγάλο βαθμό από τα κράτη μέλη. Ωστόσο, η Επιτροπή θα πρέπει να στηρίζει την καλή λειτουργία της διαδικασίας αυτής, σύμφωνα με τον παρόντα κανονισμό.
- (55) Για τη διεξαγωγή των δραστηριοτήτων που προβλέπονται στον παρόντα κανονισμό, θα πρέπει να επιτραπεί στα κράτη μέλη να επιβάλλουν τέλη. Εντούτοις, τα κράτη μέλη δεν θα πρέπει να απαιτούν πολλαπλές πληρωμές σε διάφορα όργανα αξιολόγησης, σε ένα κράτος μέλος, μιας αίτησης για την έγκριση κλινικής δοκιμής.
- (56) Για να εξασφαλιστούν ενιαίοι όροι εφαρμογής του παρόντος κανονισμού, ενδείκνυται να εκχωρηθούν εκτελεστικές αρμοδιότητες στην Επιτροπή για την έκδοση εκτελεστικών πράξεων σε σχέση με τις επιθεωρήσεις. Οι αρμοδιότητες αυτές πρέπει να ασκούνται σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΕ) αριθ. 182/2011 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 16ης Φεβρουαρίου 2011, για τη θέσπιση κανόνων και γενικών αρχών σχετικά με τους τρόπους ελέγχου από τα κράτη μέλη της άσκησης των εκτελεστικών αρμοδιοτήτων από την Επιτροπή²⁰.
- (57) Για να εξασφαλιστεί ότι οι πληροφορίες και ότι η τεκμηρίωση που έχουν υποβληθεί σε μια αίτηση για έγκριση κλινικής δοκιμής ή ουσιαστική τροποποίηση επιτρέπουν την αξιολόγηση μιας αίτησης λόγω τεχνικής προόδου και των παγκόσμιων ρυθμιστικών απαιτήσεων και για να εξασφαλιστεί υψηλό επίπεδο προστασίας του συμμετέχοντος και αξιοπιστίας και ανθεκτικότητας των στοιχείων που προκύπτουν σε μια κλινική δοκιμή μέσω μιας εύρυθμης διαδικασίας κοινοποίησης και μέσω λεπτομερών απαιτήσεων για την παρασκευή και την επισήμανση των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο μιας κλινικής δοκιμής, η Επιτροπή θα πρέπει να έχει την εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 290 της Συνθήκης για τη λειτουργία της Ευρωπαϊκής Ένωσης για την τροποποίηση του καταλόγου των τεκμηριωτικών εγγράφων και πληροφοριών που πρέπει να υποβάλλονται σε μια αίτηση για την έγκριση μιας κλινικής δοκιμής ή ουσιαστικής τροποποίησης, την τροποποίηση τεχνικών πτυχών για την κοινοποίηση της ασφάλειας στο πλαίσιο μιας κλινικής δοκιμής, τη θέσπιση λεπτομερών απαιτήσεων ορθής παρασκευαστικής πρακτικής και την τροποποίηση του καταλόγου των πληροφοριών που πρέπει να εμφανίζονται στην επισήμανση των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο μιας κλινικής δοκιμής. Έχει ιδιαίτερη σημασία να διεξάγει η Επιτροπή τις απαιτούμενες διαβουλεύσεις κατά τη διάρκεια του προπαρασκευαστικού έργου της, συμπεριλαμβανομένων των διαβουλεύσεων σε επίπεδο εμπειρογνομόνων. Η Επιτροπή, κατά την προπαρασκευή και κατάρτιση κατ' εξουσιοδότηση πράξεων, θα πρέπει να διασφαλίζει την ταυτόχρονη, έγκαιρη και κατάλληλη διαβίβαση των σχετικών εγγράφων στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και το Συμβούλιο.
- (58) Το άρθρο 4 παράγραφος 5 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ προβλέπει ότι η εν λόγω οδηγία και όλοι οι κανονισμοί στους οποίους αναφέρεται δεν επηρεάζουν την εφαρμογή εθνικής νομοθεσίας που απαγορεύει ή περιορίζει τη χρήση οποιουδήποτε συγκεκριμένου είδους ανθρώπινων ή ζωικών κυττάρων. Παρομοίως, ο παρών κανονισμός δεν θα πρέπει να θίγει εθνική νομοθεσία που απαγορεύει ή περιορίζει τη χρήση οποιουδήποτε συγκεκριμένου είδους ανθρώπινων ή ζωικών κυττάρων. Όπως και στην οδηγία 2001/83/ΕΚ, τα κράτη μέλη θα πρέπει να κοινοποιούν τις συγκεκριμένες εθνικές διατάξεις στην Επιτροπή.

²⁰

ΕΕ L 55 της 28.2.2011, σ. 13.

- (59) Η οδηγία 95/46/EK του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 24ης Οκτωβρίου 1995, για την προστασία των φυσικών προσώπων έναντι της επεξεργασίας δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα και για την ελεύθερη κυκλοφορία των δεδομένων αυτών²¹ εφαρμόζεται στην επεξεργασία των προσωπικών δεδομένων στα κράτη μέλη, υπό την εποπτεία των αρμόδιων αρχών των κρατών μελών, ιδιαίτερα των ανεξάρτητων αρχών που ορίζουν τα κράτη μέλη και ο κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 45/2001 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 18ης Δεκεμβρίου 2000, σχετικά με την προστασία των φυσικών προσώπων έναντι της επεξεργασίας δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα από τα όργανα και τους οργανισμούς της Κοινότητας και σχετικά με την ελεύθερη κυκλοφορία των δεδομένων αυτών²², εφαρμόζεται στην επεξεργασία των προσωπικών δεδομένων από την Επιτροπή και τον Οργανισμό εντός του πλαισίου του παρόντος κανονισμού, υπό την εποπτεία του ευρωπαϊκού επόπτη προστασίας δεδομένων.
- (60) Με την επιφύλαξη των εθνικών συστημάτων για το κόστος και την επιστροφή δαπανών για ιατροφαρμακευτική περίθαλψη, οι συμμετέχοντες σε μια κλινική δοκιμή δεν θα πρέπει να πληρώνουν για υπό έρευνα φάρμακα.
- (61) Η διαδικασία έγκρισης που καθορίζεται στον παρόντα κανονισμό θα πρέπει να εφαρμοστεί το ταχύτερο δυνατόν, ώστε οι ανάδοχοι να αποκομίσουν τα οφέλη από μια εναρμονισμένη διαδικασία έγκρισης. Ωστόσο, για να καταστεί δυνατή σε επίπεδο Ένωσης η καθιέρωση των λειτουργιών πληροφορικής που απαιτούνται για τη διαδικασία έγκρισης, ενδείκνυται να υπάρξει εύλογη χρονική περίοδος πριν από την έναρξη εφαρμογής του παρόντος κανονισμού.
- (62) Η οδηγία 2001/20/EK θα πρέπει να καταργηθεί για να εξασφαλιστεί ότι μόνον ένα σύνολο κανόνων εφαρμόζεται στη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών στην Ένωση. Για να διευκολυνθεί η μετάβαση στους κανόνες που προβλέπει ο παρών κανονισμός, οι ανάδοχοι θα πρέπει να μπορούν να ξεκινήσουν και να διεξάγουν μια κλινική δοκιμή σύμφωνα με την οδηγία 2001/20/EK στη διάρκεια μεταβατικής περιόδου.
- (63) Ο παρών κανονισμός είναι σύμφωνος με τα σημαντικότερα διεθνή έγγραφα κατευθύνσεων για τις κλινικές δοκιμές, όπως η πλέον πρόσφατη έκδοση (2008) της δήλωσης του Ελσίνκι της Παγκόσμιας Ιατρικής Ένωσης και η ορθή κλινική πρακτική που εκπορεύεται από τη δήλωση του Ελσίνκι.
- (64) Ο παρών κανονισμός βασίζεται στη διπλή νομική βάση των άρθρων 114 και 168 παράγραφος 4 στοιχείο γ) της ΣΛΕΕ. Αποσκοπεί στην επίτευξη εσωτερικής αγοράς όσον αφορά τις κλινικές δοκιμές και τα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, θεωρώντας ως βάση το υψηλό επίπεδο προστασίας της υγείας. Ταυτόχρονα, ο παρών κανονισμός θέτει υψηλά πρότυπα ποιότητας και ασφάλειας για τα φάρμακα, ώστε να αντιμετωπίζονται οι κοινές ανησυχίες για την ασφάλεια όσον αφορά τα προϊόντα αυτά. Η επίτευξη και των δύο στόχων επιδιώκεται ταυτόχρονα. Και οι δύο στόχοι συνδέονται άρρηκτα και κανένας από τους δύο δεν είναι δευτερεύων: όσον αφορά το άρθρο 114 της ΣΛΕΕ, ο παρών κανονισμός εναρμονίζει τους κανόνες διεξαγωγής των κλινικών δοκιμών στην ΕΕ, εξασφαλίζοντας έτσι τη λειτουργία της εσωτερικής αγοράς ενόψει της διεξαγωγής μιας κλινικής δοκιμής σε περισσότερα κράτη μέλη, την αποδοχή σε όλη την Ένωση των στοιχείων που έχουν προκύψει από την κλινική

²¹ ΕΕ L 281 της 23.11.1995, σ. 31.

²² ΕΕ L 8 της 12.1.2001, σ. 1.

δοκιμή και έχουν υποβληθεί στην αίτηση για την έγκριση άλλης κλινικής δοκιμής ή τη θέση σε κυκλοφορία ενός φαρμάκου και την ελεύθερη κυκλοφορία των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο μιας κλινικής δοκιμής. Όσον αφορά το άρθρο 168 παράγραφος 4 στοιχείο γ) της ΣΛΕΕ, ο παρών κανονισμός θέτει υψηλά πρότυπα ποιότητας και ασφάλειας των φαρμάκων, εξασφαλίζοντας ότι τα στοιχεία που προκύπτουν από τις κλινικές δοκιμές είναι αξιόπιστα και ανθεκτικά, ότι οι θεραπευτικές αγωγές και τα φάρμακα που προορίζονται για τη βελτίωση της αγωγής των ασθενών βασίζονται σε αξιόπιστα και ανθεκτικά στοιχεία. Επιπλέον, ο παρών κανονισμός θέτει υψηλά πρότυπα ποιότητας και ασφάλειας των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο μιας κλινικής δοκιμής, εξασφαλίζοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την ασφάλεια των συμμετεχόντων σε μια κλινική δοκιμή.

- (65) Ο παρών κανονισμός σέβεται τα θεμελιώδη δικαιώματα και τηρεί τις αρχές που αναγνωρίζει, ειδικότερα, ο Χάρτης των Θεμελιωδών Δικαιωμάτων της Ευρωπαϊκής Ένωσης και, ιδίως, την ανθρωπίνη αξιοπρέπεια, την ακεραιότητα του προσώπου, τα δικαιώματα του παιδιού, τον σεβασμό της ιδιωτικής και οικογενειακής ζωής, την προστασία των προσωπικών δεδομένων και την ελευθερία της τέχνης και της επιστήμης. Ο παρών κανονισμός θα πρέπει να εφαρμόζεται από τα κράτη μέλη σύμφωνα με τα εν λόγω δικαιώματα και αρχές.
- (66) Δεδομένου ότι ο στόχος του παρόντος κανονισμού, συγκεκριμένα η εξασφάλιση αξιόπιστων και ανθεκτικών δεδομένων για τις κλινικές δοκιμές σε όλη την Ένωση με παράλληλη εξασφάλιση της ασφάλειας και των δικαιωμάτων των συμμετεχόντων, δεν μπορούν να επιτευχθούν επαρκώς από τα κράτη μέλη, μπορούν όμως, λόγω της κλίμακας του μέτρου, να επιτευχθούν καλύτερα στο επίπεδο της Ένωσης, η Ένωση μπορεί να θεσπίσει μέτρα, σύμφωνα με την αρχή της επικουρικότητας, η οποία προβλέπεται στο άρθρο 5 της Συνθήκης για την Ευρωπαϊκή Ένωση. Σύμφωνα με την αρχή της αναλογικότητας, όπως ορίζεται στο ίδιο άρθρο, ο παρών κανονισμός δεν υπερβαίνει το αναγκαίο για την επίτευξη αυτού του στόχου,

ΕΞΕΔΩΣΑΝ ΤΟΝ ΠΑΡΟΝΤΑ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟ:

Κεφάλαιο I

Γενικές διατάξεις

Άρθρο 1 *Πεδίο εφαρμογής*

Ο παρών κανονισμός εφαρμόζεται στις κλινικές δοκιμές που διεξάγονται στην Ένωση.

Δεν εφαρμόζεται στις μη παρεμβατικές μελέτες.

Άρθρο 2 *Ορισμοί*

Για τους σκοπούς του παρόντος κανονισμού, για τα «φάρμακα», τα «ραδιοφάρμακα», την «ανεπιθύμητη ενέργεια», τη «σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια», τη «στοιχειώδη συσκευασία»

και την «εξωτερική συσκευασία» ισχύουν οι ορισμοί στο άρθρο 1 παράγραφοι 2, 6, 11, 12, 23 και 24 της οδηγίας 2001/83/EK.

Επίσης, ισχύουν και οι ακόλουθοι ορισμοί :

- (1) «κλινική μελέτη»: κάθε διερεύνηση επί ανθρώπου η οποία αποβλέπει
- α) στον προσδιορισμό ή την επαλήθευση των κλινικών, φαρμακολογικών ή άλλων φαρμακοδυναμικών αποτελεσμάτων ενός ή περισσότερων φαρμάκων·
 - β) στον προσδιορισμό τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών ενός ή περισσότερων φαρμάκων· ή
 - γ) η μελέτη της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απέκκρισης ενός ή περισσότερων υπό έρευνα φαρμάκων,
- με στόχο τον έλεγχο της ασφάλειας ή της αποτελεσματικότητάς τους.
- (2) «κλινική δοκιμή»: μια κλινική μελέτη που πληροί οποιαδήποτε από τις ακόλουθες προϋποθέσεις:
- α) τα υπό έρευνα φάρμακα δεν έχουν άδεια κυκλοφορίας·
 - β) σύμφωνα με το πρωτόκολλο της κλινικής μελέτης, τα υπό έρευνα φάρμακα δεν χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας του οικείου κράτους μέλους·
 - γ) η ένταξη του συμμετέχοντος σε μια συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική προαποφασίζεται και δεν εμπίπτει στη συνήθη κλινική πρακτική του οικείου κράτους μέλους·
 - δ) η απόφαση για τη χορήγηση των υπό έρευνα φαρμάκων λαμβάνεται μαζί με την απόφαση να συμπεριληφθεί το άτομο στην κλινική μελέτη·
 - ε) εφαρμόζονται διαδικασίες διάγνωσης ή παρακολούθησης επιπλέον της συνήθους κλινικής πρακτικής στους συμμετέχοντες.
- (3) «κλινική δοκιμή χαμηλής παρέμβασης»: μια κλινική δοκιμή που πληροί όλες τις ακόλουθες προϋποθέσεις:
- α) τα υπό έρευνα φάρμακα έχουν άδεια κυκλοφορίας·
 - β) σύμφωνα με το πρωτόκολλο της κλινικής δοκιμής, τα υπό έρευνα φάρμακα χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας ή η χρήση τους είναι η συνήθης αγωγή σε καθένα από τα οικεία κράτη μέλη·
 - γ) οι πρόσθετες διαδικασίες διάγνωσης ή παρακολούθησης δεν προκαλούν περισσότερο από τον ελάχιστο πρόσθετο κίνδυνο ή επιβάρυνση για την ασφάλεια των συμμετεχόντων σε σύγκριση με την κανονική κλινική πρακτική που ακολουθείται σε όλα τα οικεία κράτη μέλη·

- (4) «μη παρεμβατική μελέτη»: κλινική μελέτη πλην της κλινικής δοκιμής·
- (5) «υπό έρευνα φάρμακο»: φάρμακο που υποβάλλεται σε δοκιμή ή χρησιμοποιείται ως αναφορά, συμπεριλαμβανομένου του εικονικού φαρμάκου (placebo), σε κλινική δοκιμή·
- (6) «συνήθης κλινική πρακτική»: το σχήμα αγωγής που ακολουθείται για τη θεραπεία, πρόληψη ή διάγνωση νόσου ή διαταραχής·
- (7) «υπό έρευνα φάρμακο προηγμένης θεραπείας»: υπό έρευνα φάρμακο που είναι φάρμακο προηγμένης θεραπείας όπως αυτό ορίζεται στο άρθρο 2 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου²³·
- (8) «συγχορηγούμενο φάρμακο»: φάρμακο που χρησιμοποιείται στο πλαίσιο κλινικής δοκιμής αλλά όχι ως υπό έρευνα φάρμακο·
- (9) «εγκεκριμένο υπό έρευνα φάρμακο»: φάρμακο εγκεκριμένο σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ή, σε οποιοδήποτε οικείο κράτος μέλος, σύμφωνα με την οδηγία 2001/83/ΕΚ, ανεξάρτητα από τις αλλαγές στην επισήμανση του φαρμάκου, το οποίο χρησιμοποιείται ως υπό έρευνα φάρμακο·
- (10) «εγκεκριμένο συγχορηγούμενο φάρμακο»: φάρμακο εγκεκριμένο σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ή, σε οποιοδήποτε οικείο κράτος μέλος, σύμφωνα με την οδηγία 2001/83/ΕΚ, ανεξάρτητα από τις αλλαγές στην επισήμανση του φαρμάκου, το οποίο χρησιμοποιείται ως συγχορηγούμενο φάρμακο·
- (11) «οικείο κράτος μέλος»: το κράτος μέλος στο οποίο έχει υποβληθεί η αίτηση για την έγκριση διεξαγωγής κλινικής δοκιμής ή ουσιαστικής τροποποίησης, δυνάμει των κεφαλαίων II και III του παρόντος κανονισμού·
- (12) «ουσιαστική τροποποίηση»: οποιαδήποτε αλλαγή σε μια πτυχή της κλινικής δοκιμής η οποία γίνεται μετά την κοινοποίηση της απόφασης που αναφέρεται στα άρθρα 8, 14, 19, 20 και 23 και η οποία είναι δυνατόν να έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ασφάλεια ή τα δικαιώματα των συμμετεχόντων ή στην αξιοπιστία και την ανθεκτικότητα των δεδομένων που προκύπτουν από την κλινική δοκιμή·
- (13) «ανάδοχος»: άτομο, εταιρεία, ίδρυμα ή οργανισμός που αναλαμβάνει την ευθύνη για την έναρξη και τη διαχείριση της κλινικής δοκιμής·
- (14) «ερευνητής»: ο ερευνητής που έχει την ιατρική ευθύνη για τη διεξαγωγή μιας κλινικής δοκιμής σε συγκεκριμένο μέρος διεξαγωγής κλινικών δοκιμών·
- (15) «συμμετέχων»: άτομο που συμμετέχει σε κλινική δοκιμή, είτε ως λήπτης υπό έρευνα φαρμάκου είτε ως απλός μάρτυρας·
- (16) «ανήλικος»: άτομο που δεν έχει, σύμφωνα με τη νομοθεσία του οικείου κράτους μέλους, την ηλικία που απαιτείται εκ του νόμου για να συναινέσει εν επιγνώσει·

²³ ΕΕ L 324 της 10.12.2007, σ. 121.

- (17) «ανίκανος προς δικαιοπραξία συμμετέχων»: συμμετέχων ο οποίος δεν είναι σε θέση να συναινέσει εν επιγνώσει σύμφωνα με τους νόμους του οικείου κράτους μέλους, για λόγους διαφορετικούς από την ηλικία που απαιτείται εκ του νόμου για τον σκοπό αυτό·
- (18) «νόμιμος εκπρόσωπος»: νομικό ή φυσικό πρόσωπο, αρχή ή οργανισμός, οι οποίοι, σύμφωνα με την εθνική νομοθεσία του οικείου κράτους μέλους, συναινούν εν επιγνώσει εκ μέρους ατόμου που είναι ανίκανος προς δικαιοπραξία ή ανήλικος·
- (19) «εν επιγνώσει συναίνεση»: διαδικασία με την οποία ένα άτομο επιβεβαιώνει οικειοθελώς την επιθυμία του/της να συμμετάσχει σε μια συγκεκριμένη δοκιμή, αφού έχει ενημερωθεί για όλες τις πτυχές της δοκιμής που είναι συναφείς με την απόφαση του ατόμου να συμμετάσχει·
- (20) «πρωτόκολλο»: έγγραφο που περιγράφει τους στόχους, τον σχεδιασμό, τη μεθοδολογία, τις στατιστικές πτυχές και την οργάνωση μιας κλινικής δοκιμής·
- (21) «παρασκευή»: πλήρης και μερική παρασκευή, καθώς και οι διάφορες διεργασίες του διαχωρισμού, της συσκευασίας, της επισήμανσης (συμπεριλαμβανομένης της τυφλοποίησης)·
- (22) «έναρξη της κλινικής δοκιμής»: η πρώτη ενέργεια για την επιλογή ενός δυνητικού συμμετέχοντος, εκτός αν ορίζεται διαφορετικά στο πρωτόκολλο·
- (23) «τέλος της κλινικής δοκιμής»: η τελευταία επίσκεψη του τελευταίου συμμετέχοντος, εκτός κι αν ορίζεται διαφορετικά στο πρωτόκολλο·
- (24) «προσωρινή παύση της κλινικής δοκιμής»: διακοπή της διεξαγωγής μιας κλινικής δοκιμής από τον ανάδοχο, με πρόθεση όμως από πλευράς αναδόχου να ολοκληρώσει τη δοκιμή·
- (25) «αναστολή της κλινικής δοκιμής»: διακοπή της διεξαγωγής μιας κλινικής δοκιμής από ένα κράτος μέλος·
- (26) «ορθή κλινική πρακτική»: σύνολο λεπτομερών ποιοτικών απαιτήσεων δεοντολογικού και επιστημονικού χαρακτήρα, που πρέπει να τηρούνται κατά τον σχεδιασμό, τη διεξαγωγή, την εκτέλεση, την παρακολούθηση, τον έλεγχο, την καταγραφή, την ανάλυση και την κοινοποίηση των κλινικών δοκιμών, που εξασφαλίζουν ότι προστατεύονται τα δικαιώματα, η ασφάλεια και η ευημερία των ασθενών και ότι τα δεδομένα που προκύπτουν από την κλινική δοκιμή είναι αξιόπιστα και ανθεκτικά·
- (27) «επιθεώρηση»: ο επίσημος έλεγχος, από αρμόδια αρχή, των εγγράφων, εγκαταστάσεων, μητρώων, συστημάτων διασφάλισης της ποιότητας και οιοδήποτε άλλου στοιχείου σχετιζομένου, κατά τη γνώμη της αρμόδιας αρχής, με την κλινική δοκιμή και το οποίο μπορεί να βρίσκεται στο κέντρο διεξαγωγής της δοκιμής, στις εγκαταστάσεις του αναδόχου και/ή του συμβεβλημένου ερευνητικού οργανισμού ή σε οιαδήποτε άλλη εγκατάσταση, που η αρμόδια αρχή κρίνει ότι πρέπει να επιθεωρήσει·

- (28) «ανεπιθύμητο συμβάν»: κάθε επιβλαβής εκδήλωση σε συμμετέχοντα στον οποίο χορηγείται φάρμακο και η οποία δεν έχει αναγκαστικά αιτιώδη συνάφεια με την αγωγή αυτή·
- (29) «σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν»: κάθε επιβλαβής εκδήλωση που, ανεξάρτητα από τη δόση, απαιτεί νοσηλεία ή παράταση της νοσηλείας, επιφέρει διαρκή ή σημαντική αναπηρία ή ανικανότητα, προκαλεί συγγενή ανωμαλία ή διαμαρτία, θέτει σε κίνδυνο τη ζωή του συμμετέχοντος ή επιφέρει τον θάνατο·
- (30) «απροσδόκητη ανεπιθύμητη ενέργεια»: σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια της οποίας η φύση, η σοβαρότητα ή το αποτέλεσμα δεν ανταποκρίνεται στη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Για τους σκοπούς του παρόντος κανονισμού, ένας συμμετέχων που εμπίπτει στον ορισμό του «ανηλίκου» και του «ανίκανου προς δικαιοπραξία συμμετέχοντος» θεωρείται ως ανίκανος προς δικαιοπραξία συμμετέχων.

Άρθρο 3 *Γενική αρχή*

Μια κλινική δοκιμή δύναται να διεξάγεται μόνον αν

- προστατεύονται τα δικαιώματα, η ασφάλεια και η ευζωία των συμμετεχόντων· και
- τα στοιχεία που προκύπτουν από την κλινική δοκιμή είναι αξιόπιστα και ανθεκτικά.

Κεφάλαιο II **Διαδικασία έγκρισης κλινικής δοκιμής**

Άρθρο 4 *Προέγκριση*

Η κλινική δοκιμή αποτελεί το αντικείμενο έγκρισης που χορηγείται σύμφωνα με το παρόν κεφάλαιο.

Άρθρο 5 *Υποβολή αίτησης*

1. Για να λάβει έγκριση, ο ανάδοχος υποβάλλει φάκελο αίτησης στο οικείο κράτος μέλος μέσω της πύλης που αναφέρεται στο άρθρο 77 (στο εξής «πύλη της ΕΕ»).

Ο ανάδοχος προτείνει ένα από τα οικεία κράτη μέλη ως κοινοποιούν κράτος μέλος.

Εάν το προτεινόμενο κοινοποιούν κράτος μέλος δεν επιθυμεί να είναι κοινοποιούν κράτος μέλος, συνεννοείται με άλλο οικείο κράτος μέλος προκειμένου αυτό το τελευταίο να αναλάβει τα καθήκοντα του κοινοποιούντος κράτους μέλους. Εάν κανένα από τα οικεία κράτη μέλη δεν δεχθεί να είναι κοινοποιούν κράτος μέλος, τότε ορίζεται κοινοποιούν κράτος μέλος το προτεινόμενο κράτος μέλος.

2. Εντός έξι ημερών από την υποβολή του φακέλου αίτησης, το προτεινόμενο κοινοποιούν κράτος μέλος ενημερώνει τον ανάδοχο μέσω της πύλης της ΕΕ σχετικά με τα εξής:
- α) εάν είναι το κοινοποιούν κράτος μέλος ή ποιο άλλο από τα οικεία κράτη μέλη είναι το κοινοποιούν κράτος μέλος·
 - β) εάν η κλινική δοκιμή εμπίπτει στο πεδίο του παρόντος κανονισμού·
 - γ) εάν η αίτηση είναι πλήρης σύμφωνα με το παράρτημα Ι·
 - δ) εάν η κλινική δοκιμή είναι κλινική δοκιμή χαμηλής παρέμβασης, στην περίπτωση που αυτό ισχυρίζεται ο ανάδοχος.
3. Εάν το προτεινόμενο κοινοποιούν κράτος μέλος δεν ενημερώσει τον ανάδοχο εντός της χρονικής περιόδου που αναφέρεται στην παράγραφο 2, η κλινική δοκιμή για την οποία υποβάλλεται αίτηση θεωρείται ότι εμπίπτει στο πεδίο του παρόντος κανονισμού, η αίτηση θεωρείται πλήρης, η κλινική δοκιμή θεωρείται κλινική δοκιμή χαμηλής παρέμβασης στην περίπτωση που αυτό ισχυρίζεται ο ανάδοχος και το προτεινόμενο κοινοποιούν κράτος μέλος είναι το κοινοποιούν κράτος μέλος.
4. Εάν το προτεινόμενο κοινοποιούν κράτος μέλος διαπιστώσει ότι η αίτηση δεν είναι πλήρης, ότι η κλινική δοκιμή για την οποία υποβλήθηκε αίτηση δεν εμπίπτει στο πεδίο εφαρμογής του παρόντος κανονισμού ή ότι η κλινική δοκιμή δεν είναι κλινική δοκιμή χαμηλής παρέμβασης ενώ αυτό ισχυρίζεται ο ανάδοχος, ενημερώνει σχετικά τον ανάδοχο μέσω της πύλης της ΕΕ και ορίζει μέγιστη προθεσμία έξι ημερών προκειμένου ο ανάδοχος να υποβάλει παρατηρήσεις ή να συμπληρώσει την αίτηση μέσω της πύλης της ΕΕ.
- Εάν ο ανάδοχος δεν υποβάλει παρατηρήσεις ούτε συμπληρώσει την αίτηση εντός της χρονικής προθεσμίας που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο, η αίτηση θεωρείται ότι έχει αποσυρθεί.
- Εάν το προτεινόμενο κοινοποιούν κράτος μέλος δεν ενημερώσει τον ανάδοχο σύμφωνα με τα σημεία α) έως δ) της παραγράφου 2 εντός τριών ημερών από την παραλαβή των παρατηρήσεων ή της συμπληρωμένης αίτησης, η αίτηση θεωρείται πλήρης, η κλινική δοκιμή θεωρείται ότι εμπίπτει στο πεδίο εφαρμογής του παρόντος κανονισμού, η κλινική δοκιμή θεωρείται κλινική δοκιμή χαμηλής παρέμβασης στην περίπτωση που αυτό ισχυρίζεται ο ανάδοχος και το προτεινόμενο κοινοποιούν κράτος μέλος είναι το κοινοποιούν κράτος μέλος.
5. Για τους σκοπούς του παρόντος κεφαλαίου, η ημερομηνία κατά την οποία ενημερώνεται ο ανάδοχος σύμφωνα με την παράγραφο 2 είναι η ημερομηνία επικύρωσης της αίτησης. Εάν ο ανάδοχος δεν ενημερωθεί, ημερομηνία επικύρωσης είναι η τελευταία ημέρα των χρονικών περιόδων που αναφέρονται στις παραγράφους 2 και 4.

Άρθρο 6
Έκθεση αξιολόγησης – Πτυχές που καλύπτονται από το μέρος I

6. Το κοινοποιούν κράτος μέλος αξιολογεί την αίτηση όσον αφορά τις ακόλουθες πτυχές:
- α) τη συμμόρφωση με το κεφάλαιο V όσον αφορά τα εξής:
 - i) τα προσδοκώμενα οφέλη από πλευρά θεραπευτικής και δημόσιας υγείας λαμβάνουν υπόψη το σύνολο των ακόλουθων στοιχείων:
 - τα χαρακτηριστικά των υπό έρευνα φαρμάκων και τις γνώσεις σχετικά με αυτά·
 - τη σημασία της κλινικής δοκιμής, λαμβανομένης υπόψη της τρέχουσας κατάστασης των επιστημονικών γνώσεων και κατά πόσον η κλινική έχει προταθεί ή επιβληθεί από ρυθμιστικές αρχές οι οποίες είναι αρμόδιες για την αξιολόγηση και την έγκριση της διάθεση στην αγορά φαρμάκων·
 - την αξιοπιστία και την ανθεκτικότητα των δεδομένων που προκύπτουν από την κλινική δοκιμή, λαμβανομένων υπόψη των στατιστικών προσεγγίσεων, του σχεδιασμού της δοκιμής και της μεθοδολογίας (συμπεριλαμβανομένου του μεγέθους του δείγματος και της τυχαιοποίησης, του φαρμάκου σύγκρισης και των σημείων κατάληξης)·
 - ii) τους κινδύνους και τις δυσάρεστες επιπτώσεις για τον συμμετέχοντα, λαμβάνοντας υπόψη τα ακόλουθα στοιχεία:
 - τα χαρακτηριστικά των υπό έρευνα φαρμάκων και τις γνώσεις σχετικά με αυτά·
 - τα χαρακτηριστικά της παρέμβασης σε σύγκριση με τη συνήθη κλινική πρακτική·
 - τα μέτρα ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένων των διατάξεων που αφορούν τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου, την παρακολούθηση, τη υποβολή εκθέσεων σχετικά με την ασφάλεια, καθώς και το σχέδιο ασφάλειας·
 - τον κίνδυνο για την υγεία του συμμετέχοντος που συνιστά η παθολογία για την οποία διερευνάται το υπό έρευνα φάρμακο·
 - β) τη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις όσον αφορά την παρασκευή και την εισαγωγή υπό έρευνα φαρμάκων και συγχρηγούμενων φαρμάκων που παρατίθενται στο κεφάλαιο IX·
 - γ) τη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις επισήμανσης που καθορίζονται στο κεφάλαιο X·
 - δ) την πληρότητα και την καταλληλότητα του φακέλου του ερευνητή.

2. Το κοινοποιούν κράτος μέλος καταρτίζει έκθεση αξιολόγησης. Η αξιολόγηση των πτυχών που αναφέρονται στην παράγραφο 1 συνιστούν το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης.
 3. Η έκθεση αξιολόγησης περιέχει ένα από τα ακόλουθα συμπεράσματα όσον αφορά τις πτυχές που εξετάζονται στο μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης:
 - α) η διενέργεια της κλινικής δοκιμής είναι αποδεκτή με βάση τις απαιτήσεις που ορίζει ο παρών κανονισμός·
 - β) η διενέργεια της κλινικής δοκιμής είναι αποδεκτή με βάση τις απαιτήσεις που ορίζει ο παρών κανονισμός, αλλά υπόκειται στη συμμόρφωση με τους ειδικούς όρους που προσδιορίζονται συγκεκριμένα στο εν λόγω συμπέρασμα·
 - γ) η διενέργεια της κλινικής δοκιμής δεν είναι αποδεκτή με βάση τις απαιτήσεις που ορίζει ο παρών κανονισμός.
 4. Το κοινοποιούν κράτος μέλος υποβάλλει το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης, συμπεριλαμβανομένου του συμπεράσματος, στον ανάδοχο και στα άλλα οικεία κράτη μέλη εντός των ακόλουθων χρονικών προθεσμιών:
 - α) εντός 10 ημερών από την ημερομηνία επικύρωσης για κλινικές δοκιμές χαμηλής παρέμβασης·
 - β) εντός 25 ημερών από την ημερομηνία επικύρωσης για κλινικές δοκιμές εκτός των δοκιμών χαμηλής παρέμβασης·
 - γ) εντός 30 ημερών από την ημερομηνία επικύρωσης για κλινικές δοκιμές εκτός των δοκιμών με υπό έρευνα φάρμακο προηγμένων θεραπειών.
- Για τους σκοπούς του παρόντος κεφαλαίου, η ημερομηνία αξιολόγησης αρχίζει την ημερομηνία κατά την οποία υποβάλλεται η έκθεση αξιολόγησης στον ανάδοχο και στο άλλο οικείο κράτος μέλος.
5. Έως την ημερομηνία αξιολόγησης, οποιοδήποτε από τα οικεία κράτη μέλη μπορεί να διαβιβάζει στο κοινοποιούν κράτος μέλος τυχόν απόψεις σχετικά με την αίτηση. Το κοινοποιούν κράτος μέλος λαμβάνει τις εν λόγω απόψεις δεόντως υπόψη.
 6. Το κοινοποιούν κράτος μέλος, και μόνον αυτό, μπορεί, μεταξύ της ημερομηνίας επικύρωσης και της ημερομηνίας αξιολόγησης, να ζητεί επιπρόσθετες εξηγήσεις από τον ανάδοχο, λαμβάνοντας υπόψη τις απόψεις που αναφέρονται στην παράγραφο 5.

Το κοινοποιούν κράτος μέλος, για να λάβει τις περαιτέρω αυτές εξηγήσεις, μπορεί να αναστείλει τη χρονική περίοδο που αναφέρεται στην παράγραφο 4 το ανώτερο κατά 10 ημέρες για κλινικές δοκιμές χαμηλής παρέμβασης και το ανώτερο κατά 20 ημέρες για δοκιμές εκτός των κλινικών δοκιμών χαμηλής παρέμβασης.

Εάν, κατόπιν παραλαβής των επιπλέον εξηγήσεων, η εναπομείνουσα χρονική περίοδος για την υποβολή του μέρους I της έκθεσης αξιολόγησης είναι μικρότερη από τρεις ημέρες στην περίπτωση κλινικών δοκιμών χαμηλής παρέμβασης και μικρότερη από πέντε ημέρες για άλλες κλινικές δοκιμές χαμηλής παρέμβασης, παρατείνεται σε τρεις και πέντε ημέρες αντιστοίχως.

Εάν ο ανάδοχος δεν δώσει επιπλέον εξηγήσεις εντός της χρονικής περιόδου που ορίζει το κοινοποιούν κράτος μέλος σύμφωνα με το δεύτερο εδάφιο, η αίτηση θεωρείται ότι έχει αποσυρθεί.

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

7. Ο ανάδοχος μπορεί, με δική του πρωτοβουλία, να αλλάξει το περιεχόμενο της αίτησης μόνον μεταξύ της ημέρας επικύρωσης και της ημέρας αξιολόγησης και μόνο για δεόντως αιτιολογημένους λόγους. Στην περίπτωση αυτή, το κοινοποιούν κράτος μέλος μπορεί, ανάλογα με τον βαθμό της αλλαγής που επιφέρεται στο περιεχόμενο της αίτησης, να αναστείλει την περίοδο που αναφέρεται στην παράγραφο 4 το ανώτερο για 60 ημέρες.

Άρθρο 7

Έκθεση αξιολόγησης – Πτυχές που καλύπτονται από το μέρος II

1. Κάθε οικείο κράτος μέλος αξιολογεί, για το δικό του έδαφος, την αίτηση σε σχέση με τις ακόλουθες πτυχές:
 - α) τη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις για εν επιγνώσει συναίνεση που ορίζονται στο κεφάλαιο V·
 - β) τη συμμόρφωση των ρυθμίσεων όσον αφορά την ανταμοιβή ή την αποζημίωση των ερευνητών και των συμμετεχόντων με τις απαιτήσεις που ορίζονται στο κεφάλαιο V·
 - γ) τη συμμόρφωση των ρυθμίσεων όσον αφορά την επιλογή των συμμετεχόντων με τις απαιτήσεις που ορίζονται στο κεφάλαιο V·
 - δ) τη συμμόρφωση με την οδηγία 95/46/EK·
 - ε) τη συμμόρφωση με το άρθρο 46·
 - στ) τη συμμόρφωση με το άρθρο 47·
 - ζ) τη συμμόρφωση με το άρθρο 72·
 - η) τη συμμόρφωση με τους εφαρμοστέους κανόνες για τη συλλογή, την αποθήκευση και τη μελλοντική χρήση βιολογικών δειγμάτων του συμμετέχοντος.
- Η αξιολόγηση των πτυχών που αναφέρονται στο πρώτο εδάφιο συνιστούν το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης.
2. Κάθε οικείο κράτος μέλος ολοκληρώνει την αξιολόγησή του εντός δέκα ημερών από την ημερομηνία επικύρωσης. Μπορεί να ζητήσει, με αιτιολόγηση, επιπλέον εξηγήσεις από τον ανάδοχο όσον αφορά τις πτυχές που αναφέρονται στην παράγραφο 1 μόνο εντός της εν λόγω χρονικής περιόδου.

3. Το οικείο κράτος μέλος, για να λάβει επιπλέον εξηγήσεις από τον ανάδοχο, μπορεί να αναστείλει την περίοδο που αναφέρεται στην παράγραφο 2 το ανώτερο για δέκα ημέρες.

Εάν, ύστερα από την παραλαβή των επιπλέον εξηγήσεων, η εναπομείνουσα χρονική περίοδος για την ολοκλήρωση της αξιολόγησης που αναφέρεται στην παράγραφο 1 είναι μικρότερη από πέντε ημέρες, παρατείνεται σε πέντε ημέρες.

Εάν ο ανάδοχος δεν δώσει επιπλέον εξηγήσεις εντός της χρονικής περιόδου που ορίζει το κράτος μέλος σύμφωνα με το πρώτο εδάφιο, η αίτηση θεωρείται ότι έχει αποσυρθεί. Η απόσυρση ισχύει μόνον για το οικείο κράτος μέλος.

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

Άρθρο 8

Απόφαση σχετικά με την κλινική δοκιμή

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

Η ενημέρωση γίνεται με μία μόνο απόφαση εντός δέκα ημερών από την ημερομηνία επικύρωσης ή την τελευταία ημέρα της αξιολόγησης που αναφέρεται στο άρθρο 7, όποια είναι αργότερα.

2. Στην περίπτωση που το κοινοποιούν κράτος μέλος καταλήξει στο συμπέρασμα, όσον αφορά το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης του, ότι η διενέργεια της κλινικής δοκιμής είναι αποδεκτή ή αποδεκτή υπό όρους, το συμπέρασμα του οικείου κράτος μέλους είναι το ίδιο με αυτό του κοινοποιούντος κράτους μέλους.

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

- α) υπάρχουν σημαντικές διαφορές στη συνήθη κλινική πρακτική μεταξύ του οικείου κράτους μέλους και του κοινοποιούντος κράτους μέλους οι οποίες θα είχαν ως αποτέλεσμα να λάβει ο συμμετέχων κατώτερη αγωγή από τη συνήθη κλινική πρακτική·
- β) παραβιάζεται η εθνική νομοθεσία όπως αναφέρεται στο άρθρο 86.

Εάν το οικείο κράτος μέλος διαφωνεί με το συμπέρασμα βάσει του σημείου α) του δεύτερου εδαφίου, κοινοποιεί τη διαφωνία του, μαζί με λεπτομερή αιτιολόγηση βάσει επιστημονικών και κοινωνικοοικονομικών επιχειρημάτων και με την περίληψη αυτών, στην Επιτροπή, σε όλα τα κράτη μέλη και στον ανάδοχο μέσω της πύλης της ΕΕ.

3. Εάν, όσον αφορά το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης, η κλινική δοκιμή είναι αποδεκτή ή αποδεκτή υπό όρους, το οικείο κράτος μέλος ενσωματώνει στην απόφασή του το συμπέρασμά του σχετικά με το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης.

4. Εάν το οικείο κράτος μέλος δεν έχει κοινοποιήσει στον ανάδοχο την απόφασή του εντός των χρονικών προθεσμιών που αναφέρονται στην παράγραφο 1, το συμπέρασμα σχετικά με το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης θεωρείται ότι αποτελεί την απόφαση του οικείου κράτους μέλους σχετικά με την αίτηση έγκρισης της κλινικής δοκιμής.
5. Τα οικεία κράτη μέλη δεν ζητούν επιπλέον εξηγήσεις από τον ανάδοχο ύστερα από την ημερομηνία αξιολόγησης.
6. Για τους σκοπούς του παρόντος κεφαλαίου, η ημερομηνία κοινοποίησης είναι η ημερομηνία κατά την οποία κοινοποιείται η απόφαση της παραγράφου 1 στον ανάδοχο. Εάν ο ανάδοχος δεν έχει ενημερωθεί σύμφωνα με την παράγραφο 1, η ημερομηνία ενημέρωσης είναι η τελευταία ημέρα της χρονικής περιόδου που προβλέπεται στην παράγραφο 1.

Άρθρο 9

Πρόσωπα που αξιολογούν την αίτηση

1. Τα κράτη μέλη διασφαλίζουν ότι τα πρόσωπα που επικυρώνουν και αξιολογούν την αίτηση δεν έχουν συγκρουόμενα συμφέροντα, είναι ανεξάρτητα από τον ανάδοχο, από τον οργανισμό διεξαγωγής της δοκιμής και από τους συμμετέχοντες ερευνητές, καθώς και από κάθε άλλη αθέμιτη επιρροή.
2. Τα κράτη μέλη διασφαλίζουν ότι την αξιολόγηση πραγματοποιεί από κοινού ένας εύλογος αριθμός προσώπων τα οποία διαθέτουν, στο σύνολό τους, τα απαραίτητα προσόντα και πείρα.
3. Κατά την αξιολόγηση, λαμβάνεται υπόψη η γνώμη τουλάχιστον ενός προσώπου από πρωταρχικό μη επιστημονικό τομέα ενδιαφέροντος. Λαμβάνεται υπόψη η γνώμη ενός τουλάχιστον ασθενούς.

Άρθρο 10

Ειδική προσοχή για ευαίσθητες ομάδες του πληθυσμού

1. Εάν οι συμμετέχοντες στη δοκιμή είναι ανήλικοι, δίνεται ειδική προσοχή στην αξιολόγηση της αίτησης για έγκριση της κλινικής δοκιμής με βάση την παιδιατρική εμπειρογνωμοσύνη ή τις συμβουλές σχετικά με κλινικά, δεοντολογικά και ψυχοκοινωνικά προβλήματα που αφορούν τον κλάδο της παιδιατρικής.
2. Εάν οι συμμετέχοντες είναι ανίκανοι προς δικαιοπραξία, δίνεται ειδική προσοχή στην αξιολόγηση της αίτησης για έγκριση της κλινικής δοκιμής με βάση την εμπειρογνωμοσύνη όσον αφορά τη σχετική νόσο και τον σχετικό πληθυσμό ασθενών ή τις συμβουλές σχετικά με τυχόν κλινικά, δεοντολογικά και ψυχοκοινωνικά προβλήματα που αφορούν τον κλάδο της σχετικής νόσου και της σχετικής ομάδας του πληθυσμού.
3. Στις αιτήσεις για έγκριση των κλινικών δοκιμών που αναφέρονται στο άρθρο 32, ιδιαίτερη προσοχή δίνεται στις συνθήκες διενέργειας της κλινικής δοκιμής.

Άρθρο 11

Υποβολή και αξιολόγηση των αιτήσεων που περιορίζονται στις πτυχές που καλύπτονται στο μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης

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

Ύστερα από την κοινοποίηση της απόφασης σχετικά με τις πτυχές που καλύπτονται από το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης, ο ανάδοχος μπορεί να υποβάλει αίτηση για έγκριση που να περιορίζεται στις πτυχές που καλύπτονται από το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης. Στην περίπτωση αυτή, η εν λόγω αίτηση αξιολογείται σύμφωνα με το άρθρο 7 και το οικείο κράτος μέλος κοινοποιεί την απόφασή του σχετικά με το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης σύμφωνα με το άρθρο 8.

Άρθρο 12

Απόσυρση

Ο ανάδοχος μπορεί να αποσύρει την αίτηση οποιαδήποτε στιγμή έως την ημέρα αξιολόγησης. Στην περίπτωση αυτή, η αίτηση μπορεί να αποσυρθεί μόνο σε σχέση με όλα τα οικεία κράτη μέλη.

Άρθρο 13

Εκ νέου υποβολή

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

Άρθρο 14

Μεταγενέστερη προσθήκη οικείου κράτους μέλους

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

Η αίτηση μπορεί να υποβληθεί μόνο ύστερα από την ημερομηνία κοινοποίησης της αρχικής απόφασης έγκρισης.

2. Το κοινοποιούν κράτος μέλος για την αίτηση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 πρέπει να είναι το κοινοποιούν κράτος μέλος για την αρχική διαδικασία έγκρισης.
3. Το επιπρόσθετο οικείο κράτος μέλος ενημερώνει τον ανάδοχο μέσω της πύλης της ΕΕ με μία μόνο απόφαση εάν έχει εγκριθεί η κλινική δοκιμή, εάν η έγκρισή της υπόκειται σε όρους ή εάν έχει απορριφθεί, εντός των ακόλουθων χρονικών προθεσμιών:

- α) εντός 25 ημερών από την ημερομηνία υποβολής της αίτησης που αναφέρεται στην παράγραφο 1 για κλινικές δοκιμές χαμηλής παρέμβασης·
- β) εντός 35 ημερών από την ημερομηνία υποβολής της αίτησης που αναφέρεται στην παράγραφο 1 για κλινικές δοκιμές εκτός των κλινικών δοκιμών χαμηλής παρέμβασης·
- γ) εντός 40 ημερών από την ημερομηνία υποβολής της αίτησης που αναφέρεται στην παράγραφο 1 για κάθε κλινική δοκιμή με υπό έρευνα φάρμακο προηγμένων θεραπειών.

4. Στην περίπτωση που το κοινοποιούν κράτος μέλος καταλήξει στο συμπέρασμα, όσον αφορά το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης του, ότι η διενέργεια της κλινικής δοκιμής είναι αποδεκτή ή αποδεκτή υπό όρους, το συμπέρασμα του επιπρόσθετου κράτος μέλους είναι το ίδιο με αυτό του κοινοποιούντος κράτους μέλους που αναφέρεται στο άρθρο 6 παράγραφος 3.

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

- α) υπάρχουν σημαντικές διαφορές στη συνήθη κλινική πρακτική μεταξύ του οικείου κράτους μέλους και του κοινοποιούντος κράτους μέλους οι οποίες θα είχαν ως αποτέλεσμα να λάβει ο συμμετέχων κατώτερη αγωγή από αυτή που προβλέπει η συνήθης κλινική πρακτική·
- β) παραβιάζεται η εθνική νομοθεσία όπως αναφέρεται στο άρθρο 86.

Εάν το επιπρόσθετο οικείο κράτος μέλος διαφωνεί με το συμπέρασμα βάσει του σημείου α) του δεύτερου εδαφίου, κοινοποιεί τη διαφωνία του, μαζί με λεπτομερή αιτιολόγηση βάσει επιστημονικών και κοινωνικοοικονομικών επιχειρημάτων και με την περίληψη αυτών, στην Επιτροπή, σε όλα τα κράτη μέλη και στον ανάδοχο μέσω της πύλης της ΕΕ.

5. Μεταξύ της ημερομηνίας υποβολής της αίτησης που αναφέρεται στην παράγραφο 1 και της λήξης της σχετικής χρονικής προθεσμίας που αναφέρεται στην παράγραφο 3, το επιπρόσθετο οικείο κράτος μέλος μπορεί να κοινοποιεί στο κοινοποιούν κράτος μέλος τυχόν απόψεις σχετικά με την αίτηση.

6. Το κοινοποιούν κράτος μέλος, και μόνον αυτό, μπορεί, μεταξύ της ημερομηνίας υποβολής της αίτησης που αναφέρεται στην παράγραφο 1 και της λήξης της σχετικής χρονικής προθεσμίας που αναφέρεται στην παράγραφο 3, να ζητήσει επιπλέον εξηγήσεις από τον ανάδοχο όσον αφορά το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης, λαμβάνοντας υπόψη τις απόψεις που αναφέρονται στην παράγραφο 5.

Το κοινοποιούν κράτος μέλος, για να λάβει τις περαιτέρω αυτές εξηγήσεις, μπορεί να αναστείλει τη χρονική περίοδο που αναφέρεται στην παράγραφο 3 το ανώτερο κατά 10 ημέρες για κλινικές δοκιμές χαμηλής παρέμβασης και το ανώτερο κατά 20 ημέρες για δοκιμές εκτός των κλινικών δοκιμών χαμηλής παρέμβασης.

Εάν, κατόπιν παραλαβής των επιπλέον εξηγήσεων, η εναπομείνασα χρονική περίοδος για την κοινοποίηση της απόφασης που αναφέρεται στην παράγραφο 4

είναι μικρότερη από τρεις ημέρες στην περίπτωση κλινικών δοκιμών χαμηλής παρέμβασης και μικρότερη από πέντε ημέρες για άλλες κλινικές δοκιμές χαμηλής παρέμβασης, παρατείνεται σε τρεις και πέντε ημέρες αντιστοίχως.

Εάν ο ανάδοχος δεν δώσει επιπλέον εξηγήσεις εντός της χρονικής περιόδου που ορίζει το κοινοποιούν κράτος μέλος σύμφωνα με το δεύτερο εδάφιο, η αίτηση θεωρείται ότι έχει αποσυρθεί.

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

7. Το επιπρόσθετο οικείο κράτος μέλος αξιολογεί, για το έδαφός του, τις πτυχές που αφορούν το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης εντός δέκα ημερών από την ημερομηνία υποβολής της αίτησης που αναφέρεται στην παράγραφο 1. Εντός της εν λόγω χρονικής προθεσμίας μπορεί να ζητήσει, με αιτιολόγηση, επιπλέον εξηγήσεις από τον ανάδοχο σχετικά με τις πτυχές που αφορούν το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης όσον αφορά το έδαφός του.
8. Το επιπρόσθετο οικείο κράτος μέλος μπορεί, για να λάβει επιπλέον εξηγήσεις, να αναστείλει την περίοδο που αναφέρεται στην παράγραφο 7 το ανώτερο για δέκα ημέρες. Εάν, ύστερα από την παραλαβή των επιπλέον εξηγήσεων, η εναπομείνασα χρονική περίοδος για την αξιολόγηση των πτυχών που αφορούν το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης είναι μικρότερη από πέντε ημέρες, παρατείνεται σε πέντε ημέρες.

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

9. Εάν, όσον αφορά το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης, η κλινική δοκιμή είναι αποδεκτή ή αποδεκτή υπό όρους, το επιπρόσθετο οικείο κράτος μέλος ενσωματώνει στην απόφασή του το συμπέρασμά του σχετικά με το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης.
10. Εάν το επιπρόσθετο οικείο κράτος μέλος δεν έχει γνωστοποιήσει στον ανάδοχο την απόφασή του εντός της σχετικής χρονικής προθεσμίας που αναφέρεται στην παράγραφο 3, το συμπέρασμα σχετικά με το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης θεωρείται ότι αποτελεί την απόφαση του επιπρόσθετου οικείου κράτους μέλους σχετικά με την αίτηση έγκρισης της κλινικής δοκιμής.
11. Ο ανάδοχος δεν υποβάλει αίτηση σύμφωνα με το παρόν άρθρο εάν εκκρεμεί διαδικασία που αναφέρεται στο κεφάλαιο III σχετικά με την εν λόγω κλινική δοκιμή.

Κεφάλαιο III

Διαδικασία για την έγκριση ουσιαστικής τροποποίησης κλινικής δοκιμής

Άρθρο 15 *Γενικές αρχές*

Ουσιαστική τροποποίηση μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο εάν έχει εγκριθεί σύμφωνα με τη διαδικασία που παρουσιάζεται στο παρόν κεφάλαιο.

Άρθρο 16 *Υποβολή αίτησης*

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

Άρθρο 17 *Επικύρωση αίτησης για την έγκριση ουσιαστικής τροποποίησης μιας πτυχής που καλύπτεται από το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης*

1. Το κοινοποιούν κράτος μέλος για την έγκριση ουσιαστικής τροποποίησης πρέπει να είναι το κοινοποιούν κράτος μέλος για την αρχική διαδικασία έγκρισης.
2. Εντός τεσσάρων ημερών από την υποβολή του φακέλου αίτησης, το κοινοποιούν κράτος μέλος ενημερώνει τον ανάδοχο μέσω της πύλης της ΕΕ σχετικά με τα εξής:
 - α) εάν η ουσιαστική τροποποίηση αφορά πτυχή που καλύπτεται από το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης·
 - β) εάν η αίτηση είναι πλήρης σύμφωνα με το παράρτημα II·
 - γ) εάν η κλινική δοκιμή είναι κλινική δοκιμή χαμηλής παρέμβασης, ανεξάρτητα από το αν παραμένει κλινική δοκιμή χαμηλής παρέμβασης ύστερα από την ουσιώδη τροποποίησή της.
3. Εάν το κοινοποιούν κράτος μέλος δεν ενημερώσει τον ανάδοχο εντός της χρονικής προθεσμίας που αναφέρεται στην παράγραφο 2, η ουσιαστική τροποποίηση για την οποία υποβλήθηκε αίτηση θεωρείται ότι αφορά μια πτυχή που καλύπτεται από το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης, η αίτηση θεωρείται πλήρης και, εάν η κλινική δοκιμή είναι κλινική δοκιμή χαμηλής παρέμβασης, θεωρείται ότι παραμένει κλινική δοκιμή χαμηλής παρέμβασης ύστερα από την ουσιώδη τροποποίησή της.
4. Εάν το κοινοποιούν κράτος μέλος διαπιστώσει, αντίθετα με τους ισχυρισμούς του αναδόχου, ότι η αίτηση δεν αφορά πτυχή που καλύπτεται από το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης, η αίτηση δεν είναι πλήρης ή ότι η κλινική δοκιμή δεν είναι πλέον κλινική δοκιμή χαμηλής παρέμβασης ύστερα από την ουσιώδη τροποποίηση, ενημερώνει σχετικά τον ανάδοχο μέσω της πύλης της ΕΕ και καθορίζει ανώτατη

προθεσμία έξι ημερών εντός της οποίας ο ανάδοχος πρέπει να υποβάλει παρατηρήσεις ή να συμπληρώσει την αίτηση μέσω της πύλης της ΕΕ.

Εάν ο ανάδοχος δεν υποβάλει παρατηρήσεις ούτε συμπληρώσει την αίτηση εντός της χρονικής προθεσμίας που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο, η αίτηση θεωρείται ότι έχει αποσυρθεί.

Εάν το κοινοποιούν κράτος μέλος δεν έχει ενημερώσει τον ανάδοχο σύμφωνα με τα σημεία α) έως γ) της παραγράφου 2 εντός τριών ημερών από την παραλαβή των παρατηρήσεων ή της συμπληρωμένης αίτησης, η αίτηση θεωρείται πλήρης και, στην περίπτωση που η κλινική δοκιμή είναι κλινική δοκιμή χαμηλής παρέμβασης, θα παραμείνει κλινική δοκιμή χαμηλής παρέμβασης ύστερα από την ουσιώδη τροποποίησή της.

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

Άρθρο 18

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

1. Το κοινοποιούν κράτος μέλος αξιολογεί την αίτηση και καταρτίζει έκθεση αξιολόγησης.
2. Η έκθεση αξιολόγησης περιέχει ένα από τα ακόλουθα συμπεράσματα όσον αφορά τις πτυχές που εξετάζονται στο μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης:
 - α) η ουσιαστική τροποποίηση είναι αποδεκτή με βάση τις απαιτήσεις που ορίζει ο παρών κανονισμός·
 - β) η ουσιαστική τροποποίηση είναι αποδεκτή με βάση τις απαιτήσεις που ορίζει ο παρών κανονισμός, αλλά υπόκειται στη συμμόρφωση με τους ειδικούς όρους που προσδιορίζονται στο εν λόγω συμπέρασμα·
 - γ) η ουσιαστική τροποποίηση δεν είναι αποδεκτή με βάση τις απαιτήσεις που προβλέπει ο παρών κανονισμός.
3. Το κοινοποιούν κράτος μέλος υποβάλλει το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης, συμπεριλαμβανομένου του συμπεράσματος, στον ανάδοχο και στα άλλα οικεία κράτη μέλη εντός των ακόλουθων 15 ημερών από την ημερομηνία επικύρωσης.

Για τους σκοπούς του παρόντος άρθρου και των άρθρων 19 και 23, η ημερομηνία αξιολόγησης αρχίζει την ημερομηνία κατά την οποία υποβάλλεται η έκθεση αξιολόγησης στον ανάδοχο και στα άλλα οικεία κράτη μέλη.

4. Έως την ημερομηνία αξιολόγησης, οποιοδήποτε από τα οικεία κράτη μέλη μπορεί να διαβιβάζει στο κοινοποιούν κράτος μέλος τυχόν απόψεις σχετικά με την αίτηση. Το κοινοποιούν κράτος μέλος λαμβάνει τις εν λόγω απόψεις δεόντως υπόψη.

5. Το κοινοποιούν κράτος μέλος, και μόνον αυτό, μπορεί, μεταξύ της ημερομηνίας επικύρωσης και της ημερομηνία αξιολόγησης, να ζητεί επιπρόσθετες εξηγήσεις από τον ανάδοχο, λαμβάνοντας υπόψη τις απόψεις που αναφέρονται στην παράγραφο 4.

Το κοινοποιούν κράτος μέλος, για να λάβει επιπλέον εξηγήσεις, μπορεί να αναστείλει την περίοδο που αναφέρεται στην παράγραφο 4 το ανώτερο για 10 ημέρες.

Εάν, ύστερα από την παραλαβή των επιπλέον επεξηγήσεων, η εναπομείνασα χρονική περίοδος για υποβολή του μέρους I της έκθεσης αξιολόγησης είναι μικρότερη από πέντε ημέρες, παρατείνεται σε πέντε ημέρες.

Εάν ο ανάδοχος δεν δώσει επιπλέον εξηγήσεις εντός της χρονικής περιόδου που ορίζει το κοινοποιούν κράτος μέλος σύμφωνα με το δεύτερο εδάφιο, η αίτηση θεωρείται ότι έχει αποσυρθεί.

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

6. Ο ανάδοχος μπορεί, με δική του πρωτοβουλία, να αλλάξει το περιεχόμενο της αίτησης μόνον μεταξύ της ημέρας επικύρωσης και της ημέρας αξιολόγησης και μόνο για δεόντως αιτιολογημένους λόγους. Στην περίπτωση αυτή, το κοινοποιούν κράτος μέλος μπορεί, ανάλογα με τον βαθμό της αλλαγής που επιφέρεται στο περιεχόμενο της αίτησης, να αναστείλει την περίοδο που αναφέρεται στην παράγραφο 3 το ανώτερο για 60 ημέρες.

Άρθρο 19

Απόφαση σχετικά με την ουσιώδη τροποποίηση πτυχής που καλύπτεται από το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης

1. Κάθε οικείο κράτος μέλος ενημερώνει τον ανάδοχο μέσω της πύλης της ΕΕ εάν έχει εγκριθεί η ουσιαστική τροποποίησης, εάν η έγκρισή της υπόκειται σε όρους ή εάν έχει απορριφθεί.

Η ενημέρωση γίνεται με μία ενιαία απόφαση ενός δέκα ημερών από την ημερομηνία αξιολόγησης.

2. Εάν το κοινοποιούν κράτος μέλος καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η ουσιαστική τροποποίηση είναι αποδεκτή ή αποδεκτή υπό όρους, το συμπέρασμα του οικείου κράτους μέλους είναι το ίδιο με αυτό του κοινοποιούντος κράτους μέλους.

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

- α) υπάρχουν σημαντικές διαφορές στη συνήθη κλινική πρακτική μεταξύ του οικείου κράτους μέλους και του κοινοποιούντος κράτους μέλους οι οποίες θα είχαν ως αποτέλεσμα να λάβει ο συμμετέχων κατώτερη αγωγή από τη συνήθη κλινική πρακτική·
- β) παραβιάζεται η εθνική νομοθεσία, όπως αναφέρεται στο άρθρο 86.

Εάν το οικείο κράτος μέλος διαφωνεί με το συμπέρασμα βάσει του σημείου α) του δευτέρου εδαφίου, κοινοποιεί τη διαφωνία του, μαζί με λεπτομερή αιτιολόγηση βάσει επιστημονικών και κοινωνικοοικονομικών επιχειρημάτων, καθώς και με περίληψη αυτών, στην Επιτροπή, σε όλα τα κράτη μέλη και στον ανάδοχο μέσω της πύλης της ΕΕ.

3. Εάν το οικείο κράτος μέλος δεν έχει κοινοποιήσει στον ανάδοχο την απόφασή του εντός των χρονικών προθεσμιών που αναφέρονται στην παράγραφο 1, το συμπέρασμα της έκθεσης αξιολόγησης θεωρείται ότι αποτελεί την απόφαση του οικείου κράτους μέλους σχετικά με την αίτηση για την έγκριση της ουσιαστικής τροποποίησης.

Άρθρο 20

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

1. Εντός τεσσάρων ημερών από την υποβολή του φακέλου αίτησης, το οικείο κράτος μέλος ενημερώνει τον ανάδοχο μέσω της πύλης της ΕΕ σχετικά με τα εξής:
 - α) εάν η ουσιαστική τροποποίηση αφορά πτυχή που καλύπτεται από το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης· και
 - β) εάν η αίτηση είναι πλήρης σύμφωνα με το παράρτημα II.
2. Εάν το οικείο κράτος μέλος δεν έχει ενημερώσει τον ανάδοχο εντός της χρονικής προθεσμίας που αναφέρεται στην παράγραφο 1, η ουσιαστική τροποποίηση για την οποία υποβάλλεται αίτηση θεωρείται ότι αφορά πτυχή που καλύπτεται από το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης και η αίτηση θεωρείται πλήρης.
3. Εάν το οικείο κράτος μέλος διαπιστώσει ότι η ουσιαστική τροποποίηση δεν αφορά πτυχή που καλύπτεται από το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης ή ότι η αίτηση δεν είναι πλήρης, ενημερώνει σχετικά τον ανάδοχο μέσω της πύλης της ΕΕ και ορίζει μέγιστη προθεσμία έξι ημερών εντός της οποίας ο ανάδοχος υποβάλει παρατηρήσεις ή συμπληρώνει την αίτηση μέσω της πύλης της ΕΕ.

Εάν ο ανάδοχος δεν υποβάλει παρατηρήσεις ούτε συμπληρώσει την αίτηση εντός της χρονικής προθεσμίας που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο, η αίτηση θεωρείται ότι έχει αποσυρθεί.

Εάν το οικείο κράτος μέλος δεν έχει ενημερώσει τον ανάδοχο σύμφωνα με την παράγραφο 1 στοιχεία α) και β) εντός τριών ημερών από την παραλαβή των παρατηρήσεων ή της πλήρους αίτησης, η ουσιαστική τροποποίηση θεωρείται ότι αφορά πτυχή που καλύπτεται από το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης και η αίτηση θεωρείται πλήρης.

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

5. Το οικείο κράτος μέλος αξιολογεί την αίτηση, ενημερώνει τον ανάδοχο μέσω της πύλης της ΕΕ εάν έχει εγκριθεί η ουσιαστική τροποποίησης, στην περίπτωση που η έγκρισή της υπόκειται σε όρους ή εάν έχει απορριφθεί.

Η ενημέρωση γίνεται με μία ενιαία απόφαση εντός δέκα ημερών από την ημερομηνία αξιολόγησης.

6. Κατά τη χρονική περίοδο που αναφέρεται στην παράγραφο 5 δεύτερο εδάφιο το οικείο κράτος μέλος μπορεί να ζητήσει, με αιτιολόγηση, επιπλέον εξηγήσεις από τον ανάδοχο σχετικά με την ουσιαστική τροποποίηση όσον αφορά το έδαφός του.

Το οικείο κράτος μέλος, για να λάβει επιπλέον εξηγήσεις, μπορεί να αναστείλει την περίοδο που αναφέρεται στην παράγραφο 5 δεύτερο εδάφιο το ανώτερο για δέκα ημέρες.

Εάν, ύστερα από την παραλαβή των επιπλέον επεξηγήσεων, η εναπομείνασα χρονική περίοδος για την κοινοποίηση της απόφασης που αναφέρεται στην παράγραφο 5 δεύτερο εδάφιο είναι μικρότερη από πέντε ημέρες, παρατείνεται σε πέντε ημέρες.

Εάν ο ανάδοχος δεν δώσει επιπλέον εξηγήσεις εντός της χρονικής περιόδου που ορίζει το κράτος μέλος σύμφωνα με το πρώτο και το δεύτερο εδάφιο, η αίτηση θεωρείται ότι έχει αποσυρθεί.

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

7. Εάν το οικείο κράτος μέλος δεν έχει ενημερώσει τον ανάδοχο σχετικά με την απόφασή του εντός των χρονικών προθεσμιών που ορίζονται στις παραγράφους 5 και 6, η ουσιαστική τροποποίηση θεωρείται ότι έχει εγκριθεί.

Άρθρο 21

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

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

Άρθρο 22

Αξιολόγηση ουσιαστικής τροποποίησης πτυχών που καλύπτονται από τα μέρη I και II της έκθεσης αξιολόγησης -Αξιολόγηση των πτυχών που καλύπτονται από το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης

1. Κάθε οικείο κράτος μέλος αξιολογεί, για το έδαφός του, τις πτυχές της ουσιαστικής τροποποίησης που καλύπτονται από το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης εντός δέκα ημερών από την ημερομηνία επικύρωσης.

2. Κατά τη χρονική περίοδο που αναφέρεται στην παράγραφο 1 το οικείο κράτος μέλος μπορεί να ζητήσει, με αιτιολόγηση, επιπλέον εξηγήσεις από τον ανάδοχο σχετικά με την ουσιώδη τροποποίηση όσον αφορά το έδαφός του.

3. Το οικείο κράτος μέλος, για να λάβει επιπλέον εξηγήσεις από τον ανάδοχο, μπορεί να αναστείλει την περίοδο που αναφέρεται στην παράγραφο 1 το ανώτερο για δέκα ημέρες.

Εάν, ύστερα από την παραλαβή των επιπλέον επεξηγήσεων, η εναπομείνουσα χρονική περίοδος για την ολοκλήρωση της αξιολόγησης που αναφέρεται στην παράγραφο 1 είναι μικρότερη από πέντε ημέρες, παρατείνεται σε πέντε ημέρες.

Εάν ο ανάδοχος δεν δώσει επιπλέον εξηγήσεις εντός της χρονικής περιόδου που ορίζει το κοινοποιούν κράτος μέλος σύμφωνα με το πρώτο και το δεύτερο εδάφιο, η αίτηση θεωρείται ότι έχει αποσυρθεί.

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

Άρθρο 23

Απόφαση σχετικά με την ουσιώδη τροποποίηση πτυχής που καλύπτεται από τα μέρη I και II της έκθεσης αξιολόγησης·

1. Κάθε οικείο κράτος μέλος ενημερώνει τον ανάδοχο μέσω της πύλης της ΕΕ εάν έχει εγκριθεί η ουσιαστική τροποποίησης, εάν η έγκρισή της υπόκειται σε όρους ή εάν έχει απορριφθεί.

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

2. Εάν το κοινοποιούν κράτος μέλος καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η ουσιαστική τροποποίηση που καλύπτεται από το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης είναι αποδεκτή ή αποδεκτή υπό όρους, το συμπέρασμα του οικείου κράτους μέλους είναι το ίδιο με αυτό του κοινοποιούντος κράτους μέλους:

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

α) υπάρχουν σημαντικές διαφορές στη συνήθη κλινική πρακτική μεταξύ του οικείου κράτους μέλους και του κοινοποιούντος κράτους μέλους οι οποίες θα είχαν ως αποτέλεσμα να λάβει ο συμμετέχων κατώτερη αγωγή από τη συνήθη κλινική πρακτική·

β) παραβιάζεται η εθνική νομοθεσία, όπως αναφέρεται στο άρθρο 86.

Εάν το οικείο κράτος μέλος διαφωνεί με το συμπέρασμα σχετικά με την ουσιώδη τροποποίηση των πτυχών που καλύπτονται από το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης βάσει του σημείου α) του δεύτερου εδαφίου, κοινοποιεί τη διαφωνία του, μαζί με λεπτομερή αιτιολόγηση βάσει επιστημονικών και κοινωνικοοικονομικών

επιχειρημάτων καθώς και με περίληψη αυτών, στην Επιτροπή, σε όλα τα κράτη μέλη και στον ανάδοχο μέσω της πύλης της ΕΕ.

3. Εάν, όσον αφορά την ουσιώδη τροποποίηση πτυχών που καλύπτονται από το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης, η κλινική δοκιμή είναι αποδεκτή ή αποδεκτή υπό όρους, το οικείο κράτος μέλος ενσωματώνει στην απόφασή του το συμπέρασμά του σχετικά με την ουσιώδη τροποποίηση πτυχών που καλύπτονται από το μέρος II της έκθεσης αξιολόγησης.
4. Εάν το οικείο κράτος μέλος δεν έχει γνωστοποιήσει στον ανάδοχο την απόφασή του εντός των χρονικών προθεσμιών που αναφέρονται στην παράγραφο 1, το συμπέρασμα σχετικά με την ουσιώδη τροποποίηση πτυχών που καλύπτονται από το μέρος I της έκθεσης αξιολόγησης θεωρείται ότι αποτελεί την απόφαση του οικείου κράτους μέλους σχετικά με την αίτηση έγκρισης της ουσιαστικής τροποποίησης.

Άρθρο 24

Πρόσωπα που αξιολογούν την αίτηση

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

Κεφάλαιο IV

Φάκελος αίτησης

Άρθρο 25

Στοιχεία που υποβάλλονται στον φάκελο αίτησης

1. Ο φάκελος της αίτησης για την έγκριση κλινικής δοκιμής περιλαμβάνει όλα τα έγγραφα και τις πληροφορίες που απαιτούνται για την επικύρωση και την αξιολόγηση που αναφέρονται στο κεφάλαιο II και αφορούν τα εξής:
 - α) τη διενέργεια της δοκιμής, συμπεριλαμβανομένου του επιστημονικού πλαισίου και των ρυθμίσεων που έχουν θεσπιστεί,
 - β) τον ανάδοχο, τους ερευνητές, τους πιθανούς συμμετέχοντες, τους συμμετέχοντες και τα κέντρα διενέργεια των δοκιμών,
 - γ) τα υπό έρευνα φάρμακα και, κατά περίπτωση, τα συγχρηγούμενα φάρμακα, ειδικότερα τις ιδιότητες, την επισήμανση, την παρασκευή και τον έλεγχο τους·
 - δ) τα μέτρα για την προστασία των συμμετεχόντων.

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

2. Ο φάκελος της αίτησης για την έγκριση ουσιαστικής τροποποίησης περιέχει όλα τα ακόλουθα έγγραφα και στοιχεία που είναι αναγκαία για την επικύρωση και την αξιολόγηση που προβλέπονται στο κεφάλαιο III:

- α) παραπομπή στην κλινική δοκιμή ή τις κλινικές δοκιμές που αποτελούν αντικείμενο ουσιαστικής τροποποίησης·
- β) σαφή περιγραφή της ουσιαστικής τροποποίησης·
- γ) παρουσίαση των στοιχείων και των συμπληρωματικών πληροφοριών που συνηγορούν υπέρ της ουσιαστικής τροποποίησης, εάν είναι απαραίτητο·
- δ) σαφή περιγραφή των συνεπειών της ουσιαστικής τροποποίησης όσον αφορά τα δικαιώματα και την ασφάλεια των συμμετεχόντων και την αξιοπιστία και την ανθεκτικότητα των δεδομένων που προκύπτουν από την κλινική δοκιμή.

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

3. Τα μη κλινικά δεδομένα που υποβάλλονται στον φάκελο της αίτησης βασίζονται σε μελέτες που συμμορφώνονται με τη νομοθεσία της Ένωσης σχετικά με τις αρχές ορθής εργαστηριακής τακτικής, όπως εφαρμόζονται κατά τη στιγμή της διεξαγωγής των εν λόγω μελετών ή με ισοδύναμα πρότυπα.
4. Όποτε γίνεται αναφορά, στον φάκελο αίτησης, στα δεδομένα που προκύπτουν από μια κλινική δοκιμή, η εν λόγω δοκιμή έχει διεξαχθεί σύμφωνα με τον παρόντα κανονισμό.
5. Εάν η κλινική δοκιμή έχει διενεργηθεί εκτός της Ένωσης, συμμορφώνεται με αρχές ισοδύναμες με αυτές του παρόντος κανονισμού όσον αφορά τα δικαιώματα και την ασφάλεια των συμμετεχόντων, καθώς και την αξιοπιστία και την ανθεκτικότητα των δεδομένων που προκύπτουν από την κλινική δοκιμή.
6. Τα δεδομένα της κλινικής δοκιμής που υποβάλλονται στον φάκελο αίτησης βασίζονται σε κλινικές δοκιμές οι οποίες έχουν καταχωριστεί πριν από την έναρξή τους σε δημόσιο μητρώο το οποίο αποτελεί βασικό μητρώο της διεθνούς πλατφόρμας κλινικών δοκιμών της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας.
7. Τα στοιχεία που υποβάλλονται στον φάκελο αίτησης και τα οποία δεν συμμορφώνονται με τις παραγράφους 3 έως 6 δεν λαμβάνονται υπόψη στην αξιολόγηση της αίτησης για έγκριση κλινικής δοκιμής ή ουσιαστικής τροποποίησης.

Άρθρο 26 *Γλωσσικές απαιτήσεις*

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

Τα κράτη μέλη, κατά την εφαρμογή της πρώτης παραγράφου, μπορούν να αποδέχονται, για τεκμηρίωση που δεν απευθύνεται στον συμμετέχοντα, μια γλώσσα που είναι ευρέως κατανοητή στον ιατρικό χώρο.

Άρθρο 27
Επικαιροποίηση με κατ' εξουσιοδότηση πράξεις

Η Επιτροπή εξουσιοδοτείται να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 85 για να τροποποιεί τα παραρτήματα I και II με σκοπό την προσαρμογή τους στην τεχνική πρόοδο και για λαμβάνει υπόψη τις γενικότερες ρυθμιστικές εξελίξεις.

Κεφάλαιο V
Προστασία των συμμετεχόντων και εν επιγνώσει συναίνεση

Άρθρο 28
Γενικοί κανόνες

1. Μια κλινική δοκιμή μπορεί να διενεργείται μόνο εάν πληρούνται όλες οι ακόλουθες προϋποθέσεις:
 - α) τα προσδοκώμενα οφέλη από πλευρά θεραπευτικής και δημόσιας υγείας δικαιολογούν τους προβλεπόμενους κινδύνους και τις δυσάρεστες επιπτώσεις·
 - β) τηρείται συνεχώς η συμμόρφωση με το σημείο α)·
 - γ) ο συμμετέχων ή, στην περίπτωση που ο συμμετέχων δεν δύναται να δώσει εν επιγνώσει συναίνεση, ο νόμιμος εκπρόσωπός του έχει δώσει εν επιγνώσει συναίνεση·
 - δ) ο συμμετέχων ή, σε περίπτωση που ο συμμετέχων δεν είναι σε θέση να δώσει εν επιγνώσει συναίνεση, ο νόμιμος εκπρόσωπός του είχε την ευκαιρία μέσω προηγούμενης συνέντευξης με τον ερευνητή ή μέλος της ομάδας έρευνας, να κατανοήσει τους στόχους, τους κινδύνους και τις δυσάρεστες επιπτώσεις της κλινικής δοκιμής, καθώς και τις συνθήκες υπό τις οποίες θα πραγματοποιηθεί· ο συμμετέχων έχει ενημερωθεί επίσης για το δικαίωμά του να αποχωρήσει ανά πάσα στιγμή από τις δοκιμές και χωρίς να υποστεί εξ αυτού καμία αρνητική συνέπεια·
 - ε) εξασφαλίζεται το δικαίωμα του συμμετέχοντος για σεβασμό της σωματικής και ψυχικής του ακεραιότητας, το δικαίωμά του για ιδιωτική ζωή, καθώς και για την προστασία των προσωπικών του δεδομένων σύμφωνα με τα προβλεπόμενα στην οδηγία 95/46/EK.
2. Τα δικαιώματα, η ασφάλεια και η ευζωία των συμμετεχόντων υπερισχύουν των συμφερόντων της επιστήμης και της κοινωνίας.
3. Ο συμμετέχων δύναται, ανά πάσα στιγμή και χωρίς να υποστεί εξ αυτού καμία αρνητική συνέπεια, να αποσυρθεί από την κλινική δοκιμή, αφού ανακαλέσει την εν επιγνώσει συναίνεσή του. Η ανάκληση της συναίνεσης δεν θίγει τις δραστηριότητες που διεξήχθησαν βάσει της συναίνεσης πριν από την ανάκλησή της.

Άρθρο 29
Εν επιγνώσει συναίνεση

1. Η εν επιγνώσει συναίνεση είναι γραπτή, χρονολογημένη και υπογεγραμμένη και δίνεται ελεύθερα από τον συμμετέχοντα ή τον νόμιμο εκπρόσωπό του, αφότου ενημερωθούν δεόντως για τη φύση, τη σημασία, τις συνέπειες και τους κινδύνους της κλινικής δοκιμής. Συνοδεύεται από την κατάλληλη τεκμηρίωση. Εάν ο συμμετέχων δεν είναι σε θέση να γράψει, μπορεί να δώσει σε εξαιρετικές περιπτώσεις, την προφορική του συναίνεση παρουσία ενός τουλάχιστον αμερόληπτου μάρτυρα. Στον συμμετέχοντα ή τον νόμιμο εκπρόσωπό του παρέχεται το έγγραφο στο οποίο πρέπει να δώσει την εν επιγνώσει συναίνεση.
2. Οι γραπτές πληροφορίες που παρέχονται στον συμμετέχοντα και/ή στον νόμιμο εκπρόσωπό του προκειμένου να δώσει την εν επιγνώσει συναίνεσή του είναι συνοπτικές, σαφείς, σχετικές και κατανοητές σε κάποιον μη ειδικό. Περιλαμβάνουν τόσο ιατρικές όσο και νομικές πληροφορίες. Ενημερώνουν τον συμμετέχοντα σχετικά με το δικαίωμά του να ανακαλέσει την εν επιγνώσει συναίνεσή του.
3. Στον συμμετέχοντα παρέχεται ένα σημείο επαφής στο οποίο μπορεί να απευθύνεται για περαιτέρω πληροφορίες.

Άρθρο 30
Κλινικές δοκιμές σε ανίκανους προς δικαιοπραξία συμμετέχοντες

1. Στην περίπτωση ανίκανων προς δικαιοπραξία συμμετεχόντων που δεν έδωσαν ή δεν αρνήθηκαν να δώσουν εν επιγνώσει συναίνεση πριν από την εκδήλωση της ανικανότητάς τους, η κλινική δοκιμή μπορεί να διενεργηθεί μόνον εάν πληρούνται, πέραν των προϋποθέσεων που ορίζονται στο άρθρο 28, όλες οι ακόλουθες προϋποθέσεις:
 - α) έχει δοθεί η εν επιγνώσει συναίνεση του νομικού εκπροσώπου, η οποία εκφράζει την εικαζόμενη επιθυμία του συμμετέχοντα·
 - β) ο ανίκανος προς δικαιοπραξία συμμετέχων έχει λάβει επαρκή ενημέρωση, με τρόπο που δύναται να κατανοήσει, σχετικά με τη δοκιμή, τους κινδύνους και τα οφέλη·
 - γ) η ρητώς εκφραζόμενη επιθυμία του ανίκανου προς δικαιοπραξία συμμετέχοντος, που είναι σε θέση να διαμορφώσει γνώμη και να αξιολογήσει αυτές τις πληροφορίες, να αρνηθεί τη συμμετοχή στην κλινική δοκιμή ή να αποχωρήσει από αυτήν λαμβάνεται ανά πάσα στιγμή υπόψη από τον ερευνητή,
 - δ) δεν παρέχονται κίνητρα ή χρηματικές διευκολύνσεις εκτός από την αντιστάθμιση για τη συμμετοχή στην κλινική δοκιμή·
 - ε) η εν λόγω έρευνα είναι ουσιαστικής σημασίας για την επαλήθευση στοιχείων που προέρχονται από κλινικές δοκιμές σε άτομα δυνάμενα να παράσχουν την εν επιγνώσει συναίνεσή τους ή από άλλες ερευνητικές μεθόδους·
 - στ) η εν λόγω έρευνα αφορά άμεσα μια κλινική κατάσταση που απειλεί τη ζωή ή προκαλεί εκφυλισμό, από την οποία πάσχει ο συμμετέχων·

- ζ) η κλινική δοκιμή έχει προβλεφθεί κατά τρόπον ώστε να ελαχιστοποιούνται οι πόνοι, οι ενοχλήσεις, οι φόβοι και άλλοι προβλέψιμοι κίνδυνοι συναφείς με την ασθένεια και το στάδιο της εξέλιξής της, ενώ τόσο το κατώφλι κινδύνου όσο και ο βαθμός ενόχλησης ορίζονται ρητώς και παρακολουθούνται συνεχώς·
 - η) υφίστανται βάσιμες προσδοκίες ότι η συμμετοχή στην κλινική δοκιμή προσφέρει στον ανίκανο προς δικαιοπραξία συμμετέχοντα οφέλη τα οποία υπερτερούν των κινδύνων ή ότι δεν ενέχει κανέναν απολύτως κίνδυνο.
2. Ο συμμετέχων λαμβάνει στο μέτρο του δυνατού μέρος στη διαδικασία παροχής επί γνώσει συναίνεσης.

Άρθρο 31
Κλινικές δοκιμές σε ανηλίκους

1. Κλινικές δοκιμές επί ανηλίκων είναι δυνατό να διενεργούνται μόνον στην περίπτωση που, εκτός από τις προϋποθέσεις που ορίζονται στο άρθρο 28, πληρούνται όλες οι ακόλουθες προϋποθέσεις:
- α) έχει δοθεί η εν επιγνώσει συναίνεση του νόμιμου εκπροσώπου, η οποία εκφράζει την εικαζόμενη επιθυμία του συμμετέχοντα·
 - β) ο ανήλικος έχει λάβει όλες τις σχετικές πληροφορίες, κατά τρόπο που να ανταποκρίνεται στην ηλικία και την ωριμότητά του, από επαγγελματίες που είναι εκπαιδευμένοι ή έχουν εμπειρία να εργάζονται με παιδιά, σχετικά με τη μελέτη, τους κινδύνους και τα οφέλη·
 - γ) η ρητώς εκφραζόμενη επιθυμία του ανηλίκου, που είναι σε θέση να διαμορφώσει γνώμη και να αξιολογήσει αυτές τις πληροφορίες, να αρνηθεί τη συμμετοχή του στην κλινική δοκιμή ή να αποχωρήσει από αυτήν ανά πάσα στιγμή λαμβάνεται υπόψη δεόντως από τον ερευνητή, ανάλογα με την ηλικία και την ωριμότητά του·
 - δ) δεν παρέχονται κίνητρα ή χρηματικές διευκολύνσεις εκτός από αντιστάθμιση για τη συμμετοχή στην κλινική δοκιμή·
 - ε) η εν λόγω έρευνα είναι ουσιαστικής σημασίας για την επαλήθευση στοιχείων που προέρχονται από κλινικές δοκιμές σε άτομα δυνάμενα να παράσχουν την εν επιγνώσει συναίνεσή τους ή από άλλες ερευνητικές μεθόδους·
 - στ) η εν λόγω έρευνα είτε συνδέεται άμεσα με μια παθολογία από την οποία πάσχει ο ανήλικος είτε είναι τέτοιας φύσης ώστε να μπορεί να εφαρμόζεται μόνο σε ανηλίκους·
 - ζ) η κλινική δοκιμή έχει προβλεφθεί κατά τρόπον ώστε να ελαχιστοποιούνται οι πόνοι, οι ενοχλήσεις, οι φόβοι και άλλοι προβλέψιμοι κίνδυνοι συναφείς με την ασθένεια και το στάδιο της εξέλιξής της, ενώ τόσο το κατώφλι κινδύνου όσο και ο βαθμός ενόχλησης ορίζονται ρητώς και παρακολουθούνται συνεχώς·
 - η) η κλινική δοκιμή συνεπάγεται κάποιο άμεσο ωφέλημα για την ομάδα των ασθενών.

2. Ο ανήλικος λαμβάνει μέρος στη διαδικασία παροχής επί γνώσει συναίνεσης με τρόπο που ανταποκρίνεται στην ηλικία και την ωριμότητά του.

Άρθρο 32

Κλινικές δοκιμές σε καταστάσεις εκτάκτου ανάγκης

1. Κατά παρέκκλιση από τα σημεία γ) και δ) του άρθρου 28 παράγραφος 1, από τα σημεία α) και β) του άρθρου 30 παράγραφος 1 και από τα σημεία α) και β) του άρθρου 31 παράγραφος 1, η εν επιγνώσει συναίνεση μπορεί να ληφθεί ύστερα από την έναρξη της κλινικής δοκιμής για τη συνέχιση της κλινικής δοκιμής και η ενημέρωση σχετικά με την κλινική δοκιμή μπορεί να δοθεί ύστερα από την έναρξη της κλινικής δοκιμής εάν πληρούνται όλες οι ακόλουθες προϋποθέσεις:
- α) λόγω του επείγοντος χαρακτήρα της κατάστασης, που οφείλεται σε μια αιφνίδια παθολογία που συνιστά απειλή για τη ζωή ή σε άλλη αιφνίδια σοβαρή παθολογία, είναι αδύνατον να ληφθεί εκ των προτέρων η εν επιγνώσει συναίνεση του συμμετέχοντα και είναι αδύνατο να παρασχεθεί εκ των προτέρων ενημέρωση στον συμμετέχοντα·
 - β) δεν υπάρχει νόμιμος εκπρόσωπος·
 - γ) ο συμμετέχων δεν έχει εκ των προτέρων εκφράσει αντιρρήσεις που να γνωρίζει ο ερευνητής·
 - δ) η έρευνα αφορά άμεσα παθολογία που προκαλεί την αδυναμία λήψης εκ των προτέρων εν επιγνώσει συναίνεσης και την παροχή εκ των προτέρων ενημέρωσης·
 - ε) η κλινική δοκιμή συνεπάγεται ελάχιστο κίνδυνο και συνεπάγεται ελάχιστη επιβάρυνση για τον συμμετέχοντα.
2. Η εν επιγνώσει συναίνεση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 λαμβάνεται και η ενημέρωση σχετικά με την κλινική δοκιμή δίνεται, σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις:
- α) όσον αφορά τους ανίκανους προς δικαιοπραξία συμμετέχοντες και τους ανήλικους, η εν επιγνώσει συναίνεση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 λαμβάνεται το ταχύτερο δυνατό από τον νόμιμο εκπρόσωπο, ενώ η ενημέρωση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 δίνεται το ταχύτερο δυνατό από τον συμμετέχοντα·
 - β) όσον αφορά τους συμμετέχοντες, η εν επιγνώσει συναίνεση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 λαμβάνεται το συντομότερο δυνατό από τον νόμιμο εκπρόσωπο ή από τον συμμετέχοντα, όποια λαμβάνεται ταχύτερα, ενώ η ενημέρωση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 παρέχεται το συντομότερο δυνατό στον νόμιμο εκπρόσωπο ή στον συμμετέχοντα, όποια παρέχεται ταχύτερα.
- Για τους σκοπούς του σημείου β), στην περίπτωση που η εν επιγνώσει συναίνεση λαμβάνεται από τον νόμιμο εκπρόσωπο, η εν επιγνώσει συναίνεση για τη συνέχιση

της δοκιμής λαμβάνεται από τον συμμετέχοντα αμέσως μόλις αυτός είναι σε θέση να δώσει εν επιγνώσει συναίνεση.

Κεφάλαιο VI

Έναρξη, τέλος, αναστολή, προσωρινή παύση και πρόωρος τερματισμός κλινικής δοκιμής

Άρθρο 33

Ανακοίνωση της έναρξης της κλινικής δοκιμής και της λήξης της επιλογής των συμμετεχόντων

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

Η ενημέρωση αυτή γίνεται εντός 15 ημερών από την έναρξη της κλινικής δοκιμής όσον αφορά το συγκεκριμένο κράτος μέλος.
2. Ο ανάδοχος ενημερώνει κάθε οικείο κράτος μέλος σχετικά με το τέλος της επιλογής συμμετεχόντων για τη διενέργεια κλινικής δοκιμής όσον αφορά το εν λόγω κράτος μέλος μέσω της πύλης της ΕΕ.

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

Άρθρο 34

Τέλος της κλινικής δοκιμής, πρόωρος τερματισμός της κλινικής δοκιμής

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

Η ενημέρωση αυτή πραγματοποιείται εντός 15 ημερών από το τέλος της κλινικής δοκιμής όσον αφορά το συγκεκριμένο κράτος μέλος.
2. Ο ανάδοχος ενημερώνει κάθε οικείο κράτος μέλος σχετικά με το τέλος της κλινικής δοκιμής όσον αφορά το εν λόγω κράτος μέλος μέσω της πύλης της ΕΕ.

Η ενημέρωση αυτή πραγματοποιείται εντός 15 ημερών από το τέλος της επιλογής των συμμετεχόντων.
3. Εντός ενός έτους από το τέλος της κλινικής δοκιμής, ο ανάδοχος υποβάλλει στη βάση δεδομένων της ΕΕ περίληψη των αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής.

Ωστόσο, εάν, για επιστημονικούς λόγους, δεν είναι δυνατό να υποβληθεί περίληψη των αποτελεσμάτων εντός ενός έτους, η περίληψη των αποτελεσμάτων υποβάλλεται αμέσως μόλις είναι διαθέσιμη. Στην περίπτωση αυτή, το πρωτόκολλο προσδιορίζει πότε πρόκειται να υποβληθούν τα αποτελέσματα μαζί με μία εξήγηση.
4. Για τους σκοπούς του παρόντος κανονισμού, εάν δεν επανακινηθεί κλινική δοκιμή η οποία έχει ανασταλεί ή διακοπεί προσωρινά, ως ημερομηνία τέλους της κλινικής

δοκιμής θεωρείται η ημερομηνία της απόφασης του αναδόχου να μη συνεχίσει την κλινική δοκιμή. Στην περίπτωση πρόωρου τερματισμού ως ημερομηνία τέλους της κλινικής δοκιμής θεωρείται η ημερομηνία πρόωρου τερματισμού.

5. Με την επιφύλαξη της παραγράφου 3, στην περίπτωση που η κλινική δοκιμή προβλέπει προκαταρκτική ημερομηνία ολοκλήρωσης που προηγείται του τέλους της δοκιμής και τα αντίστοιχα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής είναι διαθέσιμα, υποβάλλεται περίληψη των εν λόγω αποτελεσμάτων στη βάση δεδομένων της ΕΕ εντός ενός έτους από την προκαταρκτική ημερομηνία ολοκλήρωσης.

Άρθρο 35

Προσωρινή παύση ή πρόωρος τερματισμός από τον ανάδοχο για λόγους ασφάλειας των συμμετεχόντων

Για τους σκοπούς του παρόντος κανονισμού, η προσωρινή παύση ή ο πρόωρος τερματισμός της κλινικής δοκιμής για λόγους αλλαγής της σχέσης οφέλους-κινδύνου και τη επανεκκίνηση ύστερα από προσωρινή παύση της κλινικής δοκιμής θεωρείται ουσιαστική τροποποίηση της κλινικής δοκιμής.

Κεφάλαιο VII

Κοινοποιήσεις για την ασφάλεια στο πλαίσιο κλινικής δοκιμής

Άρθρο 36

Ηλεκτρονική βάση δεδομένων για κοινοποιήσεις σχετικά με την ασφάλεια

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων που συστάθηκε με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004 (στο εξής ο «Οργανισμός») καταρτίζει και διατηρεί ηλεκτρονική βάση δεδομένων για την υποβολή των κοινοποιήσεων που προβλέπονται στα άρθρα 38 και 39.

Άρθρο 37

Κοινοποίηση ανεπιθύμητων συμβάντων και σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων από τον ερευνητή στον ανάδοχο

1. Ο ερευνητής κοινοποιεί στον ανάδοχο ανεπιθύμητα συμβάντα και/ή τα μη φυσιολογικά αποτελέσματα αναλύσεων που χαρακτηρίζονται στο πρωτόκολλο ως καθοριστικά για την αξιολόγηση της ασφάλειας, σύμφωνα με τις απαιτήσεις κοινοποίησης και εντός των προθεσμιών που καθορίζονται στο πρωτόκολλο.
2. Ο ερευνητής κοινοποιεί αμέσως τυχόν σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα στον ανάδοχο εκτός εάν το πρωτόκολλο προβλέπει, για ορισμένα ανεπιθύμητα συμβάντα, ότι δεν απαιτείται κοινοποίηση. Ο ερευνητής καταγράφει όλα τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα. Κατά περίπτωση, ο ερευνητής αποστέλλει έκθεση παρακολούθησης στον ανάδοχο.
3. Ο ανάδοχος τηρεί λεπτομερή αρχεία όλων των ανεπιθύμητων συμβάντων που του κοινοποιεί ο ερευνητής.

Άρθρο 38

Κοινοποίηση εικαζόμενων απροσδόκητων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από τον ανάδοχο στον Οργανισμό

1. Ο ανάδοχος κοινοποιεί ηλεκτρονικά και χωρίς καθυστέρηση στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων που αναφέρεται στο άρθρο 36 κάθε σχετική πληροφορία αναφορικά με εικαζόμενες απροσδόκητες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από υπό έρευνα φάρμακα στον βαθμό που η εικαζόμενη απροσδόκητη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια εκδηλώθηκε κατά κλινική δοκιμή που διενεργήθηκε από τον ανάδοχο ή εκδηλώθηκε σε κλινική δοκιμή που συνδέεται με τον ανάδοχο.
2. Η χρονική προθεσμία κοινοποίησης λαμβάνει υπόψη τη σοβαρότητα της αντίδρασης. Όταν απαιτείται για να διασφαλιστεί η έγκαιρη κοινοποίηση, ο ανάδοχος μπορεί να υποβάλει μια αρχική μη ολοκληρωμένη έκθεση την οποία θα ακολουθεί η πλήρης έκθεση.
3. Εάν ο ανάδοχος, λόγω έλλειψης πόρων, δεν έχει τη δυνατότητα να αποστείλει κοινοποιήσεις στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων που αναφέρεται στο άρθρο 36, μπορεί να αποστείλει κοινοποίηση στο κράτος μέλος στο οποίο εκδηλώθηκε η εικαζόμενη απροσδόκητη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια. Το κράτος μέλος κοινοποιεί την εικαζόμενη απροσδόκητη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια σύμφωνα με την παράγραφο 1.

Άρθρο 39

Ετήσια υποβολή έκθεσης από τον ανάδοχο στον Οργανισμό

1. Όσον αφορά τα μη εγκεκριμένα υπό έρευνα φάρμακα εκτός από τα εικονικά σκευάσματα, και τα εγκεκριμένα υπό έρευνα φάρμακα τα οποία, σύμφωνα με το πρωτόκολλο, δεν χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας, ο ανάδοχος υποβάλλει ετησίως στον Οργανισμό, σε ηλεκτρονική μορφή, έκθεση σχετικά με την ασφάλεια κάθε υπό έρευνα φαρμάκου που χρησιμοποιείται στην κλινική δοκιμή της οποίας είναι ανάδοχος.
2. Η υποχρέωση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 αρχίζει με την πρώτη έγκριση της κλινικής δοκιμής σύμφωνα με τον παρόντα κανονισμό και λήγει με το τέλος της τελευταίας κλινικής δοκιμής που διενεργεί ο ανάδοχος με το υπό έρευνα φάρμακο.

Άρθρο 40

Αξιολόγηση από τα κράτη μέλη

1. Ο Οργανισμός διαβιβάζει, σε ηλεκτρονική μορφή, στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη τις πληροφορίες που κοινοποιούνται σύμφωνα με τα άρθρα 38 και 39.
2. Τα κράτη μέλη συνεργάζονται κατά την αξιολόγηση των πληροφοριών που κοινοποιούνται σύμφωνα με τα άρθρα 38 και 39.

Άρθρο 41

Ετήσια υποβολή έκθεσης από τον ανάδοχο στον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας

1. Όσον αφορά τα εγκεκριμένα φάρμακα τα οποία, σύμφωνα με το πρωτόκολλο, χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας, ο ανάδοχος ενημερώνει σε ετήσια βάση τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας σχετικά με κάθε εικαζόμενη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια.
2. Η υποχρέωση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 αρχίζει με την πρώτη έγκριση της κλινικής δοκιμής σύμφωνα με τον παρόντα κανονισμό και λήγει με το τέλος της κλινικής δοκιμής.

Άρθρο 42

Τεχνικές πτυχές

Οι τεχνικές πτυχές που αφορούν τις κοινοποιήσεις για την ασφάλεια σύμφωνα με τα άρθρα 37 έως 41 περιέχονται στο παράρτημα ΙΙΙ. Η Επιτροπή εξουσιοδοτείται να θεσπίζει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 85 για την τροποποίηση του παρατήματος ΙΙΙ για καθέναν από τους ακόλουθους σκοπούς:

- τη διασφάλιση υψηλού επιπέδου προστασίας των συμμετεχόντων·
- τη βελτίωση της ενημέρωσης σχετικά με την ασφάλεια των φαρμάκων·
- την προσαρμογή των τεχνικών απαιτήσεων στην τεχνική πρόοδο·
- τον καθορισμό ή την τροποποίηση λεπτομερών κανόνων σχετικά με τη συνεργασία για την αξιολόγηση των πληροφοριών που αναφέρονται σύμφωνα με τα άρθρα 38 και 39·
- τον συνυπολογισμό των γενικότερων ρυθμιστικών εξελίξεων στον τομέα των κλινικών δοκιμών.

Άρθρο 43

Υποβολή εκθέσεων σχετικά με τα συγχρηγούμενα φάρμακα

Η υποβολή εκθέσεων για την ασφάλεια όσον αφορά τα συγχρηγούμενα φάρμακα γίνεται σύμφωνα με το κεφάλαιο 3 της οδηγίας 2001/83/EK.

Κεφάλαιο VIII

Διενέργεια της δοκιμής, εποπτεία του αναδόχου, κατάρτιση και εμπειρία, συγχρηγούμενα φάρμακα

Άρθρο 44

Συμμόρφωση με το πρωτόκολλο και την ορθή κλινική πρακτική

Η κλινική δοκιμή διενεργείται σύμφωνα με το πρωτόκολλο.

Με την επιφύλαξη της νομοθεσίας της Ένωσης και των ειδικών κατευθυντήριων γραμμών της Επιτροπής, ο ανάδοχος και ο ερευνητής, κατά την κατάρτιση του πρωτοκόλλου και κατά την εφαρμογή του παρόντος κανονισμού και του πρωτοκόλλου, λαμβάνουν δεόντως υπόψη τα πρότυπα ποιότητας που καθορίζονται στις λεπτομερείς διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές για την ορθή κλινική πρακτική της Διεθνούς Διάσκεψης για την Εναρμόνιση των Τεχνικών Απαιτήσεων για την Καταχώριση των Φαρμακευτικών Προϊόντων για Ανθρώπινη Χρήση (ICH).

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

Άρθρο 45 Παρακολούθηση

Ο ανάδοχος ασκεί επαρκή παρακολούθηση κατά τη διενέργεια μιας κλινικής δοκιμής. Το εύρος και η φύση της παρακολούθησης καθορίζονται από τον ανάδοχο με βάση όλα τα χαρακτηριστικά της κλινικής δοκιμής, συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων χαρακτηριστικών:

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

Άρθρο 46 Καταλληλότητα των ατόμων που συμμετέχουν στη διενέργεια της κλινικής δοκιμής

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

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

Άρθρο 47 Καταλληλότητα των κέντρων διενέργειας των δοκιμών

Οι εγκαταστάσεις στις οποίες πρόκειται να διενεργηθεί η κλινική δοκιμή είναι κατάλληλες για την κλινική δοκιμή.

Άρθρο 48 Ιχνηλάτηση, αποθήκευση, καταστροφή και επιστροφή των φαρμάκων

1. Τα υπό έρευνα φάρμακα ιχνηλατούνται, αποθηκεύονται, καταστρέφονται και επιστρέφονται με τρόπο κατάλληλο και αναλογικό για να διασφαλίζεται η ασφάλεια των συμμετεχόντων και η αξιοπιστία και η ανθεκτικότητα των δεδομένων που

προκύπτουν από μια κλινική δοκιμή, λαμβανομένου υπόψη του εάν το υπό έρευνα φάρμακο είναι εγκεκριμένο και εάν η κλινική δοκιμή είναι κλινική δοκιμή χαμηλής παρέμβασης.

Το πρώτο εδάφιο εφαρμόζεται επίσης στα μη εγκεκριμένα συγχρησιμοποιούμενα φάρμακα.

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

Άρθρο 49

Αναφορά σοβαρών παραβάσεων

1. Εάν ο ανάδοχος γνωρίζει, όσον αφορά την κλινική δοκιμή για την οποία είναι ανάδοχος, ότι υφίσταται σοβαρή παράβαση του παρόντος κανονισμού ή της έκδοσης του πρωτοκόλλου που εφαρμόζεται κατά τη στιγμή της παράβασης, ενημερώνει τα οικεία κράτη μέλη, μέσω της πύλης της ΕΕ, σχετικά με την παράβαση εντός επτά ημερών από τη στιγμή κατά την οποία συνειδητοποίησε την εν λόγω παράβαση.
2. Για τους σκοπούς του εν λόγω άρθρου, «σοβαρή παράβαση» είναι μια παράβαση η οποία είναι πιθανό να επηρεάσει σε σημαντικό βαθμό την ασφάλεια και τα δικαιώματα των συμμετεχόντων ή την αξιοπιστία και την ανθεκτικότητα των δεδομένων που προκύπτουν από μια κλινική δοκιμή

Άρθρο 50

Άλλες υποχρεώσεις αναφοράς σχετικά με την ασφάλεια των συμμετεχόντων

1. Ο ανάδοχος ενημερώνει τα οικεία κράτη μέλη μέσω της πύλης της ΕΕ και χωρίς περιττή καθυστέρηση σχετικά με όλα τα απροσδόκητα συμβάντα που επηρεάζουν τη σχέση οφέλους-κινδύνου της κλινικής δοκιμής, αλλά δεν είναι εικαζόμενες απροσδόκητες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αναφέρεται στο άρθρο 38.
2. Ο ανάδοχος υποβάλει στα οικεία κράτη μέλη, μέσω της πύλης της ΕΕ, όλες τις εκθέσεις επιθεώρησης των αρχών τρίτων χωρών σχετικά με την κλινική δοκιμή που διενεργεί ο εν λόγω ανάδοχος.

Άρθρο 51

Επείγοντα μέτρα ασφάλειας

1. Στην περίπτωση που ένα απροσδόκητο συμβάν ενδέχεται να επηρεάσει σοβαρά την ισορροπία οφέλους - κινδύνου, ο ανάδοχος και ο ερευνητής λαμβάνουν τα ενδεδειγμένα επείγοντα μέτρα ασφάλειας για την προστασία των συμμετεχόντων.
2. Ο ανάδοχος ενημερώνει δίχως καθυστέρηση τα οικεία κράτη μέλη μέσω της πύλης της ΕΕ σχετικά με το συμβάν και τα μέτρα που ελήφθησαν.
3. Το παρόν άρθρο δεν θίγει τα κεφάλαια II και VII.

Άρθρο 52
Ενημερωτικό φυλλάδιο ερευνητή

1. Ο ανάδοχος παρέχει στον ερευνητή το ενημερωτικό φυλλάδιο του ερευνητή.
2. Το ενημερωτικό φυλλάδιο του ερευνητή περιέχει όλα τα κλινικά και μη κλινικά δεδομένα σχετικά με τα υπό έρευνα φάρμακα που αφορούν την κλινική δοκιμή.
3. Το ενημερωτικό φυλλάδιο του ερευνητή επικαιροποιείται, όταν υπάρχουν νέες διαθέσιμες πληροφορίες για την ασφάλεια, και τουλάχιστον μία φορά ετησίως.

Άρθρο 53
Καταγραφή, επεξεργασία, χειρισμός και αποθήκευση των πληροφοριών

1. Κάθε πληροφορία σχετικά με την κλινική δοκιμή καταγράφεται, αποτελεί αντικείμενο επεξεργασίας και χειρισμού και αποθηκεύεται με τρόπο που να επιτρέπει την επακριβή αναφορά, ερμηνεία και επαλήθευσή της ενώ το απόρρητο των αρχείων των προσωπικών δεδομένων που αφορούν τους συμμετέχοντες προστατεύεται σύμφωνα με την εφαρμοστέα νομοθεσία σχετικά με την προστασία των προσωπικών δεδομένων.
2. Λαμβάνονται τα κατάλληλα τεχνικά και οργανωτικά μέτρα για την προστασία των πληροφοριών και των προσωπικών δεδομένων που αποτελούν αντικείμενο επεξεργασίας από μη επιτρεπόμενη ή αθέμιτη πρόσβαση, αποκάλυψη, διάδοση, αλλοίωση ή καταστροφή ή τυχαία απώλεια, ιδιαίτερα εάν η επεξεργασία περιλαμβάνει τη διαβίβαση σε ένα δίκτυο.

Άρθρο 54
Κύριος φάκελος της κλινικής δοκιμής

Ο ανάδοχος και ο ερευνητής τηρούν έναν βασικό φάκελο της κλινικής δοκιμής.

Το περιεχόμενο του κύριου φακέλου της κλινικής δοκιμής επιτρέπει την επαλήθευση της διενέργειας της κλινικής δοκιμής, λαμβανομένων υπόψη όλων των χαρακτηριστικών της κλινικής δοκιμής, συμπεριλαμβανομένου του εάν η κλινική δοκιμή είναι κλινική δοκιμή χαμηλής παρέμβασης.

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

Άρθρο 55
Αρχειοθέτηση του κύριου φακέλου της κλινικής δοκιμής

Εάν δεν απαιτείται από άλλη νομοθεσία της Ένωσης, η αρχειοθέτηση για μεγαλύτερη περίοδο, ο ανάδοχος και ο ερευνητής αρχειοθετούν το περιεχόμενο του κύριου φακέλου της κλινικής δοκιμής για τουλάχιστον πέντε έτη ύστερα από το τέλος της κλινικής δοκιμής. Ωστόσο, οι ιατρικοί φάκελοι των συμμετεχόντων αρχειοθετούνται σύμφωνα με την εθνική νομοθεσία.

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

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

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

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

Οποιαδήποτε αλλοίωση του περιεχομένου του κύριου φακέλου της κλινικής δοκιμής είναι ανιχνεύσιμη.

Άρθρο 56 *Συγχορηγούμενα φάρμακα*

1. Μόνο τα συγχορηγούμενα φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιούνται κατά την κλινική δοκιμή.
2. Η παράγραφος 1 εφαρμόζεται στην περίπτωση που δεν υπάρχει στην Ένωση διαθέσιμο εγκεκριμένο συγχορηγούμενο φάρμακα ή ο ανάδοχος δεν μπορεί εύλογα να αναμένεται να χρησιμοποιεί εγκεκριμένο συγχορηγούμενο φάρμακο. Πρέπει να ενσωματώνεται στο πρωτόκολλο σχετική αιτιολογία.

Κεφάλαιο IX **Παρασκευή και εισαγωγή υπό έρευνα φαρμάκων και** **συγχορηγούμενων φαρμάκων**

Άρθρο 57 *Πεδίο εφαρμογής*

Κατά παρέκκλιση του άρθρου 1, το παρόν κεφάλαιο εφαρμόζεται στην παραγωγή και την εισαγωγή υπό έρευνα φαρμάκων και συγχορηγούμενων φαρμάκων.

Άρθρο 58 *Άδεια παρασκευής και εισαγωγής*

1. Η παρασκευή και η εισαγωγή υπό έρευνα φαρμάκων στην Ένωση υπόκειται στην κατοχή άδειας.
2. Για να ληφθεί η άδεια που αναφέρεται στην παράγραφο 1, ο αιτών πληροί τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

- α) διαθέτει, για την παρασκευή ή την εισαγωγή, κατάλληλες και επαρκείς εγκαταστάσεις, τεχνικό εξοπλισμό και δυνατότητες ελέγχου που συμμορφώνονται με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον παρόντα κανονισμό·
 - β) έχει μόνιμα και συνεχώς τη διάθεσή του τις υπηρεσίες προσώπου που πληροί τους όρους του άρθρου 49 παράγραφοι 2 και 3 της οδηγίας 2001/83/EK (στο εξής «ειδικευμένο πρόσωπο»).
3. Ο αιτών προσδιορίζει, στην αίτηση έγκρισης, τους τύπους και τις φαρμακευτικές μορφές του υπό έρευνα φαρμάκου που παρασκευάζεται ή εισάγεται, τις διεργασίες παρασκευής ή εισαγωγής, τη διαδικασία παρασκευής εφόσον είναι σκόπιμο, τον χώρο στον οποίο πρόκειται να παρασκευαστεί το υπό έρευνα φάρμακο και λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με το ειδικευμένο πρόσωπο.
4. Τα άρθρα 42 έως 46 στοιχείο ε) της οδηγίας 2001/83/EK εφαρμόζονται στην άδεια παρασκευής και εισαγωγής που αναφέρεται στην παράγραφο 1.
5. Η παράγραφος 1 δεν εφαρμόζεται στις ακόλουθες διαδικασίες:
- α) επανασήμανση, επανασυσκευασία ή ανασύσταση πριν από τη χρήση ή για τη συσκευασία, όταν οι διαδικασίες αυτές διεξάγονται σε νοσοκομεία, ιατρικά κέντρα ή κλινικές από φαρμακοποιούς ή από άλλα άτομα που είναι νόμιμα εξουσιοδοτημένα στα κράτη μέλη για τη διεξαγωγή τέτοιων διαδικασιών και εφόσον τα υπό έρευνα φάρμακα προορίζονται για αποκλειστική χρήση εντός αυτών των ιδρυμάτων·
 - β) παρασκευή ή εισαγωγή ραδιοφαρμάκων τα οποία χρησιμοποιούνται ως διαγνωστικά υπό έρευνα φάρμακα, όταν οι διαδικασίες αυτές διεξάγονται σε νοσοκομεία, ιατρικά κέντρα ή κλινικές από φαρμακοποιούς ή από άλλα άτομα που είναι νόμιμα εξουσιοδοτημένα στα κράτη μέλη για τη διεξαγωγή τέτοιων διαδικασιών και εφόσον τα υπό έρευνα φάρμακα προορίζονται για αποκλειστική χρήση εντός αυτών των ιδρυμάτων·
 - γ) παρασκευή των φαρμάκων που αναφέρονται στο άρθρο 3 παράγραφοι 1 και 2 της οδηγίας 2001/83/EK.
6. Τα κράτη μέλη εξαρτούν τις διαδικασίες που περιγράφονται στην παράγραφο 5 από τις κατάλληλες και αναλογικές απαιτήσεις που διασφαλίζουν την ασφάλεια των συμμετεχόντων και την αξιοπιστία και την ανθεκτικότητα των δεδομένων που προκύπτουν από μια κλινική δοκιμή. Τα κράτη μέλη υποβάλλουν τις διαδικασίες σε τακτικές επιθεωρήσεις.

Άρθρο 59

Αρμοδιότητες του ειδικευμένου προσώπου

- 1. Το ειδικευμένο πρόσωπο διασφαλίζει ότι κάθε παρτίδα υπό έρευνα φαρμάκων που παρασκευάζονται ή εισάγονται στην Ένωση συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις που προσδιορίζονται στο άρθρο 60 και πιστοποιεί ότι πληρούνται οι εν λόγω απαιτήσεις.
- 2. Η πιστοποίηση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 διατίθεται από τον ανάδοχο εφόσον του ζητηθεί από το οικείο κράτος μέλος.

Άρθρο 60
Παρασκευή και εισαγωγή

1. Τα υπό έρευνα φάρμακα παρασκευάζονται με εφαρμογή της παρασκευαστικής πρακτικής που διασφαλίζει την ποιότητα των εν λόγω φαρμάκων ούτως ώστε να διαφυλάσσεται η ασφάλεια των συμμετεχόντων και την αξιοπιστία και την ανθεκτικότητα των κλινικών δεδομένων που προκύπτουν από μια κλινική δοκιμή (στο εξής «ορθή παρασκευαστική πρακτική»). Η Επιτροπή εξουσιοδοτείται να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 85 για να προσδιορίζει τις λεπτομερείς απαιτήσεις της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής με σκοπό τη διασφάλιση της ποιότητας των υπό έρευνα φαρμάκων, λαμβάνοντας υπόψη την ασφάλεια των συμμετεχόντων ή την αξιοπιστία και την ανθεκτικότητα των δεδομένων, την τεχνική πρόοδο και τις γενικές ρυθμιστικές εξελίξεις.
2. Η παράγραφος 1 δεν εφαρμόζεται στις διαδικασίες του άρθρου 58 παράγραφος 5.
3. Τα υπό έρευνα φάρμακα που εισάγονται στην Ένωση παρασκευάζονται με εφαρμογή προτύπων ποιότητας τα οποία είναι τουλάχιστον ισοδύναμα με αυτά που καθορίζονται βάσει του παρόντος κανονισμού.

Άρθρο 61
Τροποποίηση εγκεκριμένων υπό έρευνα φαρμάκων

Τα άρθρα 58, 59 και 60 εφαρμόζονται σε εγκεκριμένα υπό έρευνα φάρμακα μόνο όσον αφορά τυχόν τροποποίησή τους που δεν καλύπτεται από την άδεια κυκλοφορίας.

Άρθρο 62
Παρασκευή συγχωρηγούμενων φαρμάκων

Στην περίπτωση που τα συγχωρηγούμενα φάρμακα δεν έχουν εγκριθεί και ένα συγχωρηγούμενο φάρμακα τροποποιείται ενώ η εν λόγω τροποποίηση δεν καλύπτεται από την άδεια κυκλοφορίας, παρασκευάζεται με εφαρμογή των αναγκαίων προτύπων για τη διασφάλιση της κατάλληλης ποιότητας.

Κεφάλαιο X **Επισήμανση**

Άρθρο 63
Μη εγκεκριμένα υπό έρευνα και μη εγκεκριμένα συγχωρηγούμενα φάρμακα

1. Οι ακόλουθες πληροφορίες περιέχονται στην εξωτερική συσκευασία και στη στοιχειώδη συσκευασία μη εγκεκριμένων υπό έρευνα φαρμάκων και μη εγκεκριμένων συγχωρηγούμενων φαρμάκων:
 - α) τα στοιχεία της ταυτότητας των υπευθύνων επικοινωνίας ή των προσώπων που εμπλέκονται στην κλινική δοκιμή·
 - β) τα στοιχεία προσδιορισμού της κλινικής δοκιμής·

- γ) τα στοιχεία προσδιορισμού του φαρμάκου·
 - δ) πληροφορίες που συνδέονται με τη χρήση του φαρμάκου:
2. Οι πληροφορίες που πρέπει να εμφανίζονται στην εξωτερική συσκευασία και στη στοιχειώδη συσκευασία διασφαλίζουν την ασφάλεια των συμμετεχόντων και την αξιοπιστία και την ανθεκτικότητα των δεδομένων που προκύπτουν από μια κλινική δοκιμή, ενώ παράλληλα λαμβάνεται υπόψη ο σχεδιασμός της δοκιμής, είτε τα φάρμακα είναι υπό έρευνα είτε συγχωρηγούμενα και είτε πρόκειται για φάρμακα με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά.

Ο κατάλογος των πληροφοριών που εμφανίζονται στην εξωτερική και τη στοιχειώδη συσκευασία εμφανίζονται στο παράρτημα IV.

Άρθρο 64

Εγκεκριμένα υπό έρευνα και εγκεκριμένα συγχωρηγούμενα φάρμακα

1. Τα εγκεκριμένα υπό έρευνα φάρμακα και τα εγκεκριμένα συγχωρηγούμενα φάρμακα φέρουν επισήμανση
- α) σύμφωνα με το άρθρο 63 παράγραφος 1· ή
 - β) σύμφωνα με τον τίτλο V της οδηγίας 2001/83/EK.
2. Κατά παρέκκλιση της παραγράφου 1 στοιχείο β), εάν οι ειδικές συνθήκες της κλινικής δοκιμής το απαιτούν για τη διασφάλιση της ασφάλειας των συμμετεχόντων ή της αξιοπιστίας και της ανθεκτικότητας των δεδομένων που προκύπτουν από μια κλινική δοκιμή, στην εξωτερική και στη στοιχειώδη συσκευασία των εγκεκριμένων υπό έρευνα φαρμάκων εμφανίζονται επιπλέον λεπτομέρειες που αφορούν την ταυτότητα της δοκιμής και του υπευθύνου επαφής. Ο κατάλογος των πληροφοριών που εμφανίζονται στην εξωτερική και τη στοιχειώδη συσκευασία εμφανίζονται στο παράρτημα IV.

Άρθρο 65

Ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιούνται ως υπό έρευνα φάρμακα για ιατρική διάγνωση

Τα άρθρα 63 και 64 δεν εφαρμόζονται σε ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιούνται ως υπό έρευνα φάρμακα για ιατρική διάγνωση.

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

Άρθρο 66

Γλώσσα

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

Άρθρο 67
Κατ' εξουσιοδότηση πράξη

Η Επιτροπή εξουσιοδοτείται να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 85 για να τροποποιεί το παράρτημα IV με σκοπό να διασφαλίζει την ασφάλεια των συμμετεχόντων και την αξιοπιστία και την ανθεκτικότητα των δεδομένων που προκύπτουν από μια κλινική δοκιμή ή να λαμβάνει υπόψη την τεχνική πρόοδο.

Κεφάλαιο XI **Ανάδοχος και ερευνητής**

Άρθρο 68
Ανάδοχος

Μια κλινική δοκιμή μπορεί να έχει έναν ή περισσότερους αναδόχους.

Κάθε ανάδοχος μπορεί να αναθέτει ορισμένα από τα καθήκοντά του ή το σύνολο των καθηκόντων του σε πρόσωπο, εταιρεία, ίδρυμα ή οργανισμό. Η εν λόγω ανάθεση δεν θίγει την ευθύνη του αναδόχου.

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

Άρθρο 69
Από κοινού αναδοχή

1. Εάν η κλινική δοκιμή έχει περισσότερους από έναν αναδόχους, όλοι οι ανάδοχοι αναλαμβάνουν τις ευθύνες του αναδόχου που ορίζονται στον παρόντα κανονισμό, εκτός εάν οι ανάδοχοι αποφασίσουν διαφορετικά σε σύμβαση που καθορίζει τις επιμέρους ευθύνες τους. Εάν η σύμβαση δεν προσδιορίζει σε ποιον ανάδοχο ανατίθεται μια συγκεκριμένη ευθύνη την ευθύνη αυτή φέρουν όλοι οι ανάδοχοι.
2. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 1, όλοι οι ανάδοχοι είναι υπεύθυνοι για τον ορισμό ενός αναδόχου υπεύθυνου για κάθε ένα από τα εξής καθήκοντα:
 - α) συμμόρφωση με τις υποχρεώσεις του αναδόχου κατά τις διαδικασίες έγκρισης που ορίζονται στα κεφάλαια II και III·
 - β) απάντηση σε όλα τα ερωτήματα που θέτουν οι συμμετέχοντες, οι ερευνητές ή τα οικεία κράτη μέλη σχετικά με την κλινική δοκιμή·
 - γ) εφαρμογή των μέτρων που λαμβάνονται σύμφωνα με το άρθρο 74.

Άρθρο 70
Υπεύθυνος επικοινωνίας του αναδόχου στην Ένωση

Εάν ο ανάδοχος της κλινικής δοκιμής δεν είναι εγκατεστημένος στην Ένωση, ο ανάδοχος διασφαλίζει ότι ο υπεύθυνος επικοινωνίας του είναι εγκατεστημένος στην Ένωση. Ο εν λόγω υπεύθυνος επικοινωνίας είναι ο αποδέκτης όλης της επικοινωνίας με τον ανάδοχο που

προβλέπεται στον παρόντα κανονισμό. Κάθε επικοινωνία με τον εν λόγω υπεύθυνο θεωρείται ως επικοινωνία με τον ανάδοχο.

Άρθρο 71

Ευθύνη

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

Κεφάλαιο XII

Αποζημίωση για αποκατάσταση ζημίας, ασφάλιση και μηχανισμός εθνικής αποζημίωσης

Άρθρο 72

Αποζημίωση για αποκατάσταση ζημίας

Για κλινικές δοκιμές εκτός των κλινικών δοκιμών χαμηλής παρέμβασης, ο ανάδοχος διασφαλίζει ότι παρέχεται αποζημίωση σύμφωνα με την εφαρμοστέα νομοθεσία περί ευθύνης του αναδόχου και του ερευνητή για τυχόν ζημία που υπέστη ο συμμετέχων. Η αποζημίωση για αποκατάσταση ζημίας παρέχεται ανεξάρτητα από την οικονομική ικανότητα του αναδόχου και του ερευνητή.

Άρθρο 73

Εθνικός μηχανισμός αποζημίωσης

1. Τα κράτη μέλη προβλέπουν την ύπαρξη εθνικού μηχανισμού αποζημίωσης για την αποκατάσταση τυχόν ζημίας, όπως αναφέρεται στο άρθρο 72.
2. Ο ανάδοχος θεωρείται ότι συμμορφώνεται με το άρθρο 72 εάν χρησιμοποιεί τον εθνικό μηχανισμό αποζημίωσης του οικείου κράτους μέλους.
3. Η χρήση του εθνικού μηχανισμού αποζημίωσης είναι δωρεάν, για αντικειμενικούς λόγους, η κλινική δοκιμή δεν προοριζόταν, κατά τη στιγμή της υποβολής της αίτησης για την έγκριση της κλινικής δοκιμής, να χρησιμοποιηθεί για τη λήψη άδειας κυκλοφορίας φαρμάκου.

Για όλες τις άλλες κλινικές δοκιμές, η χρήση του εθνικού μηχανισμού αποζημίωσης μπορεί να συνεπάγεται την καταβολή ενός τέλους. Τα κράτη μέλη καθορίζουν το εν λόγω τέλος σε μη κερδοσκοπική βάση, λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο της κλινικής δοκιμής, τη δυνητική ζημία και την πιθανότητα ζημίας.

Κεφάλαιο XIII

Εποπτεία από τα κράτη μέλη, επιθεωρήσεις και έλεγχοι της Ένωσης

Άρθρο 74

Διορθωτικά μέτρα που λαμβάνουν τα κράτη μέλη

1. Εάν ένα οικείο κράτος μέλος έχει αντικειμενικούς λόγους για να θεωρεί ότι δεν πληρούνται πλέον οι απαιτήσεις που ορίζονται στον παρόντα κανονισμό, μπορεί να λάβει τα ακόλουθα μέτρα:
 - α) μπορεί να προβεί σε πρόωρο τερματισμό της κλινικής δοκιμής·
 - β) μπορεί να αναστείλει την κλινική δοκιμή·
 - γ) μπορεί να τροποποιήσει οποιαδήποτε πτυχή της κλινικής δοκιμής.
2. Τα μέτρα που αναφέρονται στην παράγραφο 1 κοινοποιούνται σε όλα τα οικεία κράτη μέλη μέσω της πύλης της ΕΕ.

Άρθρο 75

Επιθεωρήσεις των κρατών μελών

1. Τα κράτη μέλη διορίζουν επιθεωρητές για την εποπτεία της συμμόρφωσης με τον παρόντα κανονισμό. Διασφαλίζουν ότι οι εν λόγω επιθεωρητές διαθέτουν την κατάλληλη εξειδίκευση και κατάρτιση.
2. Οι επιθεωρήσεις διενεργούνται υπό την ευθύνη του κράτους μέλους στο οποίο πραγματοποιείται η επιθεώρηση.
3. Εάν ένα οικείο κράτος μέλος προτίθεται να πραγματοποιήσει επιθεώρηση σχετικά με μία ή περισσότερες κλινικές δοκιμές που διενεργούνται σε περισσότερα από ένα οικεία κράτη μέλη, κοινοποιεί την πρόθεσή του στα άλλα οικεία κράτη μέλη, την Επιτροπή και τον Οργανισμό μέσω της πύλης της ΕΕ, και τους ενημερώνει σχετικά με τα ευρήματα της επιθεώρησης.
4. Ο Οργανισμός συντονίζει τη συνεργασία σχετικά με τις επιθεωρήσεις που διενεργούνται μεταξύ κρατών μελών, τις επιθεωρήσεις που διενεργούν τα κράτη μέλη σε τρίτες χώρες και τις επιθεωρήσεις που διενεργούνται στο πλαίσιο αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας βάσει του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.
5. Ύστερα από την επιθεώρηση, το κράτος μέλος υπό την ευθύνη του οποίου διενεργήθηκε η επιθεώρηση καταρτίζει έκθεση επιθεώρησης. Το εν λόγω κράτος μέλος διαθέτει την έκθεση επιθεώρησης στον ανάδοχο της σχετικής κλινικής δοκιμής και υποβάλλει την έκθεση επιθεώρησης μέσω της πύλης της ΕΕ στη βάση δεδομένων της ΕΕ.

Το κράτος μέλος που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο διασφαλίζει, όταν κοινοποιεί την έκθεση επιθεώρησης στον ανάδοχο, την προστασία του απορρήτου.

6. Η Επιτροπή προσδιορίζει τις λεπτομέρειες των διαδικασιών επιθεώρησης μέσω εκτελεστικών πράξεων. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης που αναφέρεται στο άρθρο 84 παράγραφος 2.

Άρθρο 76
Έλεγχοι και επιθεωρήσεις της Ένωσης

1. Η Επιτροπή μπορεί να διενεργεί ελέγχους για να εξακριβώνει
- α) εάν τα κράτη μέλη εποπτεύουν ορθά τη συμμόρφωση με τον παρόντα κανονισμό·
 - β) εάν το ρυθμιστικό σύστημα που εφαρμόζεται στις κλινικές δοκιμές που διενεργούνται εκτός της Ένωσης διασφαλίζει τη συμμόρφωση με το σημείο 8 του παραρτήματος I της οδηγίας 2001/83/EK·
 - γ) εάν το ρυθμιστικό σύστημα που εφαρμόζεται στις κλινικές δοκιμές που διενεργούνται εκτός της Ένωσης διασφαλίζει τη συμμόρφωση με το άρθρο 25 παράγραφος 3 του παρόντος κανονισμού.
2. Η Επιτροπή μπορεί να διενεργεί επιθεωρήσεις εφόσον το κρίνει αναγκαίο.

Κεφάλαιο XIV
Υποδομή ΤΠ

Άρθρο 77
Πύλη της ΕΕ

Η Επιτροπή δημιουργεί και διατηρεί μια πύλη σε επίπεδο Ένωσης ως ενιαίο σημείο εισόδου για την υποβολή στοιχείων και πληροφοριών που αφορούν τις κλινικές δοκιμές, σύμφωνα με τον παρόντα κανονισμό.

Τα δεδομένα και τα στοιχεία που υποβάλλονται μέσω της πύλης της ΕΕ αποθηκεύονται στη βάση δεδομένων της ΕΕ που αναφέρεται το άρθρο 78.

Άρθρο 78
Βάση δεδομένων της ΕΕ

1. Η Επιτροπή δημιουργεί και συντηρεί βάση δεδομένων στο επίπεδο της Ένωσης (στο εξής, η «βάση δεδομένων της ΕΕ»). Η Επιτροπή θεωρείται υπεύθυνη για την επεξεργασία της βάσης δεδομένων.
- Η βάση δεδομένων της ΕΕ περιέχει δεδομένα και στοιχεία που υποβάλλονται σύμφωνα με τον παρόντα κανονισμό.
2. Η βάση δεδομένων της ΕΕ καταρτίζεται για να επιτρέπει τη συνεργασία μεταξύ των αρμόδιων αρχών των κρατών μελών στον βαθμό που αυτό είναι αναγκαίο για την εφαρμογή του παρόντος κανονισμού και την αναζήτηση συγκεκριμένων κλινικών

δοκιμών. Επιτρέπει επίσης στους αναδόχους να παραπέμπουν σε προηγούμενες υποβολές αίτησης για έγκριση κλινικής δοκιμής ή ουσιαστικής τροποποίησης.

3. Η βάση δεδομένων της ΕΕ είναι δημόσια προσβάσιμη εκτός εάν, για το σύνολο ή μέρος των στοιχείων και των πληροφοριών που περιέχει, δικαιολογείται απόρρητο για οποιονδήποτε από τους ακόλουθους λόγους:
 - την προστασία προσωπικών δεδομένων σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 45/2001·
 - την προστασία απόρρητων, για εμπορικούς λόγους, πληροφοριών·
 - τη διασφάλιση της αποτελεσματικής εποπτείας της διενέργειας κλινικών δοκιμών από τα κράτη μέλη.
4. Η βάση δεδομένων της ΕΕ περιέχει προσωπικά δεδομένα μόνο στον βαθμό που αυτό είναι αναγκαίο για τους σκοπούς της παραγράφου 2.
5. Δεν είναι δυνατή η δημόσια πρόσβαση σε προσωπικά δεδομένα των συμμετεχόντων.
6. Ο ανάδοχος επικαιροποιεί συνεχώς στη βάση δεδομένων της ΕΕ τις πληροφορίες οι οποίες αφορούν τυχόν αλλαγές στις κλινικές δοκιμές και δεν αποτελούν ουσιαστικές τροποποιήσεις, αλλά είναι σημαντικές για την εποπτεία της κλινικής δοκιμής από τα κράτη μέλη.
7. Η Επιτροπή και τα κράτη μέλη διασφαλίζουν ότι τα υποκείμενα των δεδομένων μπορούν να ασκούν αποτελεσματικά τα δικαιώματά τους όσον αφορά την ενημέρωση, την πρόσβαση, τη διόρθωση και την υποβολή ενστάσεων σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 45/2001 και την εθνική νομοθεσία για την προστασία των δεδομένων με την οποία εφαρμόζεται η οδηγία 95/46/ΕΚ, αντιστοίχως. Διασφαλίζουν ότι τα υποκείμενα των δεδομένων μπορούν να ασκούν αποτελεσματικά το δικαίωμα της πρόσβασης σε δεδομένα που τα αφορούν και το δικαίωμα διόρθωσης ή διαγραφής ανακριβών ή ελλιπών δεδομένων. Στο πλαίσιο των αντίστοιχων αρμοδιοτήτων τους, η Επιτροπή και τα κράτη μέλη διασφαλίζουν τη διαγραφή ανακριβών δεδομένων ή δεδομένων που υποβλήθηκαν παράνομα σε επεξεργασία, σύμφωνα με την εφαρμοστέα νομοθεσία. Οι διορθώσεις και οι διαγραφές πραγματοποιούνται το συντομότερο δυνατόν και, πάντως, εντός 60 ημερών από την υποβολή αιτήματος από τα υποκείμενα των δεδομένων.

Κεφάλαιο XV

Συνεργασία μεταξύ των κρατών μελών

Άρθρο 79 *Εθνικά σημεία επαφής*

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

Άρθρο 80
Υποστήριξη από την Επιτροπή

Ην Επιτροπή υποστηρίζει τη συνεργασία των κρατών μελών στο πλαίσιο των διαδικασιών έγκρισης που αναφέρονται στα κεφάλαια II και III του παρόντος κανονισμού, καθώς και τη συνεργασία που προβλέπεται στο άρθρο 40 παράγραφος 2.

Άρθρο 81
Συντονιστική και συμβουλευτική ομάδα για τις κλινικές δοκιμές

1. Με το παρόν άρθρο συγκροτείται συντονιστική και συμβουλευτική ομάδα για τις κλινικές δοκιμές (CTAG), αποτελούμενη από τα εθνικά σημεία επαφής που αναφέρονται στο άρθρο 79.
2. Η CTAG έχει ως αποστολή:
 - α) να υποστηρίζει την ανταλλαγή πληροφοριών μεταξύ των κρατών μελών και της Επιτροπής σχετικά με την πείρα που έχει αποκτηθεί όσον αφορά την εφαρμογή του παρόντος κανονισμού·
 - β) να επικουρεί την Επιτροπή στην παροχή της υποστήριξης που αναφέρεται στο άρθρο 80.
3. Την προεδρία της CTAG ασκεί εκπρόσωπος της Επιτροπής.
4. Η CTAG συνεδριάζει σε τακτά χρονικά διαστήματα και όποτε το απαιτούν οι περιστάσεις, κατόπιν αιτήματος της Επιτροπής ή κράτους μέλους.
5. Η Επιτροπή παρέχει γραμματειακή υποστήριξη.

Κεφάλαιο XVI **Τέλη**

Άρθρο 82
Γενική αρχή

Ο παρών κανονισμός δεν θίγει τη δυνατότητα των κρατών μελών να επιβάλουν τέλος για τις δραστηριότητες που καθορίζονται στον παρόντα κανονισμό, με την προϋπόθεση ότι το ύψος του τέλους καθορίζεται με τρόπο διαφανή και με βάση της αρχές της ανάκτησης του κόστους.

Άρθρο 83
Ένα τέλος ανά δραστηριότητα για κάθε κράτος μέλος

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

Κεφάλαιο XVII

Εκτελεστικές πράξεις και κατ' εξουσιοδότηση πράξεις

Άρθρο 84 *Επιτροπή*

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

Σε περίπτωση που η γνωμοδότηση της επιτροπής πρέπει να ληφθεί μέσω γραπτής διαδικασίας, η διαδικασία αυτή θα ολοκληρώνεται χωρίς αποτέλεσμα, όταν, εντός της προθεσμίας έκδοσης της γνωμοδότησης, το αποφασίσει ο πρόεδρος της επιτροπής ή το ζητήσουν τα μέλη της επιτροπής με απλή πλειοψηφία.

Άρθρο 85 *Άσκηση της εξουσιοδότησης*

1. Η εξουσία έκδοσης πράξεων κατ' εξουσιοδότηση ανατίθεται στην Επιτροπή σύμφωνα με τους όρους του παρόντος άρθρου.
2. Η εξουσιοδότηση που αναφέρεται στα άρθρα 27, 42, 60 και 67 εκχωρείται στην Επιτροπή επ'αόριστον από την ημερομηνία έναρξης ισχύος του παρόντος κανονισμού.
3. Η εξουσιοδότηση ως έχει στα άρθρα 27, 42, 60 και 67 μπορεί ανά πάσα στιγμή να ανακληθεί από το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο ή το Συμβούλιο. Η απόφαση περί ανάκλησης περατώνει την ανάθεση της εξουσίας που προβλέπεται στον εν λόγω κανονισμό. Αρχίζει να ισχύει την επόμενη ημέρα από τη δημοσίευση της απόφασης στην Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης ή σε μεταγενέστερη ημερομηνία που ορίζεται σε αυτήν. Δεν θίγει το κύρος των ήδη ισχυόντων κατ' εξουσιοδότηση πράξεων.
4. Η Επιτροπή, μόλις εκδώσει κατ' εξουσιοδότηση πράξη, την κοινοποιεί ταυτόχρονα στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και στο Συμβούλιο.
5. Η κατ' εξουσιοδότηση πράξη που εκδίδεται δυνάμει των άρθρων 27, 42, 60 και 67 τίθεται σε ισχύ μόνον εφόσον το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και το Συμβούλιο δεν προβάλλουν ενστάσεις εντός προθεσμίας 2 μηνών από την κοινοποίηση της εν λόγω πράξης στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και στο Συμβούλιο ή εάν, πριν από την εκπνοή της εν λόγω προθεσμίας, το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και το Συμβούλιο ενημερώσουν αμφότερα την Επιτροπή ότι δεν πρόκειται να προβάλουν ενστάσεις. Με πρωτοβουλία του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου ή του Συμβουλίου, η εν λόγω περίοδος παρατείνεται κατά δύο μήνες.

Κεφάλαιο XVIII

Διάφορες διατάξεις

Άρθρο 86

Φάρμακα που περιέχουν, αποτελούνται ή παράγονται από κύτταρα

Ο παρών κανονισμός δεν θίγει την εφαρμογή των εθνικών νομοθεσιών που απαγορεύουν ή περιορίζουν τη χρήση οποιουδήποτε συγκεκριμένου είδους ανθρώπινων ή ζωικών κυττάρων ή την πώληση, προμήθεια ή χρήση φαρμάκων που περιέχουν, αποτελούνται ή προέρχονται από αυτά τα κύτταρα, για λόγους που δεν εξετάζονται στον παρόντα κανονισμό. Τα κράτη μέλη γνωστοποιούν τη σχετική εθνική νομοθεσία στην Επιτροπή.

Άρθρο 87

Σχέση με άλλη νομοθεσία

Ο παρών κανονισμός δεν θίγει την οδηγία 97/43/Ευρατόμ του Συμβουλίου²⁴, την οδηγία 96/29/Ευρατόμ του Συμβουλίου²⁵, την οδηγία 2001/18/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου²⁶ και την οδηγία 2009/41/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου²⁷.

Άρθρο 88

Υπό έρευνα φάρμακα που παρέχονται δωρεάν στον συμμετέχοντα

Χωρίς να θίγεται η αρμοδιότητα των κρατών μελών για τον καθορισμό της πολιτικής τους στον τομέα της υγείας και για την οργάνωση και την παροχή των υπηρεσιών υγείας και ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης, ο συμμετέχων δεν επωμίζεται το κόστος των υπό έρευνα φαρμάκων.

Άρθρο 89

Προστασία των δεδομένων

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

²⁴ ΕΕ L 180 της 9.7.1997, σ. 22.

²⁵ ΕΕ L 159 της 29.6.1996, σ. 1.

²⁶ ΕΕ L 106 της 17.4.2001, σ. 1.

²⁷ ΕΕ L 125 της 21.5.2009, σ. 75.

Άρθρο 90
Αστική και ποινική ευθύνη

Ο παρών κανονισμός δεν θίγει εθνικούς κανόνες και κανόνες της Ένωσης σχετικά με την αστική και ποινική ευθύνη του αναδόχου ή του ερευνητή.

Κεφάλαιο XIX
Τελικές διατάξεις

Άρθρο 91
Κατάργηση

1. Η οδηγία 2001/20/EK καταργείται από [να καθοριστεί συγκεκριμένη ημερομηνία- δύο έτη από τη δημοσίευση του παρόντος κανονισμού].
2. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 1, εάν έχει υποβληθεί αίτηση για την έγκριση κλινικής δοκιμής πριν από την ημερομηνία που ορίζεται στο άρθρο 92 παράγραφος 2 [ημερομηνία εφαρμογής], σύμφωνα με την οδηγία 2001/20/EK, η κλινική δοκιμή εξακολουθεί να διέπεται από την εν λόγω οδηγία έως [να καθοριστεί συγκεκριμένη ημερομηνία- πέντε έτη από τη δημοσίευση του παρόντος κανονισμού].
3. Οι αναφορές στην οδηγία 2001/20/EK θεωρούνται ως αναφορές στον παρόντα κανονισμό σύμφωνα με τον πίνακα αντιστοιχιών που εμφανίζεται στο παράρτημα V.

Άρθρο 92
Μεταβατική διάταξη

Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 91 παράγραφος 1, εάν έχει υποβληθεί αίτηση για την έγκριση κλινικής δοκιμής μεταξύ της [να καθοριστεί συγκεκριμένη ημερομηνία- δύο έτη από τη δημοσίευση του παρόντος κανονισμού] και της [να καθοριστεί συγκεκριμένη ημερομηνία- τρία έτη από τη δημοσίευση], η εν λόγω κλινική δοκιμή μπορεί να ξεκινήσει σύμφωνα με τα άρθρα 6, 7 και 9 της οδηγίας 2001/20/EK. Η κλινική δοκιμή εξακολουθεί να διέπεται από την εν λόγω οδηγία έως τις [να καθοριστεί συγκεκριμένη ημερομηνία- πέντε έτη από τη δημοσίευση του παρόντος κανονισμού].

Άρθρο 93
Έναρξη ισχύος

Ο παρών κανονισμός αρχίζει να ισχύει την εικοστή ημέρα από τη δημοσίευσή του στην *Επίσημη Εφημερίδα των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων*.

Εφαρμόζεται από [να καθοριστεί συγκεκριμένη ημερομηνία- δύο έτη από τη δημοσίευσή του].

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

Βρυξέλλες,

*Για το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο
Ο Πρόεδρος*

*Για το Συμβούλιο
Ο Πρόεδρος*

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
Φάκελος αίτησης για αρχική αίτηση

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

1. Ο ανάδοχος, όπου ενδείκνυται, παραπέμπεται σε προηγούμενες αιτήσεις. Αν οι εν λόγω αιτήσεις έχουν υποβληθεί από άλλον ανάδοχο, υποβάλλεται γραπτή συμφωνία από τον εν λόγω ανάδοχο.
2. Η αίτηση υπογράφεται από τον ανάδοχο. Με την εν λόγω υπογραφή ο ανάδοχος βεβαιώνει ότι είναι πεπεισμένος για τα εξής:
 - οι πληροφορίες που παρέχονται είναι πλήρεις·
 - τα έγγραφα που επισυνάπτονται περιλαμβάνουν ακριβή αναφορά των διαθέσιμων πληροφοριών·
 - η κλινική δοκιμή θα διενεργηθεί σύμφωνα με το πρωτόκολλο.
3. Ο φάκελος της αίτησης για τις αιτήσεις που αναφέρονται στο άρθρο 11 περιορίζεται στα τμήματα 2 έως 10 του παρόντος παραρτήματος.
4. Με την επιφύλαξη του άρθρου 26, ο φάκελος της αίτησης για τις αιτήσεις που αναφέρονται στο άρθρο 14 περιορίζεται στα τμήματα 11 έως 17 του παρόντος παραρτήματος.

2. ΣΥΝΟΔΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΣΤΟΛΗ

5. Η συνοδευτική επιστολή εφιστά την προσοχή στις ιδιαιτερότητες της δοκιμής.
6. Ωστόσο, στη συνοδευτική επιστολή δεν είναι απαραίτητη η επανάληψη πληροφοριών οι οποίες περιλαμβάνονται ήδη στο έντυπο αίτησης της ΕΕ, με τις ακόλουθες εξαιρέσεις:
 - συγκεκριμένα χαρακτηριστικά του πληθυσμού δοκιμής, όπως συμμετέχοντες που δεν είναι σε θέση να υποβάλουν εν επιγνώσει συναίνεση ή ανήλικοι·
 - αν η δοκιμή αφορά πρώτη χορήγηση μιας νέας δραστικής ουσίας σε ανθρώπους·
 - αν οι επιστημονικές συμβουλές σχετικά με τη δοκιμή ή το υπό έρευνα φάρμακο έχουν δοθεί από τον Οργανισμό, από την αρμόδια εθνική αρχή κράτους μέλους ή τρίτης χώρας· και
 - αν η δοκιμή αποτελεί τμήμα ή πρόκειται να αποτελέσει τμήμα Προγράμματος Παιδιατρικής Έρευνας (ΠΠΕ), όπως αναφέρεται στον τίτλο II κεφάλαιο 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1901/2006 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του

Συμβουλίου, της 12ης Δεκεμβρίου 2006, για τα παιδιατρικά φάρμακα²⁸ (αν ο Οργανισμός έχει ήδη εκδώσει απόφαση για τα ΠΠΕ, η συνοδευτική επιστολή περιλαμβάνει τον ηλεκτρονικό σύνδεσμο που παραπέμπει στην απόφαση του Οργανισμού, στον δικτυακό του τόπο)·

- αν τα υπό έρευνα φάρμακα ή τα συγχωρηγούμενα φάρμακα είναι ναρκωτικές και ψυχοτρόποι ουσίες·
 - αν ο ανάδοχος διαθέτει χαρακτηρισμό του υπό έρευνα φαρμάκου ή της ασθένειας ως ορφανών.
7. Στη συνοδευτική επιστολή αναφέρεται αν οι σχετικές πληροφορίες περιλαμβάνονται στον φάκελο αίτησης.
8. Η συνοδευτική επιστολή αναφέρει σε ποιο σημείο του φακέλου αίτησης περιλαμβάνονται οι πληροφορίες ασφάλειας αναφοράς για να εκτιμηθεί αν μια ανεπιθύμητη ενέργεια αποτελεί εικαζόμενη απροσδόκητη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια.
9. Στην περίπτωση επιστολής που υποβάλλεται εκ νέου, ο αιτών επισημαίνει τις αλλαγές σε σχέση με την προηγούμενη υποβολή.

3. ΕΝΤΥΠΟ ΑΙΤΗΣΗΣ ΕΕ

10. Το έντυπο αίτησης ΕΕ, κατάλληλα συμπληρωμένο.

4. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

11. Το πρωτόκολλο περιγράφει τον στόχο, τον σχεδιασμό, τη μεθοδολογία, τις στατιστικές πτυχές και την οργάνωση μιας δοκιμής.
12. Το πρωτόκολλο προσδιορίζεται από τον τίτλο, τον κωδικό αριθμό πρωτοκόλλου του αναδόχου, που είναι συγκεκριμένος για όλες τις εκδόσεις του πρωτοκόλλου (αν υπάρχουν), την ημερομηνία και τον αριθμό έκδοσης που θα ενημερωθεί όταν τροποποιηθεί το πρωτόκολλο, καθώς και έναν σύντομο τίτλο ή όνομα που του έχει εκχωρηθεί.
13. Συγκεκριμένα, το πρωτόκολλο περιλαμβάνει:
- έναν σαφή και χωρίς αμφισημίες ορισμό για το τέλος της εν λόγω κλινικής δοκιμής (στις περισσότερες περιπτώσεις αυτός θα είναι η ημερομηνία της τελευταίας επίσκεψης του τελευταίου συμμετέχοντα· οποιεσδήποτε εξαιρέσεις αιτιολογούνται στο πρωτόκολλο)·
 - επιχειρηματολογία για την καταλληλότητα της κλινικής δοκιμής και του σχεδιασμού της για να επιτραπεί η αξιολόγηση σύμφωνα με το άρθρο 6·

²⁸ ΕΕ L 378 της 27.11.2006, σ. 1.

- αξιολόγηση των αναμενόμενων οφελών και κινδύνων για να επιτραπεί η αξιολόγηση σύμφωνα με το άρθρο 6·
- κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού·
- αιτιολόγηση για τη συμμετοχή συμμετεχόντων που είναι ανίκανοι να δώσουν εν επιγνώσει τη συναίνεσή τους ή άλλων ειδικών κατηγοριών πληθυσμού, όπως οι ανήλικοι·
- αν από τη συγκεκριμένη κλινική δοκιμή αποκλείονται οι ηλικιωμένοι ή οι γυναίκες, επεξήγηση και αιτιολόγηση των εν λόγω κριτηρίων αποκλεισμού·
- λεπτομερή περιγραφή της διαδικασίας επιλογής και εν επιγνώσει συναίνεσης, κυρίως όταν οι συμμετέχοντες είναι ανίκανοι να παράσχουν εν επιγνώσει συναίνεση·
- σύνοψη των ρυθμίσεων παρακολούθησης·
- περιγραφή της πολιτικής για τη δημοσίευση·
- περιγραφή των ρυθμίσεων για την παροχή φροντίδας προς τους συμμετέχοντες μετά το τέλος της συμμετοχής τους στη δοκιμή, εφόσον η εν λόγω συμπληρωματική φροντίδα είναι αναγκαία λόγω της συμμετοχής τους στη δοκιμή και εφόσον διαφέρει από τη φροντίδα που αναμένεται κανονικά να τους παρασχεθεί σύμφωνα με τη συγκεκριμένη πάθηση·
- περιγραφή των ρυθμίσεων, αν υπάρχουν, για την ιχνηλάτηση, την αποθήκευση, την καταστροφή και την επιστροφή του υπό έρευνα φαρμάκου και του συγχωρηγούμενου φαρμάκου σύμφωνα με το άρθρο 48·
- περιγραφή των ρυθμίσεων που αποσκοπούν στη συμμόρφωση με τους κανόνες που εφαρμόζονται για την προστασία των προσωπικών δεδομένων, ιδιαίτερα των οργανωτικών και των τεχνικών ρυθμίσεων που θα εφαρμόζονται για να αποτρέπεται η μη εγκεκριμένη πρόσβαση σε πληροφορίες και προσωπικά δεδομένα που αποτελούν αντικείμενο επεξεργασίας ή η αποκάλυψη, διάδοση, αλλοίωση ή απώλειά τους·
- περιγραφή των μέτρων που θα εφαρμόζονται για να διασφαλίζεται το απόρρητο των αρχείων και των προσωπικών δεδομένων των συμμετεχόντων στις κλινικές δοκιμές·
- περιγραφή των μέτρων που θα εφαρμόζονται στην περίπτωση παράβασης όσον αφορά την ασφάλεια των δεδομένων για την άμβλυνση των πιθανών αρνητικών συνεπειών·
- δεόντως αιτιολογημένους λόγους για την υποβολή της σύνοψης των αποτελεσμάτων των κλινικών δοκιμών ύστερα από διάστημα μεγαλύτερο του έτους·
- αιτιολόγηση της χρησιμοποίησης μη εγκεκριμένων συγχωρηγούμενων φαρμάκων.

14. Αν μια κλινική δοκιμή διενεργείται με μια δραστική ουσία η οποία κυκλοφορεί στην Ευρωπαϊκή Ένωση με διαφορετικές εμπορικές ονομασίες σε ορισμένα εγκεκριμένα φάρμακα, το πρωτόκολλο μπορεί να καθορίζει την αγωγή όσον αφορά τη δραστική ουσία ή τον Ανατομικό Θεραπευτικό Χημικό Κωδικό («ATC») (επίπεδα 3-5) μόνο και να μη διευκρινίζει την εμπορική ονομασία κάθε προϊόντος.
15. Όσον αφορά την κοινοποίηση ανεπιθύμητων συμβάντων, το πρωτόκολλο προσδιορίζει
- ανεπιθύμητα συμβάντα ή εργαστηριακές ανωμαλίες που είναι κρίσιμα όσον αφορά τις αξιολογήσεις ασφάλειας οι οποίες πρέπει να αναφέρονται στον ανάδοχο· και
 - σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα για τα οποία δεν απαιτείται αναφορά από τον ερευνητή.
16. Τα ζητήματα που αφορούν την επισημάνση και την άρση της τυφλότητας των υπό έρευνα φαρμάκων ρυθμίζονται από το πρωτόκολλο, όπου απαιτείται.
17. Το πρωτόκολλο συνοδεύεται από μια σύνοψη του πρωτοκόλλου.

5. ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΦΥΛΛΑΔΙΟ ΕΡΕΥΝΗΤΗ (ΕΦΕ)

18. Σκοπός του ΕΦΕ είναι να παράσχει στους ερευνητές και σε όσους συμμετέχουν στη δοκιμή, πληροφορίες προκειμένου να τους διευκολύνει στην κατανόηση του σκεπτικού και στη συμμόρφωση με βασικά χαρακτηριστικά του πρωτοκόλλου, όπως η δόση, η συχνότητα/το διάστημα χορήγησης των δόσεων, οι μέθοδοι χορήγησης και οι διαδικασίες παρακολούθησης της ασφάλειας.
19. Οι πληροφορίες στο ΕΦΕ παρουσιάζονται με συνοπτική, απλή, αντικειμενική, ισορροπημένη και μη διαφημιστική μορφή, που παρέχει τη δυνατότητα σε έναν κλινικό γιατρό ή ερευνητή να τις κατανοήσει και να προβεί σε αμερόληπτη αξιολόγηση κινδύνου-οφέλους σχετικά με την καταλληλότητα της προτεινόμενης κλινικής δοκιμής. Το ΕΦΕ συντάσσεται με βάση όλες τις διαθέσιμες πληροφορίες και αποδείξεις που στηρίζουν το σκεπτικό για την προτεινόμενη κλινική δοκιμή και την ασφαλή χρήση του υπό έρευνα φαρμάκου στη δοκιμή και παρουσιάζεται υπό μορφή περιλήψεων.
20. Αν το υπό έρευνα φάρμακο είναι εγκεκριμένο και χρησιμοποιείται σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας, η εγκεκριμένη περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) συνιστά το ΕΦΕ. Αν οι συνθήκες χρήσης στην κλινική δοκιμή διαφέρουν από αυτές που έχουν εγκριθεί, η ΠΧΠ συμπληρώνεται με περίληψη των συναφών μη κλινικών και κλινικών δεδομένων τα οποία στηρίζουν τη χρήση του υπό έρευνα φαρμάκου στην κλινική δοκιμή. Όταν το υπό έρευνα φάρμακο προσδιορίζεται στο πρωτόκολλο μόνο από τη δραστική του ουσία, ο ανάδοχος επιλέγει μια ΠΧΠ ως ισοδύναμη του ΕΦΕ για όλα τα φάρμακα που περιέχουν αυτήν τη δραστική ουσία και χρησιμοποιούνται σε οποιοδήποτε κέντρο διενέργειας κλινικών δοκιμών.
21. Για πολυεθνική δοκιμή όπου το φάρμακο που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε κάθε κράτος μέλος είναι εκείνο το οποίο έχει εγκριθεί σε εθνικό επίπεδο και η ΠΧΠ

διαφέρει μεταξύ των κρατών μελών, ο ανάδοχος επιλέγει μια ΠΧΠ για το σύνολο της κλινικής δοκιμής. Αυτή η ΠΧΠ είναι η καταλληλότερη για την κατοχύρωση της ασφάλειας των ασθενών.

22. Αν το ΕΦΕ δεν είναι ΠΧΠ, περιλαμβάνει ένα σαφώς αναγνωρίσιμο τμήμα στο οποίο καθορίζεται ποιες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να θεωρούνται αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων πληροφοριών σχετικά με τη συχνότητα και τη φύση των ανεπιθύμητων ενεργειών («πληροφορίες ασφάλειας αναφοράς»).

6. ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΟΡΘΗ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ («ΟΠΠ») ΓΙΑ ΤΟ ΥΠΟ ΕΡΕΥΝΑ ΦΑΡΜΑΚΟ

23. Όσον αφορά την τεκμηρίωση αναφορικά με την τήρηση της ΟΠΠ, ισχύουν τα ακόλουθα.

24. Στις παρακάτω περιπτώσεις δεν απαιτείται υποβολή τεκμηρίωσης:

- το υπό έρευνα φάρμακο έχει εγκριθεί, δεν έχει τροποποιηθεί και παρασκευάζεται στην ΕΕ· ή
- το υπό έρευνα φάρμακο δεν παρασκευάζεται στην ΕΕ, αλλά έχει εγκριθεί και δεν έχει τροποποιηθεί.

25. Αν το υπό έρευνα φάρμακο δεν έχει εγκριθεί και δεν διαθέτει άδεια κυκλοφορίας από τρίτη χώρα η οποία είναι συμβαλλόμενο μέρος της Διεθνούς Διάσκεψης για την Εναρμόνιση των Τεχνικών Απαιτήσεων για την Καταχώριση των Φαρμακευτικών Προϊόντων για Ανθρώπινη Χρήση (ICH) και δεν παρασκευάζεται στην ΕΕ, υποβάλλεται η ακόλουθη τεκμηρίωση:

- ένα αντίγραφο της άδειας εισαγωγής όπως αναφέρεται στο άρθρο 58· και
- πιστοποίηση από το ειδικευμένο πρόσωπο στην ΕΕ ότι το κέντρο παρασκευής συμμορφώνεται με την ΟΠΠ η οποία είναι τουλάχιστον ισότιμη της ΟΠΠ στην ΕΕ, εκτός αν υπάρχουν συγκεκριμένες ρυθμίσεις που προβλέπονται σε συμφωνίες αμοιβαίας αναγνώρισης μεταξύ της ΕΕ και τρίτων χωρών.

26. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις, υποβάλλεται αντίγραφο της άδειας παρασκευής/εισαγωγής όπως αναφέρεται στο άρθρο 58.

27. Για τα υπό έρευνα φάρμακα των οποίων η παρασκευή ή η εισαγωγή δεν υπόκειται σε άδεια σύμφωνα με το άρθρο 58, υποβάλλεται τεκμηρίωση που αποδεικνύει την τήρηση των απαιτήσεων που αναφέρονται στο άρθρο 58 παράγραφος 6.

7. ΦΑΚΕΛΟΣ ΤΟΥ ΥΠΟ ΕΡΕΥΝΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

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

7.1.1. Δεδομένα σχετικά με το υπό έρευνα φάρμακο

7.1.1.1. Εισαγωγή

29. Όσον αφορά τα δεδομένα, ο φάκελος του υπό έρευνα φαρμάκου μπορεί να αντικατασταθεί από άλλη τεκμηρίωση η οποία μπορεί να υποβληθεί μόνη ή με έναν απλοποιημένο φάκελο του υπό έρευνα φαρμάκου. Οι λεπτομέρειες για αυτόν τον «απλοποιημένο φάκελο του υπό έρευνα φαρμάκου» ορίζονται στην ενότητα 7.1.2.
30. Στον φάκελο του υπό έρευνα φαρμάκου προτάσσεται λεπτομερής πίνακας περιεχομένων και γλωσσάριο όρων.
31. Οι πληροφορίες του φάκελο του υπό έρευνα φαρμάκου είναι συνοπτικές. Ο φάκελος του υπό έρευνα φαρμάκου δεν πρέπει να είναι ογκώδης χωρίς λόγο. Είναι προτιμότερο να παρουσιάζονται τα δεδομένα με τη μορφή πίνακα, συνοδευόμενα από μια σύντομη περιγραφή η οποία θα δίνει έμφαση στα κύρια σημεία.

7.1.1.2. Δεδομένα για την ποιότητα

32. Τα δεδομένα για την ποιότητα υποβάλλονται με λογική δομή.

7.1.1.3. Μη κλινικά φαρμακολογικά και τοξικολογικά δεδομένα

33. Ο φάκελος του υπό έρευνα φαρμάκου περιλαμβάνει επίσης περιλήψεις μη κλινικών φαρμακολογικών και τοξικολογικών δεδομένων για οποιοδήποτε υπό έρευνα φάρμακο χρησιμοποιείται στην κλινική δοκιμή. Περιέχει επίσης έναν κατάλογο αναφοράς των μελετών που έχουν διεξαχθεί, καθώς και κατάλληλες βιβλιογραφικές αναφορές. Όπου ενδείκνυται, είναι προτιμότερο να παρουσιάζονται τα δεδομένα με τη μορφή πίνακα, συνοδευόμενα από μια σύντομη περιγραφή η οποία θα δίνει έμφαση στα κύρια σημεία. Οι περιλήψεις των μελετών που διεξάγονται επιτρέπουν μια αξιολόγηση της επάρκειας της μελέτης και εκτίμηση του αν η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με ένα αποδεκτό πρωτόκολλο.
34. Μη κλινικά φαρμακολογικά και τοξικολογικά δεδομένα υποβάλλονται με λογική δομή, όπως οι επικεφαλίδες της ισχύουσας έκδοσης της 4ης Ενότητας του *Κοινού Τεχνικού Εγγράφου*, ή της ηλεκτρονικής μορφής του κοινού τεχνικού εγγράφου (eCTD).
35. Ο φάκελος υπό έρευνα φαρμάκου παρέχει μια κριτική ανάλυση των δεδομένων, συμπεριλαμβανομένης της αιτιολογίας για παράλειψη δεδομένων και μια αξιολόγηση της ασφάλειας του προϊόντος στο πλαίσιο της προτεινόμενης κλινικής δοκιμής και όχι μια απλή πραγματική περίληψη όλων των μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί.
36. Ο φάκελος υπό έρευνα φαρμάκου περιλαμβάνει δήλωση σχετικά με τις αρχές της ορθής εργαστηριακής πρακτικής ή ισοδύναμα πρότυπα, όπως αναφέρεται στο άρθρο 25 παράγραφος 3.
37. Το υλικό δοκιμής που χρησιμοποιείται σε μελέτες τοξικότητας αντιπροσωπεύει το υλικό που χρησιμοποιείται στις κλινικές δοκιμές όσον αφορά τις ποιοτικές και ποσοτικές προδιαγραφές προσμείξεων. Η προετοιμασία του υλικού δοκιμής αποτελεί

αντικείμενο των απαραίτητων ελέγχων προκειμένου να διασφαλιστεί αυτό και επομένως να υποστηριχτεί η εγκυρότητα της μελέτης.

7.1.1.4. Προηγούμενα δεδομένα κλινικών δοκιμών και ανθρώπινης εμπειρίας

38. Δεδομένα κλινικών δοκιμών και ανθρώπινης εμπειρίας υποβάλλονται με μια λογική δομή, όπως οι επικεφαλίδες της ισχύουσας έκδοσης της τρέχουσας έκδοσης της 5ης Ενότητας του *Κοινού Τεχνικού Εγγράφου*, ή της ηλεκτρονικής μορφής του κοινού τεχνικού εγγράφου (eCTD).
39. Αυτή η ενότητα παρέχει περιλήψεις όλων των διαθέσιμων δεδομένων από προηγούμενες κλινικές δοκιμές και ανθρώπινη εμπειρία με τα υπό έρευνα φάρμακα.
40. Περιλαμβάνει δήλωση της συμμόρφωσης με την ΟΚΠ των κλινικών δοκιμών στις οποίες αναφέρεται, καθώς και παραπομπή στη δημόσια καταχώριση που αναφέρεται στο άρθρο 25 παράγραφοι 4 έως 6.

7.1.1.5. Συνολικός κίνδυνος και εκτίμηση οφέλους

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

7.1.2. Απλοποιημένος φάκελος υπό έρευνα φαρμάκου με παραπομπή σε άλλη τεκμηρίωση

43. Ο αιτών μπορεί να παραπέμπει σε άλλη τεκμηρίωση η οποία υποβάλλεται μόνη ή με έναν απλοποιημένο φάκελος υπό έρευνα φαρμάκου.

7.1.2.1. Δυνατότητα παραπομπής στο ΕΦΕ

44. Ο αιτών μπορεί είτε να υποβάλει μεμονωμένα τον φάκελος υπό έρευνα φαρμάκου ή να παραπέμπει στο ΕΦΕ για τα κλινικά και προκλινικά τμήματα του φάκελος υπό έρευνα φαρμάκου. Στην τελευταία περίπτωση, οι περιλήψεις προκλινικών πληροφοριών και κλινικών πληροφοριών θα πρέπει να περιλαμβάνουν δεδομένα, κατά προτίμηση σε πίνακες, παρέχοντας επαρκείς λεπτομέρειες οι οποίες θα επιτρέψουν στους εκτιμητές να λάβουν μια απόφαση όσον αφορά την ενδεχόμενη τοξικότητα του υπό έρευνα φαρμάκου και την ασφάλεια της χρήσης του στην

προτεινόμενη δοκιμή. Αν υπάρχει κάποια ειδική πτυχή των προκλινικών δεδομένων ή κλινικών δεδομένων που απαιτεί μια λεπτομερή εξήγηση ή συζήτηση εμπειρογνώμονα πέρα από αυτό που συνήθως περιλαμβάνεται στο ΕΦΕ, οι προκλινικές και κλινικές πληροφορίες υποβάλλονται ως τμήμα του φακέλου υπό έρευνα φαρμάκου.

7.1.2.2. Δυνατότητα παραπομπής στην ΠΧΠ

45. Ο αιτών μπορεί να υποβάλει την ισχύουσα έκδοση της ΠΧΠ ως φάκελο του υπό έρευνα φαρμάκου, αν το υπό έρευνα φάρμακο είναι εγκεκριμένο. Οι ακριβείς απαιτήσεις αναλύονται λεπτομερώς στον πίνακα 1.

Πίνακας 1: Περιεχόμενο απλοποιημένου φακέλου του υπό έρευνα φαρμάκου

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

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

46. Αν το υπό έρευνα φάρμακο καθορίζεται στο πρωτόκολλο όσον αφορά τη δραστική ουσία ή τον κωδικό ΑΘΧ (βλ. παραπάνω, ενότητα 4), ο αιτών μπορεί να αντικαταστήσει τον φάκελο υπό έρευνα φαρμάκου από μια αντιπροσωπευτική ΠΧΠ για κάθε δραστική ουσία/δραστική ουσία που αφορά αυτή την ομάδα ΑΘΧ. Εναλλακτικά, ο αιτών μπορεί να παράσχει ένα συνολικό έγγραφο το οποίο περιλαμβάνει πληροφορίες που ισοδυναμούν με αυτό στην αντιπροσωπευτική ΠΧΠ για κάθε δραστική ουσία που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως υπό έρευνα φάρμακο στην κλινική δοκιμή.

7.1.3. Φάκελος υπό έρευνα φαρμάκου σε περιπτώσεις εικονικού σκευάσματος

47. Αν το υπό έρευνα φάρμακο είναι εικονικό σκεύασμα, οι απαιτήσεις πληροφοριών περιορίζονται στα δεδομένα για την ποιότητα. Δεν απαιτείται πρόσθετη τεκμηρίωση αν το εικονικό σκεύασμα έχει την ίδια σύνθεση με το συγκεκριμένο υπό έρευνα φάρμακο, αν παρασκευάζεται από τον ίδιο παρασκευαστή και αν δεν είναι αποστειρωμένο.

8. ΦΑΚΕΛΟΣ ΣΥΓΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

48. Με την επιφύλαξη του άρθρου 62, οι απαιτήσεις τεκμηρίωσης που ορίζονται στις ενότητες 6 και 7 ισχύουν και για τα συγχωρηγούμενα φάρμακα. Ωστόσο, αν το συγχωρηγούμενο φάρμακο είναι εγκεκριμένο στο οικείο κράτος μέλος, δεν υποβάλλονται πρόσθετες πληροφορίες.

9. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ (ΠΠΕ)

49. Αν είναι διαθέσιμο, υποβάλλεται αντίγραφο της περίληψης της επιστημονικής συμβουλής του Οργανισμού ή οποιουδήποτε κράτους μέλους ή τρίτης χώρας, σχετικά με την κλινική δοκιμή.
50. Αν η κλινική δοκιμή αποτελεί τμήμα εγκεκριμένου ΠΠΕ, υποβάλλεται αντίγραφο της απόφασης του Οργανισμού όσον αφορά τη συμφωνία σχετικά με το ΠΠΕ και τη γνωμοδότηση της παιδιατρικής επιτροπής, εκτός και αν αυτά τα έγγραφα είναι πλήρως διαθέσιμα μέσω του διαδικτύου. Στην τελευταία περίπτωση, ο σύνδεσμος προς αυτήν την τεκμηρίωση στη συνοδευτική επιστολή αρκεί (βλ. ενότητα 2).

10. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΤΩΝ ΥΠΟ ΕΡΕΥΝΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

11. ΡΥΘΜΙΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟΝ ΤΡΟΠΟ ΕΠΙΛΟΓΗΣ (ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΝΑ ΟΙΚΕΙΟ ΚΡΑΤΟΣ ΜΕΛΟΣ)

51. Αν δεν υπάρχει περιγραφή στο πρωτόκολλο, οι διαδικασίες εγγραφής των συμμετεχόντων περιγράφονται αναλυτικά σε ξεχωριστό έγγραφο.

52. Όταν η επιλογή συμμετεχόντων πραγματοποιείται μέσω διαφήμισης, υποβάλλονται αντίγραφα του διαφημιστικού υλικού, συμπεριλαμβανομένου τυχόν έντυπου υλικού και ακουστικών ή οπτικών εγγραφών. Περιγράφονται οι διαδικασίες που προτείνονται για τον χειρισμό των απαντήσεων στη διαφήμιση. Σε αυτές περιλαμβάνονται οι προγραμματισμένες ρυθμίσεις παροχής πληροφοριών ή συμβουλών στους ενδιαφερομένους που διαπιστώθηκε ότι ήταν ακατάλληλοι για συμπερίληψη στη δοκιμή.

12. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ ΚΑΙ ΕΝ ΕΠΙΓΝΩΣΕΙ ΣΥΝΑΙΝΕΣΗΣ ΤΩΝ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ (ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΝΑ ΟΙΚΕΙΟ ΚΡΑΤΟΣ ΜΕΛΟΣ)

53. Όλες οι πληροφορίες προς τους συμμετέχοντες (ή, όπου ισχύει, τους γονείς ή νόμιμους αντιπροσώπους) πριν από την απόφαση συμμετοχής ή μη συμμετοχής υποβάλλονται μαζί με το έντυπο εν επιγνώσει συναίνεσης.
54. Σε ορισμένες ειδικές περιστάσεις πρέπει να υποβάλλεται περιγραφή των διαδικασιών που συνδέονται με την εν επιγνώσει συναίνεση:
- σε δοκιμές με ανήλικους ή ανίκανους προς δικαιοπραξία συμμετέχοντες, περιγράφονται οι διαδικασίες εξασφάλισης εν επιγνώσει συναίνεσης από τον γονέα/τους γονείς ή τον νόμιμο εκπρόσωπο, καθώς και ο ρόλος του ανήλικου ή ανίκανου προς δικαιοπραξία συμμετέχοντα.
 - αν πρόκειται να ακολουθηθεί διαδικασία συναίνεσης παρουσία μάρτυρα, παρέχονται σχετικές πληροφορίες για τους λόγους χρησιμοποίησης μάρτυρα, για τον τρόπο επιλογής του μάρτυρα και για τη διαδικασία επίτευξης εν επιγνώσει συναίνεσης.
 - στην περίπτωση των κλινικών δοκιμών που αναφέρονται στο άρθρο 32, περιγράφεται η διαδικασία επίτευξης της εν επιγνώσει συναίνεσης του νόμιμου εκπροσώπου και του συμμετέχοντα όσον αφορά τη συνέχιση της κλινικής δοκιμής.
 - στην περίπτωση κλινικών δοκιμών σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης, περιγράφονται οι διαδικασίες που ακολουθούνται για τον προσδιορισμό της κατάστασης έκτακτης ανάγκης και την τεκμηρίωσή της.
55. Σε αυτές τις περιπτώσεις παρέχονται οι πληροφορίες που κοινοποιούνται στον συμμετέχοντα και στους γονείς ή στο νόμιμο αντιπρόσωπο.

13. ΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΕΡΕΥΝΗΤΗ (ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΝΑ ΟΙΚΕΙΟ ΚΡΑΤΟΣ ΜΕΛΟΣ)

56. Υποβάλλεται κατάλογος των προγραμματιζόμενων κέντρων της κλινικής δοκιμής, το όνομα και η ιδιότητα των ερευνητών που είναι υπεύθυνοι για την ομάδα ερευνητών η οποία διενεργεί την κλινική δοκιμή σε ένα κέντρο κλινικών δοκιμών («κύριος ερευνητής») και ο αριθμός των συμμετεχόντων στα κέντρα.
57. Υποβάλλεται περιγραφή της ειδίκευσης των κύριων ερευνητών με πρόσφατο βιογραφικό σημείωμα και άλλα σχετικά έγγραφα. Περιγράφεται οποιαδήποτε

προηγούμενη κατάρτιση στις αρχές της ΟΚΠ ή εμπειρία που αποκτήθηκε από εργασία με κλινικές δοκιμές και περίθαλψη ασθενών.

58. Παρουσιάζονται οιοσδήποτε συνθήκες, π.χ. οικονομικά συμφέροντα, που θα μπορούσαν να εγείρουν υπόνοιες επηρεασμού της αμεροληψίας των κύριων ερευνητών.

14. ΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΩΝ ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ (ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΝΑ ΟΙΚΕΙΟ ΚΡΑΤΟΣ ΜΕΛΟΣ)

59. Υποβάλλεται γραπτή δήλωση σχετικά με την καταλληλότητα των κέντρων της δοκιμής από τον επικεφαλής της κλινικής/του ιδρύματος στο κέντρο της δοκιμής ή από άλλο αρμόδιο πρόσωπο, ανάλογα με το σύστημα που ισχύει στο συγκεκριμένο κράτος μέλος.

15. ΑΠΟΔΕΙΚΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΙΣΤΙΚΗ ΚΑΛΥΨΗ Ή ΤΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΤΟΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟ ΑΠΟΖΗΜΙΩΣΗΣ (ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΝΑ ΟΙΚΕΙΟ ΚΡΑΤΟΣ ΜΕΛΟΣ)

16. ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΡΥΘΜΙΣΕΙΣ (ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΝΑ ΟΙΚΕΙΟ ΚΡΑΤΟΣ ΜΕΛΟΣ)

60. Υποβάλλονται πληροφορίες σχετικά με τις οικονομικές συναλλαγές και τις αντισταθμίσεις που καταβλήθηκαν στους συμμετέχοντες και στον ερευνητή/στο κέντρο που συμμετείχαν στην κλινική έρευνα.

61. Υποβάλλεται περιγραφή κάθε συμφωνίας που έχει συναφθεί μεταξύ του αναδόχου και του κέντρου.

17. ΑΠΟΔΕΙΚΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΤΑΒΟΛΗ ΤΕΛΟΥΣ (ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΝΑ ΟΙΚΕΙΟ ΚΡΑΤΟΣ ΜΕΛΟΣ)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II
Φάκελος αίτησης για ουσιαστική τροποποίηση

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

1. Αν η ουσιαστική τροποποίηση αφορά περισσότερες από μία κλινικές δοκιμές του ίδιου αναδόχου και του ίδιου υπό έρευνα φαρμάκου, ο ανάδοχος μπορεί να υποβάλει μία μόνο αίτηση έγκρισης. Η συνοδευτική επιστολή και η γνωστοποίηση περιλαμβάνουν κατάλογο όλων των σχετικών κλινικών δοκιμών με τους επίσημους αριθμούς ταυτοποίησής τους και τους αντίστοιχους κωδικούς αριθμούς των τροποποιήσεων.
2. Η αίτηση υπογράφεται από τον ανάδοχο. Με την εν λόγω υπογραφή ο ανάδοχος βεβαιώνει ότι είναι πεπεισμένος για τα εξής:
 - οι πληροφορίες που παρέχονται είναι πλήρεις·
 - τα έγγραφα που επισυνάπτονται περιλαμβάνουν ακριβή αναφορά των διαθέσιμων πληροφοριών·
 - η κλινική δοκιμή θα διενεργηθεί σύμφωνα με την τροποποιημένη τεκμηρίωση.

2. ΣΥΝΟΔΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΣΤΟΛΗ

3. Συνοδευτική επιστολή με τις ακόλουθες πληροφορίες
 - στο θέμα, αριθμός δοκιμής ΕΕ και αριθμός πρωτοκόλλου του αναδόχου (αν είναι διαθέσιμος) με τον τίτλο της δοκιμής και τον κωδικό αριθμό τροποποίησης του αναδόχου ο οποίος επιτρέπει τη σαφή αναγνώριση της ουσιαστικής τροποποίησης, με μέριμνα για τη χρήση του κωδικού αριθμού με συνεπή τρόπο·
 - ταυτοποίηση του αιτούντος·
 - ταυτοποίηση της τροποποίησης (κωδικός αριθμός και ημερομηνία της ουσιαστικής τροποποίησης του αναδόχου), βάσει της οποίας μία τροποποίηση θα μπορούσε να αναφέρεται σε αρκετές αλλαγές στο πρωτόκολλο ή στα επιστημονικά συνοδευτικά έγγραφα·
 - υπογραμμισμένη υπόδειξη οποιωνδήποτε ειδικών ζητημάτων που σχετίζονται με την τροποποίηση και υπόδειξη όσον αφορά το σημείο του πρωτότυπου φακέλου συμμετοχής στο οποίο βρίσκεται η σχετική πληροφορία ή κείμενο·
 - ταυτοποίηση κάθε πληροφορίας η οποία δεν περιλαμβάνεται στο έντυπο γνωστοποίησης τροποποίησης που θα μπορούσε να έχει επιπτώσεις όσον αφορά τον κίνδυνο των συμμετεχόντων·
 - κατά περίπτωση, κατάλογος όλων των σχετικών κλινικών δοκιμών με τους επίσημους αριθμούς ταυτοποίησης και τους αντίστοιχους κωδικούς αριθμούς των αντίστοιχων τροποποιήσεων (βλ. ανωτέρω).

3. ΕΝΤΥΠΟ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΙΤΗΣΗΣ

4. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ

4. Η τροποποίηση περιγράφεται ως εξής:

- με απόσπασμα των τροποποιημένων εγγράφων που περιλαμβάνει προηγούμενες και νέες διατυπώσεις με εμφανείς τις αλλαγές (track changes), καθώς και το απόσπασμα που περιλαμβάνει μόνο τη νέα διατύπωση·
- παρά το προηγούμενο σημείο, αν οι αλλαγές είναι ευρείας κλίμακας ή μεγαλεπήβολες σε τέτοιο βαθμό ώστε να δικαιολογούν εξ ολοκλήρου νέα έκδοση του εγγράφου, με νέα έκδοση ολόκληρου του εγγράφου (σε αυτήν την περίπτωση, ένας συμπληρωματικός πίνακας περιλαμβάνει τις τροποποιήσεις στα έγγραφα, όπου οι όμοιες αλλαγές μπορούν να είναι ομαδοποιημένες).

5. Η νέα έκδοση προσδιορίζεται από την ημερομηνία και τον επικαιροποιημένο αριθμό έκδοσης.

5. ΣΥΝΟΔΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6. Οι πρόσθετες συνοδευτικές πληροφορίες περιλαμβάνουν, κατά περίπτωση:

- περιλήψεις δεδομένων·
- επικαιροποιημένη αξιολόγηση συνολικού κινδύνου/οφέλους·
- πιθανές επιπτώσεις για συμμετέχοντες που περιλαμβάνονται ήδη στη δοκιμή·
- πιθανές επιπτώσεις για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

6. ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΕΝΤΥΠΟΥ ΑΙΤΗΣΗΣ ΕΕ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
Εκθέσεις για την ασφάλεια

1. ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΣΗ ΣΟΒΑΡΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΡΕΥΝΗΤΗ ΣΤΟΝ ΑΝΑΔΟΧΟ

1. Ανεπιθύμητο συμβάν μπορεί να είναι οποιοδήποτε αρνητική ή ανεπιθύμητη ένδειξη (συμπεριλαμβανομένου και ενός μη φυσιολογικού ευρήματος αναλύσεων, για παράδειγμα), σύμπτωμα ή ασθένεια που συσχετίζεται χρονικά με τη χρήση φαρμάκου.
2. Ο ερευνητής κοινοποιεί τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρονται στο άρθρο 37 παράγραφος 2 αμέσως μόλις λάβει γνώση του σοβαρού ανεπιθύμητου συμβάντος. Αν κριθεί αναγκαίο, αποστέλλεται έκθεση παρακολούθησης ώστε ο ανάδοχος να καθορίσει κατά πόσον το σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν απαιτεί επαναξιολόγηση του ισοζυγίου οφέλους-κινδύνου της κλινικής δοκιμής.
3. Ο ερευνητής έχει την ευθύνη να κοινοποιεί στον ανάδοχο όλα τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με συμμετέχοντες τα οποία παρακολουθεί στο πλαίσιο της κλινικής δοκιμής. Ο ερευνητής δεν απαιτείται να παρακολουθεί ενεργά τους συμμετέχοντες για την εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβάντων μετά το πέρας της κλινικής δοκιμής, εκτός αν προβλέπεται διαφορετικά στο πρωτόκολλο.
4. Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα που εκδηλώνονται σε έναν συμμετέχοντα μετά το πέρας της δοκιμής όσον αφορά συμμετέχοντες τους οποίους παρακολουθεί ο ερευνητής κοινοποιούνται στον ανάδοχο εάν λάβει γνώση για αυτά ο ερευνητής.

2. ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΣΗ ΕΙΚΑΖΟΜΕΝΩΝ ΑΠΡΟΣΛΟΚΗΤΩΝ ΣΟΒΑΡΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ (ΕΑΣΑΕ) ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΑΔΟΧΟ ΣΤΟΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ

2.1. Σοβαρό συμβάν, «αντίδραση»

5. Σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν είναι ένα ιατρικό συμβάν το οποίο απαιτεί επέμβαση για την πρόληψη ενός/μιας από τα χαρακτηριστικά/τις συνέπειες που αναφέρονται στο άρθρο 2 δεύτερο εδάφιο σημείο 29.
6. Ο ορισμός της ανεπιθύμητης ενέργειας καλύπτει και εσφαλμένες φαρμακευτικές αγωγές και χρήσεις εκτός των προβλεπομένων στο πρωτόκολλο, συμπεριλαμβανομένης της εσφαλμένης χρήσης και της κατάχρησης του φαρμάκου.
7. Ο ορισμός υπονοεί λογική πιθανότητα αιτιώδους συνάφειας μεταξύ του συμβάντος και του υπό έρευνα φαρμάκου. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχουν γεγονότα (αποδείξεις) ή ισχυρισμοί που υποστηρίζουν μια αιτιώδη συνάφεια.
8. Αν δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την αιτιώδη συνάφεια από τον κοινοποιούντα ερευνητή, ο ανάδοχος επικοινωνεί με τον κοινοποιούντα ερευνητή και τον παροτρύνει να εκφράσει την άποψή του για το ζήτημα αυτό. Η αξιολόγηση της αιτιώδους συνάφειας από τον ερευνητή δεν υποτιμάται από τον ανάδοχο. Αν ο ανάδοχος διαφωνεί με την αξιολόγηση της αιτιώδους συνάφειας του ερευνητή, η έκθεση αναφέρει και τη γνώμη του ερευνητή και τη γνώμη του αναδόχου.

2.2. «Προβλεψιμότητα»/«μη προβλεψιμότητα»

9. Όσον αφορά τη μη προβλεψιμότητα, οι κοινοποιήσεις που προσθέτουν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την ιδιαιτερότητα, την αυξημένη εμφάνιση ή τη σοβαρότητα μιας γνωστής, ήδη τεκμηριωμένης σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας αποτελούν ανεπιθύμητα συμβάντα.
10. Η προβλεψιμότητα μιας ανεπιθύμητης ενέργειας καθορίζεται από τον ανάδοχο στις πληροφορίες ασφάλειας αναφοράς («ΠΑΑ»). Αυτό γίνεται με γνώμονα συμβάντα που έχουν ήδη παρατηρηθεί και όχι σύμφωνα με όσα θα αναμένονταν βάσει των φαρμακολογικών ιδιοτήτων του φαρμάκου.
11. Οι ΠΑΑ περιλαμβάνονται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) ή στο ενημερωτικό φυλλάδιο ερευνητή (ΕΦΕ). Η συνοδευτική επιστολή που υποβάλλεται μαζί με τον φάκελο της αίτησης παραπέμπει στις ΠΑΑ. Αν το υπό έρευνα φάρμακο έχει λάβει άδεια σε αρκετά οικεία κράτη μέλη με διαφορετικές ΠΧΠ, ο ανάδοχος επιλέγει ως ΠΑΑ την καταλληλότερη ΠΧΠ, με αναφορά στην ασφάλεια του συμμετέχοντα.
12. Οι ΠΑΑ ενδέχεται να αλλάξουν κατά την διενέργεια μιας κλινικής δοκιμής. Για τον σκοπό της κοινοποίησης των εικαζόμενων απροσδόκητων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (ΕΑΣΑΕ) ισχύει η έκδοση των ΠΑΑ κατά τον χρόνο εκδήλωσης της ΕΑΣΑΕ. Συνεπώς μια αλλαγή των ΠΑΑ έχει επίπτωση στον αριθμό των ανεπιθύμητων ενεργειών που πρέπει να κοινοποιηθούν ως ΕΑΣΑΕ. Βλέπε την ενότητα 3 σχετικά με τις εφαρμοστέες ΠΑΑ για την υποβολή της ετήσιας έκθεσης για την ασφάλεια.
13. Αν ο κοινοποιών ερευνητής παρήσχε πληροφορίες σχετικά με την προβλεψιμότητα, αυτές λαμβάνονται υπόψη από τον ανάδοχο.

2.3. Αναλυτικό πεδίο των ΕΑΣΑΕ που πρέπει να κοινοποιούνται

14. Ο ανάδοχος μιας κλινικής δοκιμής που διενεργείται τουλάχιστον σε ένα κράτος μέλος κοινοποιεί τις εξής ΕΑΣΑΕ:
 - όλες τις ΕΑΣΑΕ που εκδηλώνονται στο πλαίσιο της συγκεκριμένης κλινικής δοκιμής, άσχετα με το αν η ΕΑΣΑΕ εκδηλώθηκε σε κέντρο δοκιμής ενός οικείου κράτους μέλους ή μιας οικείας τρίτης χώρας· και
 - όλες τις ΕΑΣΑΕ που σχετίζονται με την ίδια δραστική ουσία (ανεξαρτήτως της φαρμακευτικής μορφής και ισχύος ή ένδειξης που διερευνάται) στο πλαίσιο μιας κλινικής δοκιμής η οποία εκτελείται αποκλειστικά σε τρίτη χώρα, αν η εν λόγω κλινική δοκιμή
 - χρηματοδοτείται από τον ίδιο ανάδοχο· ή
 - χρηματοδοτείται από άλλον ανάδοχο ο οποίος είτε είναι μέλος της ίδιας μητρικής εταιρίας είτε αναπτύσσει ένα φάρμακο από κοινού, με βάση επίσημη συμφωνία, με άλλον ανάδοχο. Η διαβίβαση υπό έρευνα φαρμάκου ή πληροφοριών σε μελλοντικό πιθανό κάτοχο άδειας κυκλοφορίας σχετικά με θέματα ασφάλειας δεν πρέπει να θεωρείται ότι αποτελεί από κοινού ανάπτυξη.

15. Κοινοποιούνται και οι ΕΑΣΑΕ που προσδιορίζονται μετά το πέρας της δοκιμής.
- 2.4. Προθεσμίες για την κοινοποίηση ΕΑΣΑΕ που επέφεραν ή μπορούν να επιφέρουν το θάνατο**
16. Για ΕΑΣΑΕ οι οποίες επέφεραν ή μπορούν να επιφέρουν τον θάνατο κοινοποιούνται τουλάχιστον οι ελάχιστες πληροφορίες το ταχύτερο δυνατόν, οπωσδήποτε δε εντός επτά το πολύ ημερών από την ενημέρωση για την περίπτωση.
17. Αν η αρχική έκθεση είναι ελλιπής, π.χ. αν δεν έχουν παρασχεθεί στον ανάδοχο όλες οι πληροφορίες ή όλη η αξιολόγηση εντός επτά ημερών, ο ανάδοχος υποβάλλει πλήρη έκθεση με βάση τις αρχικές πληροφορίες εντός των επόμενων οκτώ ημερών.
18. Το ωρολόγιο της αρχικής κοινοποίησης (ημέρα 0 = Di 0) ξεκινά όταν παραληφθούν από τον ανάδοχο οι πληροφορίες που περιλαμβάνουν τα ελάχιστα κριτήρια κοινοποίησης.
19. Αν ο ανάδοχος λάβει σημαντικές νέες πληροφορίες για μια ήδη κοινοποιηθείσα περίπτωση, το ωρολόγιο ξεκινά και πάλι κατά την ημέρα μηδέν, δηλαδή την ημερομηνία παραλαβής των νέων πληροφοριών. Αυτές οι πληροφορίες κοινοποιούνται υπό μορφή έκθεσης παρακολούθησης εντός 15 ημερών.
- 2.5. Προθεσμίες για την κοινοποίηση ΕΑΣΑΕ που δεν επέφεραν ή δεν μπορούν να επιφέρουν το θάνατο**
20. Οι ΕΑΣΑΕ που δεν επέφεραν και δεν μπορούν να επιφέρουν τον θάνατο κοινοποιούνται εντός 15 ημερών.
21. Σε περιπτώσεις στις οποίες μια ΕΑΣΑΕ τελικά επιφέρει ή μπορεί να επιφέρει το θάνατο, ενώ αρχικά είχε θεωρηθεί ως ΕΑΣΑΕ που δεν επέφερε ούτε θα μπορούσε να επιφέρει το θάνατο, η ΕΑΣΑΕ που δεν επέφερε ούτε μπορεί να επιφέρει το θάνατο κοινοποιείται το ταχύτερο δυνατόν, οπωσδήποτε δε εντός 15 ημερών. Η έκθεση παρακολούθησης για ΕΑΣΑΕ που επέφεραν ή μπορούν να επιφέρουν το θάνατο υποβάλλεται το ταχύτερο δυνατόν, οπωσδήποτε δε εντός επτά το πολύ ημερών από την ημερομηνία κατά την οποία έγινε αρχικά γνωστό ότι η παρενέργεια επέφερε ή θα μπορούσε να επιφέρει τον θάνατο. Βλέπε την ενότητα 2.4 για την έκθεση παρακολούθησης.
22. Σε περιπτώσεις στις οποίες μια ΕΑΣΑΕ τελικά επιφέρει ή μπορεί να επιφέρει το θάνατο, ενώ αρχικά είχε θεωρηθεί ως ΕΑΣΑΕ που δεν επέφερε ούτε θα μπορούσε να επιφέρει το θάνατο, και εφόσον δεν έχει υποβληθεί ακόμη η αρχική έκθεση, συντάσσεται μια συνδυασμένη έκθεση.
- 2.6. Άρση της τυφλοποίησης της κατανομής της αγωγής**
23. Ο ανάδοχος κοινοποιεί μόνο τις ΕΑΣΑΕ για τις οποίες έχει αρθεί η τυφλοποίηση της κατανομής της αγωγής.
24. Ο ερευνητής αίρει την τυφλοποίηση της κατανομής της αγωγής κατά τη διενέργεια κλινικής δοκιμής μόνο αν αυτή σχετίζεται με την ασφάλεια του συμμετέχοντα.

25. Όσον αφορά τον ανάδοχο, όταν ένα συμβάν ενδέχεται να αποτελεί ΕΑΣΑΕ, η τυφλοποίηση αίρεται από τον ανάδοχο μόνο για τον συγκεκριμένο συμμετέχοντα. Η τυφλοποίηση τηρείται για πρόσωπα που είναι υπεύθυνα για τη συνεχιζόμενη διεξαγωγή της δοκιμής (όπως η διεύθυνση, οι υπεύθυνοι παρακολούθησης, οι ερευνητές) και εκείνα που είναι υπεύθυνα για την ανάλυση δεδομένων και την ερμηνεία αποτελεσμάτων κατά την ολοκλήρωση της δοκιμής, όπως το προσωπικό του κλάδου της βιομετρίας. Οι πληροφορίες για τις οποίες έχει αρθεί η τυφλοποίηση είναι διαθέσιμες μόνο σε εκείνους που απαιτείται να εμπλέκονται στις κοινοποιήσεις για την ασφάλεια που υποβάλλονται στον Οργανισμό, στις Επιτροπές Παρακολούθησης Ασφάλειας Δεδομένων («ΕΠΑΔ»), ή σε πρόσωπα που διενεργούν αξιολογήσεις ασφάλειας οι οποίες βρίσκονται σε εξέλιξη κατά τη διάρκεια της δοκιμής.
26. Ωστόσο, όταν πρόκειται για δοκιμές σχετικές με ασθένειες που παρουσιάζουν υψηλή νοσηρότητα ή υψηλή θνησιμότητα, όπου η δραστηριότητα θα μπορούσε να καταλήξει και σε ΕΑΣΑΕ ή όταν η θνησιμότητα ή κάποια άλλη «σοβαρή» έκβαση (η οποία δύναται ενδεχομένως να κοινοποιηθεί ως ΕΑΣΑΕ) αποτελεί την κατάληξη της δραστηριότητας σε μια κλινική δοκιμή, μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά η ακεραιότητα της κλινικής δοκιμής αν αίρεται συστηματικά η τυφλοποίηση. Υπό αυτές και άλλες παρόμοιες περιστάσεις, ο ανάδοχος επισημαίνει στο πρωτόκολλο τα σοβαρά συμβάντα τα οποία θα τυγχάνουν μεταχείρισης ως σχετιζόμενα με ασθένειες και δεν θα υπόκεινται σε συστηματική άρση της τυφλοποίησης και ταχεία κοινοποίηση.
27. Σε κάθε περίπτωση, μετά την άρση της τυφλοποίησης, αν το συμβάν αποδειχτεί τελικά ότι είναι ΕΑΣΑΕ (για παράδειγμα σχετικά με την προβλεψιμότητα), ισχύουν οι κανόνες περί κοινοποίησης των ΕΑΣΑΕ.

3. ΥΠΟΒΟΛΗ, ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΑΔΟΧΟ, ΕΤΗΣΙΑΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ

28. Η έκθεση περιλαμβάνει, σε προσάρτημα, τις ΠΑΑ που ίσχυαν κατά την έναρξη της περιόδου κοινοποίησης.
29. Οι ΠΑΑ που ίσχυαν κατά την έναρξη της περιόδου κοινοποίησης χρησιμεύουν ως ΠΑΑ κατά τη διάρκεια της περιόδου κοινοποίησης.
30. Αν υπάρξουν σημαντικές αλλαγές στις ΠΑΑ κατά τη διάρκεια της περιόδου κοινοποίησης, αυτές πρέπει να αναφέρονται στην ετήσια έκθεση για την ασφάλεια. Επιπροσθέτως, στην περίπτωση αυτή η αναθεωρημένη ΠΑΑ υποβάλλεται ως προσάρτημα στην έκθεση, εκτός από τις ΠΑΑ που ίσχυαν κατά την έναρξη της περιόδου κοινοποίησης. Παρά την αλλαγή των ΠΑΑ, οι ΠΑΑ που ίσχυαν κατά την έναρξη της περιόδου κοινοποίησης χρησιμεύουν ως ΠΑΑ κατά τη διάρκεια της περιόδου κοινοποίησης.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV
Επισήμανση των υπό έρευνα φαρμάκων και των ΒΦ

1. ΜΗ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΑ ΥΠΟ ΕΡΕΥΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

1.1. Γενικοί κανόνες

1. Στη στοιχειώδη και στην εξωτερική συσκευασία εμφανίζονται οι ακόλουθες ενδείξεις:
 - α) το όνομα, η διεύθυνση και ο αριθμός τηλεφώνου του κύριου υπευθύνου επικοινωνίας, για πληροφορίες σχετικά με το προϊόν, την κλινική δοκιμή και την επείγουσα άρση της τυφλοποίησης· το πρόσωπο αυτό μπορεί να είναι ο ανάδοχος, ο συμβεβλημένος ερευνητικός οργανισμός ή ο ερευνητής (για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, αναφέρεται ως ο «κύριος υπεύθυνος επικοινωνίας»).
 - β) η φαρμακευτική μορφή, η οδός χορήγησης, η ποσότητα των μονάδων δόσης και, σε περίπτωση ανοικτών δοκιμών, η ονομασία/το αναγνωριστικό και η περιεκτικότητα/ισχύς.
 - γ) ο αριθμός παρτίδας ή ο κωδικός που προσδιορίζει τα περιεχόμενα και τη διαδικασία συσκευασίας.
 - δ) ο κωδικός αναφοράς της δοκιμής, που επιτρέπει την ταυτοποίηση της δοκιμής, του κέντρου, του ερευνητή και του αναδόχου, αν δεν παρέχονται αλλού.
 - ε) ο αριθμός ταυτοποίησης συμμετέχοντα/ο αριθμός αγωγής και, όπου ισχύει, ο αριθμός επίσκεψης.
 - στ) το όνομα του ερευνητή [αν δεν περιλαμβάνεται στα στοιχεία α) ή δ)].
 - ζ) οι οδηγίες χρήσης (μπορεί να γίνεται παραπομπή σε φυλλάδιο ή άλλο επεξηγηματικό έγγραφο που υπάρχει για τον συμμετέχοντα ή για το άτομο το οποίο χορηγεί το προϊόν).
 - η) η φράση «Για χρήση μόνο σε κλινικές δοκιμές» ή παρόμοια διατύπωση.
 - θ) οι συνθήκες αποθήκευσης.
 - ι) η περίοδος χρήσης (τελική ημερομηνία ανάλωσης, ημερομηνία λήξης ή επανάληψης της δοκιμής, αναλόγως με ό,τι ισχύει), υπό μορφή μήνα/έτους και με τρόπο ώστε να αποφεύγεται κάθε ασάφεια.
 - ια) η φράση «Φυλάσσεται μακριά από παιδιά», εκτός αν το προϊόν προορίζεται για χρήση σε δοκιμές στο πλαίσιο των οποίων οι συμμετέχοντες δεν μεταφέρουν το προϊόν στο σπίτι.
2. Είναι δυνατό να περιλαμβάνονται σύμβολα ή εικονογράμματα για τη διευκρίνιση ορισμένων από τις προαναφερόμενες πληροφορίες. Είναι δυνατό να αναγράφονται πρόσθετες πληροφορίες, προειδοποιήσεις ή οδηγίες χειρισμού του προϊόντος.

3. Η διεύθυνση και ο αριθμός τηλεφώνου του κύριου υπεύθυνου επικοινωνίας δεν είναι αναγκαίο να αναγράφονται στην επισήμανση αν έχει δοθεί στους συμμετέχοντες φυλλάδιο ή κάρτα με τα εν λόγω στοιχεία, καθώς και η οδηγία να τα έχουν πάντα μαζί τους.

1.2. Περιορισμένη επισήμανση της στοιχειώδους συσκευασίας

1.2.1. Ταυτόχρονη παροχή της στοιχειώδους και της εξωτερικής συσκευασίας

4. Όταν το προϊόν παρέχεται στον συμμετέχοντα ή στο άτομο που χορηγεί το φάρμακο με τέτοια μορφή ώστε η στοιχειώδης συσκευασία και η εξωτερική συσκευασία να πρέπει να παραμείνουν μαζί, και στην εξωτερική συσκευασία αναγράφονται τα πληροφοριακά στοιχεία που αναφέρονται στο τμήμα 1.1., στη στοιχειώδη συσκευασία (ή σε οποιαδήποτε σφραγισμένη δοσιμετρική συσκευή η οποία περιέχεται στη στοιχειώδη συσκευασία) αναγράφονται τα εξής πληροφοριακά στοιχεία:

- α) το όνομα του κύριου υπεύθυνου επικοινωνίας·
- β) τη φαρμακευτική μορφή, την οδό χορήγησης (μπορεί να παραλείπεται αν πρόκειται για δόσεις στερεάς μορφής που λαμβάνονται από το στόμα), την ποσότητα των μονάδων δόσης και, σε περίπτωση ανοικτών δοκιμών, την ονομασία/το αναγνωριστικό και την περιεκτικότητα/ισχύ·
- γ) τον αριθμό παρτίδας και/ή τον κωδικό που ταυτοποιεί τα περιεχόμενα και τη διαδικασία συσκευασίας·
- δ) τον κωδικό αναφοράς της δοκιμής, που επιτρέπει την ταυτοποίηση της δοκιμής, του κέντρου, του ερευνητή και του αναδόχου, αν δεν παρέχονται αλλού·
- ε) τον αριθμό ταυτοποίησης συμμετέχοντα/τον αριθμό αγωγής και, όπου ισχύει, τον αριθμό επισκέψεων.

1.2.2. Μικρή στοιχειώδης συσκευασία

5. Αν η στοιχειώδης συσκευασία έχει τη μορφή blister ή μικρών μονάδων όπως αμπούλες, επί των οποίων δεν είναι δυνατή η αναγραφή των πληροφοριακών στοιχείων που απαιτούνται από το τμήμα 1.1., παρέχεται η εξωτερική συσκευασία η οποία φέρει ετικέτα με τα εν λόγω πληροφοριακά στοιχεία. Η στοιχειώδης συσκευασία περιλαμβάνει τα εξής:

- α) το όνομα του κύριου υπεύθυνου επικοινωνίας·
- β) την οδό χορήγησης (μπορεί να παραλείπεται αν πρόκειται για δόσεις στερεάς μορφής που λαμβάνονται από το στόμα) και, σε περίπτωση ανοικτών δοκιμών, την ονομασία/το αναγνωριστικό και την περιεκτικότητα/ισχύ·
- γ) τον αριθμό παρτίδας ή τον κωδικό που ταυτοποιεί τα περιεχόμενα και τη διαδικασία συσκευασίας·

- δ) τον κωδικό αναφοράς της δοκιμής, που επιτρέπει την ταυτοποίηση της δοκιμής, του κέντρου, του ερευνητή και του αναδόχου, αν δεν παρέχονται αλλού·
- ε) τον αριθμό ταυτοποίησης συμμετέχοντα/τον αριθμό αγωγής και, όπου ισχύει, τον αριθμό επισκέψεων.

2. ΜΗ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΑ ΣΥΓΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

- 6. Στη στοιχειώδη και στην εξωτερική συσκευασία εμφανίζονται οι ακόλουθες ενδείξεις:
 - α) το όνομα του κύριου υπεύθυνου επικοινωνίας·
 - β) η ονομασία του φαρμάκου, ακολουθούμενη από την περιεκτικότητα και τη φαρμακευτική μορφή του·
 - γ) η ποιοτική και ποσοτική σύνθεση των δραστικών ουσιών ανά μονάδα δόσης·
 - δ) ο κωδικός αναφοράς της δοκιμής, που επιτρέπει την ταυτοποίηση του κέντρου της δοκιμής, του ερευνητή και του συμμετέχοντα.

3. ΠΡΟΣΘΕΤΗ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΓΙΑ ΤΑ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΑ ΔΟΚΙΜΑΖΟΜΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

- 7. Στη στοιχειώδη και στην εξωτερική συσκευασία εμφανίζονται οι ακόλουθες ενδείξεις:
 - α) το όνομα του κύριου υπεύθυνου επικοινωνίας·
 - β) ο κωδικός αναφοράς της δοκιμής, που επιτρέπει την ταυτοποίηση του κέντρου της δοκιμής, του ερευνητή και του συμμετέχοντα.

4. ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ

- 8. Οιοδήποτε από τα πληροφοριακά στοιχεία που αναφέρονται στα τμήματα 1, 2 και 3 είναι δυνατόν να παραλείπεται και να αντικαθίσταται από άλλα μέσα (π.χ. χρησιμοποίηση κεντρικού ηλεκτρονικού συστήματος τυχαιοποίησης, χρησιμοποίηση κεντρικού συστήματος πληροφοριών) υπό την προϋπόθεση ότι δεν θίγεται η ασφάλεια των συμμετεχόντων, η αξιοπιστία και η ανθεκτικότητα των δεδομένων. Τα ανωτέρω αιτιολογούνται στο πρωτόκολλο.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V
Πίνακας αντιστοιχίας

Οδηγία 2001/20/ΕΚ	Παρών κανονισμός
Άρθρο 1 παράγραφος 1	Άρθρο 1, άρθρο 2 πρώτο εδάφιο, δεύτερο εδάφιο σημεία 1, 2, 4
Άρθρο 1 παράγραφος 2	Άρθρο 2, δεύτερο εδάφιο σημείο 26
Άρθρο 1 παράγραφος 3 πρώτο εδάφιο	-
Άρθρο 1 παράγραφος 3 δεύτερο εδάφιο	Άρθρο 44 τρίτο εδάφιο
Άρθρο 1 παράγραφος 4	Άρθρο 44 δεύτερο εδάφιο
Άρθρο 2	Άρθρο 2
Άρθρο 3 παράγραφος 1	-
Άρθρο 3 παράγραφος 2	Άρθρα 4, 28, 29 παράγραφος 1, άρθρο 72
Άρθρο 3 παράγραφος 3	-
Άρθρο 3 παράγραφος 4	Άρθρο 29 παράγραφος 3
Άρθρο 4	Άρθρα 28, 31, 10 παράγραφος 1
Άρθρο 5	Άρθρα 28, 30, 10 παράγραφος 2
Άρθρο 6	Άρθρα 4 έως 14
Άρθρο 7	Άρθρα 4 έως 14
Άρθρο 8	-
Άρθρο 9	Άρθρα 4 έως 14
Άρθρο 10 στοιχείο α)	Άρθρα 15 έως 24
Άρθρο 10 στοιχείο β)	Άρθρο 51
Άρθρο 10 στοιχείο γ)	Άρθρα 34, 35
Άρθρο 11	Άρθρο 78
Άρθρο 12	Άρθρο 74
Άρθρο 13 παράγραφος 1	Άρθρο 58 παράγραφοι 1 έως 4
Άρθρο 13 παράγραφος 2	Άρθρο 58 παράγραφος 2

Άρθρο 13 παράγραφος 3 στοιχείο α)	Άρθρο 59 παράγραφος 1, άρθρο 60 παράγραφοι 1 και 3
Άρθρο 13 παράγραφος 3 στοιχείο β)	Άρθρο 60 παράγραφος 1
Άρθρο 13 παράγραφος 3 στοιχείο γ)	-
Άρθρο 13 παράγραφος 4	Άρθρο 59 παράγραφος 2
Άρθρο 13 παράγραφος 5	-
Άρθρο 14	Άρθρα 63-67
Άρθρο 15	Άρθρο 75
Άρθρο 16	Άρθρο 37
Άρθρο 17 παράγραφος 1 στοιχεία α) έως γ)	Άρθρο 38
Άρθρο 17 παράγραφος 1 στοιχείο δ)	-
Άρθρο 17 παράγραφος 2	Άρθρο 39
Άρθρο 17 παράγραφος 3 στοιχείο α)	-
Άρθρο 17 παράγραφος 3 στοιχείο β)	Άρθρο 40 παράγραφος 1
Άρθρο 18	-
Άρθρο 19 πρώτο εδάφιο πρώτη περίοδος	Άρθρο 71
Άρθρο 19 πρώτο εδάφιο δεύτερη περίοδος	Άρθρο 70
Άρθρο 19 δεύτερο εδάφιο	Άρθρο 88
Άρθρο 19 τρίτο εδάφιο	-
Άρθρο 20	-
Άρθρο 21	Άρθρο 84
Άρθρο 22	-
Άρθρο 23	-
Άρθρο 24	-

1. ΠΛΑΙΣΙΟ ΤΗΣ ΠΡΟΤΑΣΗΣ/ΠΡΩΤΟΒΟΥΛΙΑΣ

- 1.1. Τίτλος της πρότασης/πρωτοβουλίας
- 1.2. Σχετικός(-οί) τομέας(-είς) πολιτικής που αφορά(-ούν) τη δομή ΔΒΔ/ΠΒΔ
- 1.3. Χαρακτήρας της πρότασης/πρωτοβουλίας
- 1.4. Στόχος (οι)
- 1.5. Αιτιολόγηση της πρότασης/πρωτοβουλίας
- 1.6. Διάρκεια και δημοσιονομικές επιπτώσεις
- 1.7. Προβλεπόμενος(οι) τρόπος(οι) διαχείρισης

2. ΜΕΤΡΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

- 2.1. Διατάξεις για την παρακολούθηση και την υποβολή εκθέσεων
- 2.2. Σύστημα διαχείρισης και ελέγχου
- 2.3. Μέτρα για την πρόληψη της απάτης και των παρατυπιών

3. ΕΚΤΙΜΩΜΕΝΕΣ ΔΗΜΟΣΙΟΝΟΜΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΡΟΤΑΣΗΣ/ΠΡΩΤΟΒΟΥΛΙΑΣ

- 3.1. Τομέας(-είς) του πολυετούς δημοσιονομικού πλαισίου και γραμμή(-ές) δαπανών του προϋπολογισμού που επηρεάζονται
- 3.2. Εκτιμώμενες επιπτώσεις στις δαπάνες
 - 3.2.1. Συνοπτική παρουσίαση των εκτιμώμενων επιπτώσεων στις δαπάνες
 - 3.2.2. Εκτιμώμενες επιπτώσεις στις επιχειρησιακές πιστώσεις
 - 3.2.3. Εκτιμώμενες επιπτώσεις στις πιστώσεις διοικητικού χαρακτήρα
 - 3.2.4. Συμβατότητα με το ισχύον πολυετές δημοσιονομικό πλαίσιο
 - 3.2.5. Συμμετοχή τρίτων στη χρηματοδότηση
- 3.3. Εκτιμώμενες επιπτώσεις στα έσοδα

ΝΟΜΟΘΕΤΙΚΟ ΔΗΜΟΣΙΟΝΟΜΙΚΟ ΔΕΛΤΙΟ

1. ΠΛΑΙΣΙΟ ΤΗΣ ΠΡΟΤΑΣΗΣ/ΠΡΩΤΟΒΟΥΛΙΑΣ

1.1. Τίτλος της πρότασης/πρωτοβουλίας

Πρόταση κανονισμού του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου για τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων προοριζομένων για τον άνθρωπο και για την κατάργηση της οδηγίας 2001/20/ΕΚ

1.2. Σχετικός(οί) τομέας(εις) πολιτικής στη δομή ΔΒΔ/ΠΒΔ²⁹

Δημόσια υγεία.

Οι δαπάνες θα καλύπτονται από τον προϋπολογισμό του προγράμματος «Υγεία για την Ανάπτυξη» 2014-2020.

1.3. Χαρακτήρας της πρότασης/πρωτοβουλίας

Χ Η πρόταση/πρωτοβουλία αφορά νέα δράση

☐ Η πρόταση/πρωτοβουλία αφορά νέα δράση μετά από πιλοτικό έργο/προπαρασκευαστική δράση³⁰

☐ Η πρόταση/πρωτοβουλία αφορά την επέκταση υφιστάμενης δράσης

☐ Η πρόταση/πρωτοβουλία αφορά δράση προσανατολισμένη προς νέα δράση

1.4. Στόχοι

1.4.1. Ο (Οι) πολυετής(-είς) στρατηγικός(-οί) στόχος(-οι) της Επιτροπής τον(τους) οποίο(-ους) αφορά η πρόταση/πρωτοβουλία

Η πρόταση στοχεύει στην προαγωγή της δημόσιας υγείας και της έρευνας σε όλη την ΕΕ μέσω της θέσπισης εναρμονισμένων κανόνων για την έγκριση και τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών.

1.4.2. Ειδικός(-οί) στόχος(-οι) και δραστηριότητα(-ες) ΔΒΔ/ΠΒΔ

Ειδικός στόχος αριθ. 1: Ηλεκτρονική «πύλη της ΕΕ» και «βάση δεδομένων της ΕΕ» για την υποβολή αιτήσεων έγκρισης κλινικών δοκιμών και την παρακολούθησή.

Ειδικός στόχος αριθ. 2: Επικαιροποίηση της «Ενότητας κλινικών δοκιμών» της υφιστάμενης βάσης δεδομένων Eudra Vigilance για να εξασφαλίζεται η επεξεργασία των κοινοποιήσεων για την ασφάλεια κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών.

²⁹

ΔΒΔ: Διαχείριση βάσει δραστηριοτήτων – ΠΒΔ: Προϋπολογισμός βάσει δραστηριοτήτων.

³⁰

Όπως αναφέρεται στο άρθρο 49 παράγραφος 6 στοιχείο α) ή β) του δημοσιονομικού κανονισμού.

Ειδικός στόχος αριθ. 3: Σύστημα συνεργασίας μεταξύ των κρατών μελών για την αξιολόγηση των αιτήσεων έγκρισης κλινικών δοκιμών.

Ειδικός στόχος αριθ. 4: Μηχανισμός «επιθεωρήσεων συστήματος» των κανονιστικών συστημάτων τρίτων χωρών στον τομέα των κλινικών δοκιμών.

Οικεία(-ες) δραστηριότητα(-ες) ΔΒΔ/ΠΒΔ

Δημόσια υγεία

1.4.3. Αναμενόμενο(-α) αποτέλεσμα(-τα) και αντίκτυπος

Προσδιορίζονται τα αποτελέσματα που αναμένεται να έχει η πρόταση/πρωτοβουλία όσον αφορά τους(τις) στοχευόμενους(-ες) δικαιούχους/ομάδες.

Συνέπειες για τους αναδόχους κλινικών δοκιμών («βιομηχανίες-αναδόχους» και «μη εμπορικούς αναδόχους»): μείωση των διοικητικών επιβαρύνσεων όσον αφορά την υποβολή αιτήσεων για κλινικές δοκιμές και ουσιαστικές τροποποιήσεις.

Συνέπειες για τους ασθενείς και τα συστήματα υγείας: ταχύτερη πρόσβαση σε νέα και καινοτομικά φάρμακα και αγωγές.

1.4.4. Δείκτες αποτελεσμάτων και επιπτώσεων

Προσδιορίζονται οι δείκτες για την παρακολούθηση της υλοποίησης της πρότασης/πρωτοβουλίας.

- Αριθμός κλινικών δοκιμών για τις οποίες υποβάλλονται αιτήσεις στην ΕΕ, καθώς και αριθμός συμμετεχόντων.
- Αριθμός πολυεθνικών κλινικών δοκιμών για τις οποίες υποβάλλονται αιτήσεις στην ΕΕ, καθώς και αριθμός συμμετεχόντων.
- Αριθμός ημερών που μεσολαβούν από την ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου μέχρι την «υποδοχή του πρώτου ασθενούς».
- Επίπεδο του διοικητικού κόστους με διοικητικές επιβαρύνσεις και του επιχειρησιακού κόστους των κλινικών δοκιμών που διεξάγονται στην ΕΕ και
- Αριθμός κλινικών δοκιμών που διεξάγονται εκτός της ΕΕ για την παραγωγή δεδομένων στα οποία παραπέμπει η αίτηση έγκρισης μιας κλινικής δοκιμής ή ενός φαρμάκου.

1.5. Αιτιολόγηση της πρότασης/πρωτοβουλίας

1.5.1. Βραχυπρόθεσμη ή μακροπρόθεσμη κάλυψη αναγκών

Η οδηγία για τις κλινικές δοκιμές έχει επικριθεί από όλα τα ενδιαφερόμενα μέρη (από ασθενείς μέχρι ερευνητές και τη βιομηχανία) επειδή θεωρείται ότι μείωσε σημαντικά τη θελκτικότητα της προσανατολισμένης στον ασθενή έρευνας και των συναφών μελετών στην ΕΕ. Πράγματι, ο αριθμός των αιτήσεων για κλινικές δοκιμές που υποβλήθηκαν στην ΕΕ μειώθηκε από 5028 (το 2007) σε 3800 το 2011. Η τάση αυτή μειώνει σε μεγάλο βαθμό την ανταγωνιστικότητα της Ευρώπης στον τομέα της κλινικής έρευνας και, επομένως, έχει αρνητικό αντίκτυπο στην ανάπτυξη νέων και καινοτομικών αγωγών και φαρμάκων.

Η τάση αυτή και οι σχετικές κριτικές πρέπει να αντιμετωπιστούν.

1.5.2. Προστιθέμενη αξία της συμμετοχής της ΕΕ

Χάρη στους εναρμονισμένους κανόνες είναι δυνατόν, στις αιτήσεις για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για ένα φάρμακο στην αγορά της Ένωσης, να γίνεται αναφορά

στα αποτελέσματα και τα ευρήματα των κλινικών δοκιμών, συμπεριλαμβανομένων των επακόλουθων μεταβολών και επεκτάσεων της άδειας κυκλοφορίας.

Αυτό έχει ζωτική σημασία στην περίπτωση των κλινικών δοκιμών επειδή όλες σχεδόν οι μείζονες κλινικές δοκιμές διενεργούνται σε περισσότερα του ενός κράτη μέλη.

Ένας πρόσθετος παράγοντας είναι ότι τα φάρμακα που προορίζονται για δοκιμές έρευνας και ανάπτυξης εξαιρούνται από τον κοινοτικό κώδικα για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση. Τα προϊόντα αυτά μπορεί να έχουν παραχθεί σε διαφορετικό κράτος μέλος από εκείνο στο οποίο διενεργείται η κλινική δοκιμή. Συνεπώς, τα εν λόγω προϊόντα δεν ωφελούνται από το παράγωγο δίκαιο της Ένωσης που εξασφαλίζει την ελεύθερη κυκλοφορία τους ενώ παράλληλα διατηρείται υψηλό επίπεδο προστασίας της υγείας του ανθρώπου.

1.5.3. Διδάγματα που αποκομίστηκαν από ανάλογες εμπειρίες του παρελθόντος

Στον τομέα της κανονιστικής ρύθμισης των φαρμάκων, υπάρχουν από το 1975 μηχανισμοί διευκόλυνσης της χορήγησης άδειας για φάρμακα στην εσωτερική αγορά. Η εμπειρία αυτή έχει αποδειχτεί ιδιαίτερα επιτυχημένη. Μερικά στοιχεία της παρούσας πρωτοβουλίας αξιοποιούν τις εμπειρίες που αποκτήθηκαν στον τομέα της χορήγησης άδειας για φάρμακα.

Από την άλλη, ορισμένα σημεία της οδηγίας του 2001 για τις κλινικές δοκιμές, που δεν προβλέπει κανένα μηχανισμό συνεργασίας μεταξύ των κρατών μελών, αποτελούν παράδειγμα προς αποφυγή.

1.5.4. Συνοχή και ενδεχόμενη συνέργεια με άλλα συναφή μέσα

Αναμενόμενη συνέργεια με την αναθεώρηση της νομοθεσίας για τα «ιατροτεχνολογικά προϊόντα»: η παρούσα νομοθετική πράξη προβλέπει μια «πύλη της ΕΕ» για τις «κλινικές έρευνες» (κλινική έρευνα με ιατροτεχνολογικά προϊόντα) παρόμοια με εκείνη που σχεδιάζεται για τις κλινικές δοκιμές.

1.6. Διάρκεια και δημοσιονομικός αντίκτυπος

☐ Πρόταση/πρωτοβουλία περιορισμένης διάρκειας

– ☐ Ισχύουσα πρόταση/πρωτοβουλία από την [HH/MM]EEEE μέχρι την [HH/MM]EEEE

– ☐ Δημοσιονομικός αντίκτυπος από το EEEE μέχρι το EEEE

X Πρόταση/πρωτοβουλία **απεριόριστης διάρκειας**

– Εφαρμογή με περίοδο εκκίνησης από το 2014 έως το 2016 (η περίοδος εκκίνησης είναι το διάστημα μεταξύ της ημερομηνίας έναρξης ισχύος του κανονισμού, δηλ. 20 ημέρες μετά τη δημοσίευσή του, και της ημερομηνίας εφαρμογής του κανονισμού: στο διάστημα αυτό, η Επιτροπή πρέπει να λάβει όλα τα μέτρα εφαρμογής που απαιτούνται για να εξασφαλίζεται ότι ο κανονισμός θα μπορέσει να λειτουργήσει την ημερομηνία εφαρμογής του),

– και στη συνέχεια λειτουργία με κανονικό ρυθμό.

1.7. Προβλεπόμενος(οι) τρόπος(οι) διαχείρισης³¹

X Κεντρική άμεση διαχείριση από την Επιτροπή

☐ Κεντρική έμμεση διαχείριση με ανάθεση καθηκόντων εκτέλεσης σε:

– ☐ εκτελεστικούς οργανισμούς

– ☐ οργανισμούς που έχουν συστήσει οι Κοινότητες³²

– ☐ εθνικούς δημόσιους οργανισμούς/οργανισμούς με αποστολή δημόσιας υπηρεσίας

– ☐ πρόσωπα επιφορτισμένα με την εκτέλεση συγκεκριμένων δράσεων δυνάμει του τίτλου V της συνθήκης για την Ευρωπαϊκή Ένωση, όπως προσδιορίζονται στην αντίστοιχη βασική πράξη κατά την έννοια του άρθρου 49 του δημοσιονομικού κανονισμού

☐ Επιμερισμένη διαχείριση με τα κράτη μέλη

☐ Αποκεντρωμένη διαχείριση με τρίτες χώρες

☐ Από κοινού διαχείριση με διεθνείς οργανισμούς (να προσδιοριστεί)

Εάν σημειώνονται περισσότεροι του ενός τρόποι διαχείρισης, να παρατεθούν λεπτομέρειες στο τμήμα «Παρατηρήσεις».

Παρατηρήσεις

³¹ Οι λεπτομέρειες σχετικά με τους τρόπους διαχείρισης, καθώς και οι παραπομπές στον δημοσιονομικό κανονισμό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο BudgWeb: http://www.cc.cec/budg/man/budgmanag/budgmanag_en.html

³² Όπως αναφέρεται στο άρθρο 185 του δημοσιονομικού κανονισμού.

2. ΜΕΤΡΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

2.1. Διατάξεις για την παρακολούθηση και την υποβολή εκθέσεων

Να προσδιοριστούν η συχνότητα και οι όροι.

Η Επιτροπή έχει θεσπίσει μηχανισμούς για τη συνεργασία με τα κράτη μέλη, με σκοπό την παρακολούθηση της εφαρμογής του κεκτημένου της Ένωσης στον τομέα της νομοθεσίας για τις φαρμακευτικές και κλινικές δοκιμές. Συγκεκριμένα, η «φαρμακευτική επιτροπή» θα αποτελεί το φόρουμ παρακολούθησης και αξιολόγησης της εφαρμογής του νέου κανονισμού.

2.2. Σύστημα διαχείρισης και ελέγχου

2.2.1. Κίνδυνος(-οι) που έχει(-ουν) προσδιορίζεται

Η πύλη της ΕΕ καθίσταται υπερβολικά πολύπλοκη και δεν πληροί τις απαιτήσεις των χρηστών (κράτη μέλη και ανάδοχοι). Επομένως, η πύλη της ΕΕ δεν θα κατόρθωνε να επιτύχει την απλούστευση που επιδιώκει.

2.2.2. Προβλεπόμενη(-ες) μέθοδος(-οι) ελέγχου

Στενές και τακτικές επαφές με τους υπεύθυνους ανάπτυξης της πύλης της ΕΕ.

Επανειλημμένες συνεδριάσεις με τους ενδιαφερομένους και τα κράτη μέλη ώστε να εξασφαλίζεται ότι η πύλη της ΕΕ ανταποκρίνεται στις ανάγκες των χρηστών.

2.3. Μέτρα για την πρόληψη της απάτης και των παρατυπιών

Να προσδιοριστούν υπάρχοντα ή προβλεπόμενα μέτρα πρόληψης και προστασίας.

Εκτός από την εφαρμογή όλων των κανονιστικών μηχανισμών ελέγχου, η ΓΔ SANCO θα καταστρώσει μια στρατηγική για την καταπολέμηση της απάτης σύμφωνα με τη νέα στρατηγική για την καταπολέμηση της απάτης (CAFS) την οποία ενέκρινε η Επιτροπή στις 24 Ιουνίου 2011, προκειμένου να εξασφαλιστεί, μεταξύ άλλων, ότι οι εσωτερικοί της έλεγχοι για την καταπολέμηση της απάτης ευθυγραμμίζονται πλήρως με την CAFS και ότι η προσέγγιση που ακολουθεί για τη διαχείριση των κινδύνων απάτης είναι προσανατολισμένη προς τον εντοπισμό των τομέων στους οποίους υπάρχει κίνδυνος απάτης και προς την παροχή κατάλληλων απαντήσεων. Όπου κρίνεται αναγκαίο, θα συγκροτηθούν ομάδες δικτύωσης και κατάλληλα εργαλεία ΤΠ με στόχο την ανάλυση των περιπτώσεων απάτης που σχετίζονται με τις δραστηριότητες υλοποίησης της χρηματοδότησης του κανονισμού για τις κλινικές δοκιμές. Ειδικότερα θα εφαρμοστεί μια σειρά μέτρων όπως:

- οι αποφάσεις, οι συμφωνίες και οι συμβάσεις που προκύπτουν από τις δραστηριότητες υλοποίησης της χρηματοδότησης του κανονισμού για τις κλινικές δοκιμές θα εξουσιοδοτούν ρητά την Επιτροπή, συμπεριλαμβανομένης της OLAF, και το Ελεγκτικό Συνέδριο να διεξάγουν λογιστικούς ελέγχους, επιτόπιους ελέγχους και επιθεωρήσεις·

- κατά το στάδιο της αξιολόγησης μιας πρόσκλησης υποβολής προτάσεων/προσφορών, οι προτείνοντες και οι προσφέροντες θα ελέγχονται σύμφωνα με τα δημοσιευμένα κριτήρια

αποκλεισμού βάσει δηλώσεων και το σύστημα έγκαιρης ειδοποίησης (ΣΕΕ)·

- οι κανόνες που διέπουν την επιλεξιμότητα των δαπανών θα απλουστευθούν σύμφωνα με τις διατάξεις του δημοσιονομικού κανονισμού·

- θα παρέχεται τακτική κατάρτιση σε θέματα που αφορούν την απάτη και τις παρατυπίες για όλο το προσωπικό που συμμετέχει στη διαχείριση συμβάσεων καθώς και για τους ελεγκτές που διενεργούν επιτόπιες επαληθεύσεις των δηλώσεων των δικαιούχων.

3. ΕΚΤΙΜΩΜΕΝΟΣ ΔΗΜΟΣΙΟΝΟΜΙΚΟΣ ΑΝΤΙΚΤΥΠΟΣ ΤΗΣ ΠΡΟΤΑΣΗΣ/ΠΡΩΤΟΒΟΥΛΙΑΣ

3.1. Τομέας(-είς) του πολυετούς δημοσιονομικού πλαισίου και γραμμή(-ές) δαπανών του προϋπολογισμού που επηρεάζονται

- Υφιστάμενες γραμμές προϋπολογισμού για δαπάνες

Κατά σειρά τομέων πολυετούς δημοσιονομικού πλαισίου και γραμμών του προϋπολογισμού.

Τομέας του πολυετούς δημοσιονομικού πλαισίου	Γραμμή προϋπολογισμού	Είδος δαπάνης	Συνεισφορά			
	Αριθμός [Περιγραφή: Πρόγραμμα δημόσιας υγείας]	ΔΠ/ΜΔΠ (33)	από χώρες της ΕΖΕΣ ³⁴	από υποψήφιες χώρες ³⁵	από τρίτες χώρες	κατά την έννοια του άρθρου 18 παράγραφος 1 στοιχείο αα του δημοσιονομικού κανονισμού
3B	17.03.XX	ΔΠ/ΜΔΠ	ΝΑΙ/ΟΧΙ	ΝΑΙ/ΟΧΙ	ΝΑΙ/ΟΧΙ	ΝΑΙ/ΟΧΙ

- Νέες γραμμές του προϋπολογισμού, των οποίων έχει ζητηθεί η δημιουργία

Κατά σειρά τομέων πολυετούς δημοσιονομικού πλαισίου και γραμμών του προϋπολογισμού.

Τομέας πολυετούς δημοσιονομικού πλαισίου	Γραμμή προϋπολογισμού	Είδος δαπάνης	Συνεισφορά			
	Αριθμός [Τομέας.....]	ΔΠ/ΜΔΠ	από χώρες ΕΖΕΣ	από υποψήφιες χώρες	από τρίτες χώρες	κατά την έννοια του άρθρου 18 παράγραφος 1 στοιχείο αα) του δημοσιονομικού κανονισμού
[...]	[XX.YY.YY.YY] [...]	[...]	ΝΑΙ/ΟΧΙ	ΝΑΙ/ΟΧΙ	ΝΑΙ/ΟΧΙ	ΝΑΙ/ΟΧΙ

³³ ΔΠ= Διαχωριζόμενες πιστώσεις / ΜΔΠ= Μη διαχωριζόμενες πιστώσεις

³⁴ ΕΖΕΣ: Ευρωπαϊκή Ζώνη Ελεύθερων Συναλλαγών.

³⁵ Υποψήφιες χώρες και κατά περίπτωση δυνάμει υποψήφιες χώρες των Δυτικών Βαλκανίων.

3.2. Εκτιμώμενος αντίκτυπος στις δαπάνες

3.2.1. Συνοπτική παρουσίαση του εκτιμώμενου αντικτύπου στις δαπάνες

Ευρώ

Τομέας πολυετούς δημοσιονομικού πλαισίου:	Αριθμός 3B	Πρόγραμμα δημόσιας υγείας
--	-------------------	----------------------------------

ΓΔ: SANCO			Έτος 2014 ³⁶	Έτος 2015	Έτος 2016	Έτος 2017	Έτος 2018	Έτος 2019	Έτος 2020 επόμενα και	ΣΥΝΟΛΟ
• Επιχειρησιακές πιστώσεις										
Αριθμός γραμμής του προϋπολογισμού: 17.03.XX	Δεσμεύσεις	(1)	895.000	1.082.000	238.000	193.000	180.000	184.000	187.000	2.959.000
	Πληρωμές	(2)	447.000	998.000	671.000	232.000	175.000	184.000	187.000 + 65.000	2.959.000
Αριθμός γραμμής του προϋπολογισμού	Δεσμεύσεις	(1α)								
	Πληρωμές	(2α)								
Πιστώσεις διοικητικού χαρακτήρα από το κονδύλιο ειδικών προγραμμάτων ³⁷ χρηματοδοτούμενες										

³⁶

Όλες οι τιμές είναι τρέχουσες τιμές.

³⁷

Τεχνική και/ή διοικητική συνδρομή και δαπάνες για τη στήριξη της εφαρμογής προγραμμάτων και/ή δράσεων της ΕΕ (πρώην γραμμές «ΒΑ»), έμμεση έρευνα, άμεση έρευνα.

Αριθμός γραμμής του προϋπολογισμού: 17.01.04.02		(3)	57.000	58.000	119.000	121.000	124.000	126.000	129.000	734.000
ΣΥΝΟΛΟ για τη ΓΔ SANCO	Δεσμεύσεις	=1+ 1α +3	952.000	1.140.000	357.000	314.000	304.000	310.000	316.000	3.693.000
	Πληρωμές	=2+ 2α+ 3	504.000	1.056.000	790.000	353.000	299.000	310.000	316.000 + 65.000	3.693.000

• ΣΥΝΟΛΟ επιχειρησιακών πιστώσεων	Δεσμεύσεις	(4)	895.000	1.082.000	238.000	193.000	180.000	184.000	187.000	2.959.000
	Πληρωμές	(5)	447.000	998.000	671.000	232.000	175.000	184.000	187.000 + 65.000	2.959.000
• ΣΥΝΟΛΟ πιστώσεων διοικητικού χαρακτήρα χρηματοδοτούμενων από το κονδύλιο ειδικών προγραμμάτων		(6)	57.000	58.000	119.000	121.000	124.000	126.000	129.000	734.000
ΣΥΝΟΛΟ του ΤΟΜΕΑ του πολυετούς δημοσιονομικού πλαισίου	Δεσμεύσεις		952.000	1.140.000	357.000	314.000	304.000	310.000	316.000	3.693.000
	Πληρωμές		504.000	1.056.000	790.000	353.000	299.000	310.000	316.000 + 65.000	3.693.000

Αν η πρόταση/πρωτοβουλία επηρεάζει περισσότερους του ενός τομείς:

• ΣΥΝΟΛΟ επιχειρησιακών πιστώσεων	Δεσμεύσεις	(4)								
-----------------------------------	------------	-----	--	--	--	--	--	--	--	--

	Πληρωμές	(5)								
• ΣΥΝΟΛΟ πιστώσεων διοικητικού χαρακτήρα χρηματοδοτούμενων από το κονδύλιο ειδικών προγραμμάτων		(6)								
ΣΥΝΟΛΟ των ΤΟΜΕΩΝ 1 έως 4 του πολυετούς δημοσιονομικού πλαισίου (Ποσό αναφοράς)	Δεσμεύσεις	=4+6								
	Πληρωμές	=5+6								

Τομέας του πολυετούς δημοσιονομικού πλαισίου:	5	«Διοικητικές δαπάνες»
--	----------	-----------------------

σε ευρώ

	Έτος 2014	Έτος 2015	Έτος 2016	Έτος 2017	Έτος 2018	Έτος 2019	Έτος 2020 και επόμεν α έτη	ΣΥΝΟΛΟ
ΓΔ: SANCO								
• Ανθρώπινοι πόροι ³⁸	222.000	222.000	857.000	857.000	857.000	857.000	857.000	4.730.000³⁹
• Άλλες διοικητικές δαπάνες			87.000	88.000	90.000	92.000	94.000	451.000
ΣΥΝΟΛΟ ΓΔ SANCO⁴⁰			87.000	88.000	90.000	92.000	94.000	451.000
Πιστώσεις								
ΣΥΝΟΛΟ πιστώσεων του ΤΟΜΕΑ 5 του πολυετούς δημοσιονομικού πλαισίου⁴¹			87.000	88.000	90.000	92.000	94.000	451.000
(ΣΥΝΟΛΟ δεσμεύσεων = ΣΥΝΟΛΟ πληρωμών)								

³⁸ Σύμφωνα με την έκθεση εκτίμησης επιπτώσεων, οι αναγκαίοι πρόσθετοι ανθρώπινοι πόροι (1,75 ΙΠΑ + 5 ΙΠΑ με ημερομηνία εφαρμογής) θα μετακινηθούν από τη ΓΔ SANCO.

³⁹ Σύμφωνα με την έκθεση εκτίμησης επιπτώσεων, οι αναγκαίοι πρόσθετοι ανθρώπινοι πόροι (1,75 ΙΠΑ + 5 ΙΠΑ) θα μετακινηθούν από τη ΓΔ SANCO. Κατά συνέπεια, το κόστος των ανθρώπινων πόρων δεν προστίθεται στο «ΣΥΝΟΛΟ» του τομέα 5.

⁴⁰ Σύμφωνα με την έκθεση εκτίμησης επιπτώσεων, οι αναγκαίοι πρόσθετοι ανθρώπινοι πόροι (1,75 ΙΠΑ + 5 ΙΠΑ) θα μετακινηθούν από τη ΓΔ SANCO. Κατά συνέπεια, το κόστος των ανθρώπινων πόρων δεν προστίθεται στο «ΣΥΝΟΛΟ ΓΔ SANCO».

⁴¹ Σύμφωνα με την έκθεση εκτίμησης επιπτώσεων, οι αναγκαίοι πρόσθετοι ανθρώπινοι πόροι (1,75 ΙΠΑ + 5 ΙΠΑ) θα μετακινηθούν από τη ΓΔ SANCO. Κατά συνέπεια, το κόστος των ανθρώπινων πόρων δεν προστίθεται στο «ΣΥΝΟΛΟ» του τομέα 5.

σε ευρώ

		Έτος 2014	Έτος 2015	Έτος 2016	Έτος 2017	Έτος 2018	Έτος 2019	Έτος 2020 και επόμενα έτη	ΣΥΝΟΛΟ
ΣΥΝΟΛΟ πιστώσεων των ΤΟΜΕΩΝ 1 έως 5 του πολυετούς δημοσιονομικού πλαισίου	Δεσμεύσεις	952.000	1.140.0 00	444.000	402.000	394.000	402.000	410.000	4.144.000
	Πληρωμές	504.000	1.056.0 00	877.000	441.000	389.000	402.000	410.000 + 65.000	4.144.000

3.2.2. Εκτιμώμενος αντίκτυπος στις επιχειρησιακές πιστώσεις

- ☐ Η πρόταση/πρωτοβουλία δεν συνεπάγεται τη χρησιμοποίηση επιχειρησιακών πιστώσεων
- ☒ Η πρόταση/πρωτοβουλία συνεπάγεται τη χρησιμοποίηση επιχειρησιακών πιστώσεων, όπως εξηγείται κατωτέρω:

Πιστώσεις ανάληψης υποχρεώσεων σε ευρώ

Να προσδιοριστούν οι στόχοι και τα αποτελέσματα			Έτος 2014	Έτος 2015	Έτος 2016	Έτος 2017	Έτος 2108	Έτος 2019	Έτος 2020 επόμενα	και	ΣΥΝΟΛΟ							
	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ																	
↓	Είδος αποτελέσματος	Μέσο κόστος του αποτελέσματος	Αριθμός αποτελεσμάτων	Κόστος	Κόστος	Κόστος	Κόστος	Κόστος	Κόστος	Κόστος	Συνολικός αριθμός αποτελεσμάτων	Σύνολο κόστους						
ΕΙΔΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ αριθ. 1 Ηλεκτρονική «πύλη της ΕΕ» και «βάση δεδομένων» της ΕΕ για την υποβολή αιτήσεων για χορήγηση άδειας για κλινικές δοκιμές και την παρακολούθηση																		
Αποτέλεσμα	Πύλη ΤΠ	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	
Υποσύνολο για τον ειδικό στόχο αριθ. 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
ΕΙΔΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ αριθ. 2 Επικαιροποίηση της «ενότητας κλινικών δοκιμών» της																		

υφιστάμενης βάσης δεδομένων Eudra Vigilance για να εξασφαλίζεται η επεξεργασία των κοινοποιήσεων για την ασφάλεια κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών.

- Αποτέλεσμα

Επικαιροποίηση ΤΠ

1

300.000

1

300.000

2

600.000

Υποσύνολο για τον ειδικό στόχο αριθ. 2			1	300.000	1	300.000											2	600.000
- Αποτέλεσμα	Συνεδριάσεις																	
- Αποτέλεσμα	Επιθεωρήσεις συστήματος																	
ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΚΟΣΤΟΣ			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. Εκτιμώμενος αντίκτυπος στις πιστώσεις διοικητικού χαρακτήρα

3.2.3.1. Σύνοψη

- ☐ Η πρόταση/πρωτοβουλία δεν συνεπάγεται τη χρησιμοποίηση πιστώσεων διοικητικού χαρακτήρα
- ☒ Η πρόταση/πρωτοβουλία συνεπάγεται τη χρησιμοποίηση διοικητικού χαρακτήρα, όπως εξηγείται κατωτέρω:

	Έτος 2014	Έτος 2015	Έτος 2016	Έτος 2017	Έτος 2018	Έτος 2019	Έτος 2020 και επόμενα	ΣΥΝΟΛΟ
--	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	-----------------------------	--------

ΤΟΜΕΑΣ 5 του πολυετούς δημοσιονομικού πλαισίου								
Ανθρώπινοι πόροι ⁴²	222.000	222.000	857.000	857.000	857.000	857.000	857.000	4.730.000 ⁴³
Άλλες διοικητικές δαπάνες			87.000	88.000	90.000	92.000	94.000	451.000
Υποσύνολο του ΤΟΜΕΑ 5 του πολυετούς δημοσιονομικού πλαισίου⁴⁴			87.000	88.000	90.000	92.000	94.000	451.000

Εκτός του ΤΟΜΕΑ 5⁴⁵ του πολυετούς δημοσιονομικού πλαισίου								
Ανθρώπινοι πόροι								
Άλλες δαπάνες διοικητικού	57.000	58.000	119.000	121.000	124.000	126.000	129.000	734.000

⁴² Σύμφωνα με την έκθεση εκτίμησης επιπτώσεων, οι αναγκαίοι πρόσθετοι ανθρώπινοι πόροι (1,75 ΠΠΑ + 5 ΠΠΑ) θα μετακινηθούν από τη ΓΔ SANCO.

⁴³ Σύμφωνα με την έκθεση εκτίμησης επιπτώσεων, οι αναγκαίοι πρόσθετοι ανθρώπινοι πόροι (1,75 FTE + 5 FTE) θα μετακινηθούν από τη ΓΔ SANCO. Κατά συνέπεια, το κόστος των ανθρώπινων πόρων δεν προστίθεται στο υποσύνολο του «Τομέα 5».

⁴⁴ Σύμφωνα με την έκθεση εκτίμησης επιπτώσεων, οι αναγκαίοι πρόσθετοι ανθρώπινοι πόροι (1,75 FTE + 5 FTE) θα μετακινηθούν από τη ΓΔ SANCO. Κατά συνέπεια, το κόστος των ανθρώπινων πόρων δεν προστίθεται στο υποσύνολο του «Τομέα 5».

⁴⁵ Τεχνική και/ή διοικητική συνδρομή και δαπάνες για τη στήριξη της εφαρμογής προγραμμάτων και/ή δράσεων της ΕΕ (πρώην γραμμές «ΒΑ»), έμμεση έρευνα, άμεση έρευνα.

χαρακτήρα								
Υποσύνολο εκτός του ΤΟΜΕΑ 5 του πολυετούς δημοσιονομικού πλαισίου	57.000	58.000	119.000	121.000	124.000	126.000	129.000	734.000

ΣΥΝΟΛΟ⁴⁶	57.000	58.000	206.000	209.000	214.000	218.000	223.000	1.185.000
----------------------------	---------------	---------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	------------------

⁴⁶

Σύμφωνα με την έκθεση εκτίμησης επιπτώσεων, οι αναγκαίοι πρόσθετοι ανθρώπινοι πόροι (1.75 FTE + 5 FTE) θα μετακινηθούν από τη ΓΔ SANCO. Κατά συνέπεια, το κόστος των ανθρώπινων πόρων δεν προστίθεται στο «σύνολο» των διοικητικών δαπανών.

3.2.3.2. Εκτιμώμενες ανάγκες σε ανθρώπινους πόρους

- ☒ Η πρόταση/πρωτοβουλία δεν συνεπάγεται τη χρησιμοποίηση ανθρώπινων πόρων⁴⁷
- ☐ Η πρόταση/πρωτοβουλία συνεπάγεται τη χρησιμοποίηση ανθρώπινων πόρων, όπως εξηγείται κατωτέρω:

–		Έτος 2014	Έτος 2015	Έτος 2016	Έτος 2017	Έτος 2018	Έτος 2019	Έτος 2020 και επόμενα	ΣΥΝΟΛΟ
17 01 01 01 (στην έδρα ή στα γραφεία αντιπροσωπείας της Επιτροπής) ⁴⁸		1,75 ΙΠΑ	1,75 ΙΠΑ	6,75 ΙΠΑ	6,75 ΙΠΑ	6,75 ΙΠΑ	6,75 ΙΠΑ	6,75 ΙΠΑ	
XX 01 01 02 (Αντιπροσωπείες)									
XX 01 05 01 (Έμμεση έρευνα)									
10 01 05 01 (Άμεση έρευνα)									
XX 01 02 01 (ΣΥ, ΠΥ, ΑΕΕ από το «συνολικό κονδύλιο»)									
XX 01 02 02 (CA, INT, JED, LA και SNE στις αντιπροσωπείες)									
XX 01 04 εε ⁴⁹	- στην έδρα ⁵⁰								
	- σε αντιπροσωπείες								
XX 01 05 02 (ΣΥ, ΠΠ, ΑΕΕ - Έμμεση έρευνα)									
10 01 05 02 (ΣΥ, ΠΠ, ΑΕΕ - Άμεση έρευνα)									
Άλλες γραμμές του προϋπολογισμού (να προσδιοριστούν)									
ΣΥΝΟΛΟ									

XX είναι ο τομέας πολιτικής ή ο σχετικός τίτλος του προϋπολογισμού.

Οι ανάγκες σε ανθρώπινους πόρους θα καλυφθούν από το προσωπικό της ΓΔ που έχει ήδη διατεθεί για τη διαχείριση της δράσης και/ή που έχει

⁴⁷ Σύμφωνα με την έκθεση εκτίμησης των επιπτώσεων, θα μετακινηθούν οι αναγκαίοι πρόσθετοι ανθρώπινοι πόροι (1,75 ΙΠΑ + 5 ΙΠΑ) από τη ΓΔ SANCO.

⁴⁸ Σύμφωνα με την έκθεση εκτίμησης των επιπτώσεων, θα μετακινηθούν οι αναγκαίοι πρόσθετοι ανθρώπινοι πόροι (1,75 ΙΠΑ + 5 ΙΠΑ) από τη ΓΔ SANCO.

⁴⁹ Σύμφωνα με το όριο για το εξωτερικό προσωπικό βάσει επιχειρησιακών πιστώσεων (πρώην γραμμές «BA»).

⁵⁰ Κυρίως για τα διαρθρωτικά ταμεία, το Ευρωπαϊκό Γεωργικό Ταμείο Αγροτικής Ανάπτυξης (ΕΓΤΑΑ) και το Ευρωπαϊκό Ταμείο Αλιείας (ΕΤΑ).

ανακατανεμηθεί στο πλαίσιο της ίδιας ΓΔ και θα συμπληρωθούν, ενδεχομένως, από όλα τα συμπληρωματικά κονδύλια που μπορεί να διατεθούν στην αρμόδια για τη διαχείριση της δράσης ΓΔ στο πλαίσιο της ετήσιας διαδικασίας χορήγησης και με βάση τους δημοσιονομικούς περιορισμούς.

Περιγραφή των προς εκτέλεση καθηκόντων:

Μόνιμοι και έκτακτοι υπάλληλοι	Γενικά θέματα σχετικά με τη διαδικασία έγκρισης των κλινικών δοκιμών. Προετοιμασία, άσκηση προεδρίας και παρακολούθηση της σχετικής ομάδας εμπειρογνομόνων. «Επιθεωρήσεις συστήματος» σε τρίτες χώρες.
Εξωτερικό προσωπικό	

3.2.4. Συμβατότητα με το ισχύον πολυετές δημοσιονομικό πλαίσιο

- ☒ Η πρόταση/πρωτοβουλία είναι συμβατή με τον πολυετές δημοσιονομικό πλαίσιο 2014-2020.
- ☐ Η πρόταση/πρωτοβουλία απαιτεί αναπρογραμματισμό του σχετικού τομέα του πολυετούς δημοσιονομικού πλαισίου.

Να εξηγηθεί ο απαιτούμενος αναπρογραμματισμός με τον προσδιορισμό των σχετικών γραμμών του προϋπολογισμού και των αντίστοιχων ποσών.

- ☐ Η πρόταση/πρωτοβουλία απαιτεί τη χρησιμοποίηση του μέσου ευελιξίας ή την αναθεώρηση του πολυετούς δημοσιονομικού πλαισίου⁵¹.

Να εξηγηθεί η ανάγκη με τον προσδιορισμό των σχετικών τομέων και γραμμών του προϋπολογισμού, καθώς και των αντίστοιχων ποσών.

3.2.5. Συμμετοχή τρίτων στη χρηματοδότηση

- ☒ Η πρόταση/πρωτοβουλία δεν προβλέπει συγχρηματοδότηση από τρίτα μέρη.
- Η πρόταση/πρωτοβουλία προβλέπει τη συγχρηματοδότηση που εκτιμάται κατωτέρω:

Πιστώσεις σε εκατομμύρια ευρώ (με 3 δεκαδικά ψηφία)

	Έτος N	Έτος N+1	Έτος N+2	Έτος N+3	... να εγγραφούν όσα έτη απαιτούνται, ώστε να αντικατοπτρίζεται η διάρκεια του αντικτύπου (βλ. σημείο 1.6)			Σύνολο
Να προσδιοριστεί ο φορέας συγχρηματοδότησης								
ΣΥΝΟΛΟ συγχρηματοδοτούμενων πιστώσεων								

⁵¹ Βλέπε σημεία 19 και 24 της διοργανικής συμφωνίας.

3.3. Εκτιμώμενος δημοσιονομικός αντίκτυπος στα έσοδα

- X Η πρόταση/πρωτοβουλία δεν έχει κανέναν δημοσιονομικό αντίκτυπο στα έσοδα.