

Ovaj je tekst namijenjen isključivo dokumentiranju i nema pravni učinak. Institucije Unije nisu odgovorne za njegov sadržaj. Vjerodostojne inačice relevantnih akata, uključujući njihove preambule, one su koje su objavljene u Službenom listu Europske unije i dostupne u EUR-Lexu. Tim službenim tekstovima može se izravno pristupiti putem poveznica sadržanih u ovom dokumentu.

► **B** **DIREKTIVA 2001/20/EZ EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA**

od 4. travnja 2001.

o usklađivanju zakonodavstava i drugih propisa država članica koji se odnose na provedbu dobre kliničke prakse prilikom provođenja kliničkih ispitivanja lijekova za humanu uporabu

(SL L 121, 1.5.2001., str. 34.)

Koju je izmijenila:

		Službeni list		
		br.	stranica	datum
► <u>M1</u>	Uredba (EZ) br. 1901/2006 Europskog parlamenta i Vijeća od 12. prosinca 2006.	L 378	1	27.12.2006.
► <u>M2</u>	Uredba (EZ) br. 596/2009 Europskog parlamenta i Vijeća od 18. lipnja 2009.	L 188	14	18.7.2009.
► <u>M3</u>	Direktiva (EU) 2022/642 Europskog parlamenta i Vijeća od 12. travnja 2022.	L 118	4	20.4.2022.



DIREKTIVA 2001/20/EZ EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA

od 4. travnja 2001.

o usklađivanju zakonodavstava i drugih propisa država članica koji se odnose na provedbu dobre kliničke prakse prilikom provođenja kliničkih ispitivanja lijekova za humanu uporabu

Članak 1.

Područje primjene

1. Ova Direktiva utvrđuje posebne odredbe u pogledu provođenja kliničkih ispitivanja u ljudi, uključujući multicentrična ispitivanja kako je određeno u članku 1. Direktive 65/65/EEZ, posebno one koje se odnose na primjenu dobre kliničke prakse. Ova Direktiva se ne primjenjuje na neintervencijska ispitivanja.

2. Dobra klinička praksa obuhvaća međunarodno priznate etičke i znanstvene standarde za kvalitetu planiranja, provođenja, praćenja i izvještavanja o kliničkim ispitivanjima koja se provode na ljudima. Pridržavanje ovih standarda osigurava zaštitu prava, sigurnosti i dobrobiti ispitanika, kao i vjerodostojnost podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem



3. Komisija donosi načela u vezi s dobrom kliničkom praksom i detaljna pravila u skladu s tim načelima i prema potrebi revidira ta načela i detaljna pravila kako bi uzela u obzir tehnički i znanstveni napredak. Te mjere, namijenjene izmjeni elemenata ove Direktive koji nisu ključni, usvajaju se u skladu s regulatornim postupkom s kontrolom iz članka 21. stavka 3.

Načela i detaljna pravila objavljuje Komisija.



4. Sva klinička ispitivanja, uključujući i ispitivanja bioraspoloživosti i bioekvivalencije planiraju se, provode i prijavljuju u skladu s načelima dobre kliničke prakse.

Članak 2.

Definicije

Za potrebe ove direktive primjenjuju se sljedeće definicije:

- (a) „kliničko ispitivanje”: svako ispitivanje na ljudima namijenjeno otkrivanju ili potvrđivanju kliničkih, farmakoloških i/ili drugih farmakodinamičkih učinaka jednog ili više ispitivanih lijekova i/ili utvrđivanju nuspojava jednog ili više lijekova u ispitivanju i/ili ispitivanju apsorpcije, raspodjele, metabolizma i izlučivanja jednog ili više ispitivanih lijekova s ciljem utvrđivanja njegove/njihove neškodljivosti i/ili djelotvornosti;

Navedeno uključuje klinička ispitivanja koja se provode bilo na jednom mjestu ili na više mjesta, u jednoj ili više država članica;

- (b) „multicentrično kliničko ispitivanje”: kliničko ispitivanje koje se provodi u skladu s jedinstvenim planom ispitivanja, na više od jednog ispitivačkog mjesta, te ga stoga provodi više od jednog ispitivača. Ispitivačka mjesta mogu se nalaziti u jednoj državi članici, u više država članica i/ili u državama članicama i trećim zemljama;

▼B

- (c) „neintervencijsko ispitivanje”: ispitivanje u kojem se lijek(ovi) propisuju na uobičajeni način u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Uključivanje bolesnika u određeni terapijski postupak nije unaprijed određeno planom ispitivanja nego se provodi sukladno uobičajenoj praksi. Propisivanje lijeka jasno je odvojeno od odluke da se bolesnika uključi u ispitivanje. U ovakvom se ispitivanju ne smiju provoditi dodatne dijagnostičke metode ili metode praćenja, a podaci prikupljeni u studiji mogu se analizirati samo epidemiološkim metodama;
- (d) „ispitivani lijek”: farmaceutske oblike s djelatnom tvari ili placebo koji se ispituje ili primjenjuje kao usporedba u kliničkom ispitivanju, uključujući i lijekove koji su već odobreni na tržištu ali se upotrebljavaju na drugačiji način od odobrenog ili se razlikuju u formulaciji ili pakiranju ili, ako se primjenjuju za indikaciju koja nije odobrena, ili se koriste za prikupljanje dodatnih podataka o obliku lijeka koji ima odobrenje za stavljanje u promet;
- (e) „naručitelj ispitivanja”: pojedinac, tvrtka, ustanova ili organizacija koja je odgovorna za pokretanje, vođenje i/ili financiranje kliničkog ispitivanja;
- (f) „ispitivač”: liječnik ili osoba čija je profesija u državi članici odobrena za provođenje ispitivanja zbog potrebnog znanstvenog obrazovanja i iskustva u liječenju pacijenata. Ispitivač je odgovoran za provođenje kliničkog ispitivanja na ispitivačkom mjestu. Ako kliničko ispitivanje provodi skupina pojedinaca na jednom ispitivačkom mjestu, ispitivač je odgovorna osoba koja vodi tu skupinu te se još naziva i glavni ispitivač;
- (g) „uputa za ispitivača”: skup kliničkih i pretkliničkih podataka o ispitivanom lijeku ili lijekovima koji su važni za određeno kliničko ispitivanje;
- (h) „plan kliničkog ispitivanja”: dokument u kojem su opisani ciljevi, plan, metodologija, statistička razmatranja i organizacija ispitivanja. Pojam „plan kliničkog ispitivanja” odnosi se na plan ispitivanja, uzastopne verzije plana ispitivanja, kao i na njegove izmjene.;
- (i) „ispitanik”: pojedinac koji sudjeluje u kliničkom ispitivanju bilo da prima lijek u ispitivanju ili je član kontrolne skupine;
- (j) „informirani pristanak”: odluka, koja mora biti napisana, datirana i potpisana, koju donosi bilo koja osoba sposobna dati pristanak za sudjelovanje u kliničkom ispitivanju, ili, ako se radi o osobi koja nije sposobna dati pristanak, njegov ili njezin zakonski zastupnik i koja je donesena svojevrijedno nakon što je ispitanik bio upoznat sa naravi, značajem, implikacijama i opasnostima koje su na odgovarajući način dokumentirane; ako ispitanik ne može pisati, u iznimnim slučajevima, u skladu s nacionalnim zakonodavstvom, može se dati i usmeni pristanak u prisustvu najmanje jednog svjedoka.
- (k) „etički odbor”: nezavisno tijelo u državi članici, sastavljeno od stručnjaka medicinske struke i članova koji nisu medicinske struke koji su dužni osigurati zaštitu prava, sigurnosti i dobrobiti ispitanika uključenih u klinička ispitivanja i javno jamčiti takvu zaštitu, između ostalog, izražavanjem mišljenja o planu kliničkog ispitivanja, prihvatljivosti ispitivača, primjerenosti uvjeta, metoda i dokumenata koji će se koristiti za obavješćivanje ispitanika i dobivanje njihovog informiranog pristanka;

▼B

- (l) „inspekcija”: postupak nadležnog tijela kojim se vrši službeni pregled dokumentacije, prostora, zapisa, sustava osiguranja kakvoće svih sredstava koja to tijelo smatra povezanim s kliničkim ispitivanjem, koje se može provesti na ispitivačkom mjestu, u prostorima naručitelja kliničkog ispitivanja, ili ugovorne istraživačke organizacije ili drugim ustanovama u kojima nadležno tijelo smatra potrebnim provesti nadzor;
- (m) „štetni događaj”: svaki nepoželjan medicinski događaj u kliničkom ispitivanju u bolesnika ili ispitanika koji je primio lijek, a koji nije nužno uzročno povezan s njegovom primjenom;
- (n) „nuspojava”: svaka štetna ili neželjena reakcije na ispitivani lijek bez obzira na primljenu dozu;
- (o) „ozbiljni štetni događaj ili ozbiljna nuspojava”: svaka nepoželjna medicinska pojava ili učinak koji pri bilo kojoj dozi izaziva smrt, po život opasno stanje, potrebu za bolničkim liječenjem ili produženjem već postojećeg bolničkog liječenja, trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost, prirođenu anomaliju ili manu od rođenja;
- (p) „neočekivana nuspojava” je svaka nuspojava čija priroda ili težina nije u skladu s važećim podacima o lijeku (npr. u uputi za ispitivača za ispitivača za neodobreni proizvod u ispitivanju ili sažetkom opisa svojstava lijeka ako se radi o odobrenom proizvodu).

*Članak 3.***Zaštita sudionika kliničkog ispitivanja**

1. Ova Direktiva se primjenjuje ne dovodeći u pitanje nacionalne odredbe o zaštiti ispitanika u kliničkom ispitivanju, ako su one opsežnije od odredbi ove Direktive i u skladu s postupcima i u njoj navedenim vremenskim rasponima. Države članice će, ako to već nisu učinile, usvojiti detaljna pravila za zaštitu pojedinaca koji nisu sposobni dati informirani pristanak.

2. Kliničko ispitivanje može se provoditi jedino ako:

- (a) su predvidljivi rizik i smetnje odagnuti naspram očekivane koristi za svakog pojedinog sudionika kliničkog ispitivanja i drugih sadašnjih i budućih pacijenata. Kliničko ispitivanje može se započeti samo ako etički odbor i/ili nadležno tijelo zaključi da očekivane terapijske i koristi za javno zdravlje opravdavaju rizike, i može se nastaviti samo ako se stalno nadzire poštovanje ovog zahtjeva;
- (b) ispitaniku je ili, ako ispitanik nije sposoban dati informirani pristanak, njegovom zakonskom zastupniku, u prethodnom razgovoru sa ispitivačem ili članom ispitivačkog tima bilo omogućeno da se upozna s ciljevima, opasnostima i neugodnostima ispitivanja i uvjetima pod kojima će se isto provoditi te ako je bio upoznat s činjenicom da se u svakom trenutku ima pravo povući iz ispitivanja;
- (c) zaštićena su prava ispitanika, njegovog fizičkog i psihičkog integriteta, privatnosti i osobnih podataka u skladu s Direktivom 95/46/EZ;

▼B

- (d) ispitanik je ili, u slučaju ako ispitanik nije sposoban dati informirani pristanak, njegov zakonski zastupnik, dao pisani pristanak nakon što je bio obaviješten o naravi, značaju, implikacijama i opasnostima kliničkog ispitivanja; ako ispitanik ne može pisati, u iznimnim slučajevima, u skladu s nacionalnim zakonodavstvom, može dati i usmeni pristanak u prisustvu najmanje jednog svjedoka;
 - (e) ispitanik se bez ikakvih štetnih posljedica može povući iz kliničkog ispitivanja u bilo kojem trenutku opozivom svog informiranog pristanka;
 - (f) predviđeno je osiguranje ili naknada štete za pokriće odgovornosti ispitivača ili naručitelja.
3. Odgovornost za zdravstvenu skrb ispitanika i za odluke vezane uz njegovo liječenje uvijek mora biti na kvalificiranom liječniku odnosno, gdje je prikladno, kvalificiranome zubnom liječniku.
4. Ispitaniku se mora osigurati osoba za kontakt koja će mu pružiti sve dodatne informacije.

*Članak 4.***Klinička ispitivanja na maloljetnicima**

Povrh svih ostalih relevantnih ograničenja, kliničko ispitivanje na maloljetnicima može se provoditi jedino pod uvjetom:

- (a) da su roditelji ili zakonski zastupnik dali informirani pristanak; pristanak mora odražavati maloljetnikovu vjerojatnu volju i može se u bilo kojem trenutku opozvati bez štetnih posljedica za maloljetnika;
- (b) da osobe s iskustvom u radu s maloljetnicima, maloljetnika upoznaju s ispitivanjem, opasnostima i koristima, na način koji je njemu razumljiv.
- (c) da ispitivač ili, prema potrebi, glavni ispitivač, uzmu u obzir izričitu želju maloljetnika koji je sposoban donijeti odluku i procijeniti informaciju, da odbije sudjelovanje ili da se povuče iz kliničkog ispitivanja u bilo kojem trenutku;
- (d) da se, osim naknade, ne daju nikakve stimulacije ili financijski poticaji;
- (e) da od kliničkog ispitivanja skupina pacijenata ima izravnu korist i samo ako je to ispitivanje neophodno za vrednovanje podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem na osobama koje su bile sposobne dati informirani pristanak ili drugim istraživačkim metodama; povrh toga, to ispitivanje mora biti izravno povezano s kliničkom bolešću od koje dotični maloljetnik boluje ili mora biti takve naravi da se može provoditi jedino na maloljetnicima;
- (f) da se postupa u skladu s odgovarajućim znanstvenim smjernicama Agencije;

▼B

- (g) da su klinička ispitivanja planirana tako da umanjuju bol, nelagodu, strah i bilo koji predvidivi rizik povezan s bolešću i razvojnom fazom; i prag rizika i stupanj boli moraju se konkretno odrediti i stalno nadzirati;
- (h) da je Etički odbor, uz pedijatrijsko stručno mišljenje ili nakon savjetovanja u vezi kliničkih, etičkih i psihosocioloških problema na polju pedijatrije, ovjerio plan ispitivanja; i
- (i) da interesi pacijenta uvijek budu ispred interesa znanosti i društva.

*Članak 5.***Klinička ispitivanja na odraslima koji nisu sposobni dati informirani zakoniti pristanak**

U slučaju drugih osoba koje nisu sposobne dati informirani, zakoniti pristanak, primjenjuju se svi relevantni zahtjevi navedeni za osobe koje su sposobne dati takav pristanak. Povrh tih zahtjeva, uključivanje u klinička ispitivanja onesposobljenih odraslih osoba koje, prije nego što je nastupila njihova nesposobnost, nisu dale ili nisu odbile informirani pristanak, dopušta se jedino ako:

- (a) informirani pristanak je dobiven od zakonskog zastupnika; pristanak mora odražavati sudionikovu vjerojatnu volju i može se u bilo kojem trenutku opozvati bez štetnih posljedica za ispitanika;
- (b) osoba koja nije sposobna dati informirani, zakoniti pristanak o ispitivanju, opasnostima i koristima bude obaviještena u skladu s njegovom/njezinom sposobnošću razumijevanja;
- (c) ispitivač ili, prema potrebi, glavni ispitivač, uzmu u obzir izričitu želju ispitanika koji je sposoban donijeti odluku i procijeniti tu informaciju, da odbije sudjelovanje ili da se povuče iz kliničkog ispitivanja u bilo kojem trenutku;
- (d) osim naknade, ne daju se nikakve stimulacije ili financijski poticaji;
- (e) to istraživanje bitno je za ocjenu podataka dobivenih kliničkim ispitivanjima na osobama koje su sposobne dati informirani pristanak ili drugim istraživačkim metodama i izravno je povezano sa po život opasnom ili iscrpljujućom kliničkom bolešću od koje onesposobljena odrasla osoba boluje;
- (f) klinička ispitivanja su planirana tako da umanjuju bol, nelagodu, strah i bilo koji predvidivi rizik povezan s bolešću i razvojnom fazom; i prag rizika i stupanj boli moraju se konkretno odrediti i stalno nadzirati;
- (g) Etički odbor je, uz stručno poznavanje dotične bolesti i dotične populacije pacijenata ili nakon savjetovanja u vezi kliničkih, etičkih i psihosocioloških problema iz područja te bolesti i dotične populacije pacijenata, ovjerilo plan ispitivanja;
- (h) interesi pacijenta uvijek budu ispred interesa znanosti i društva.

▼B

- (i) može se očekivati da će korist od primjene lijeka u ispitivanju biti za pacijenta veća od mogućeg rizika ili da rizika uopće neće biti.

*Članak 6.***Etički odbor**

1. U svrhu provedbe kliničkih ispitivanja, države članice poduzimaju potrebne mjere za osnivanje i rad etičkih odbora.

2. Etički odbor daje svoje mišljenje o svim postavljenim pitanjima prije početka kliničkog ispitivanja.

3. U postupku donošenja mišljenja Etički odbor posebno razmatra:

- (a) značaj kliničkog ispitivanja i prikladnost plana ispitivanja;
- (b) je li procjena očekivane koristi i rizika, sukladno članku 3. stavku 2. točki (a) zadovoljavajuća i jesu li zaključci opravdani;
- (c) plan ispitivanja;
- (d) prihvatljivost ispitivača i pomoćnog osoblja;
- (e) uputu za ispitivača;
- (f) kakvoću prostorija (objekta);
- (g) primjerenost i potpunost pisanih podataka koji se podnose i postupka koji se primjenjuje u svrhu dobivanja informiranog pristanka te opravdanost ispitivanja na osobama koje nisu sposobne dati informirani pristanak, a u vezi sa posebnim ograničenjima utvrđenima člankom 3.;
- (h) osiguranje odštete ili naknade u slučaju ozljede ili smrti koje se mogu pripisati kliničkom ispitivanju;
- (i) bilo kakvo osiguranje ili odštetu za pokriće odgovornosti ispitivača ili naručitelja;
- (j) iznose i, prema potrebi, ugovor za isplatu honorara ili naknade ispitivačima i ispitanicima u ispitivanju i odgovarajući aspekte svakog dogovora između naručitelja i mjesta ispitivanja;
- (k) načine za uključivanje ispitanika u kliničko ispitivanje.

4. Ne dovodeći u pitanje odredbe ovog članka, država članica može odlučiti da nadležno tijelo koje je imenovala za potrebe članka 9. bude odgovorno za razmatranje i davanje mišljenja o pitanjima spomenutima u stavku 3. točkama (h), (i) i (j) ovog članka.

Ako država članica želi iskoristiti tu odredbu, o tome obavješćuju Komisiju, druge države članice i Agenciju.

5. Etički odbor ima rok od najviše 60 dana da od datuma zaprimanja valjanog zahtjeva da svoje obrazloženo mišljenje podnosiocu zahtjeva i nadležnom tijelu dotične države članice.

6. Tijekom razmatranja zahtjeva za mišljenjem, Etički odbor može u jednom navratu (samo jednom) zatražiti nadopunu dokumentacije, odnosno dostavu dodatnih podataka koji dopunjuju one koje je podnositelj zahtjeva već dostavio. Rok utvrđen stavkom 5. ne teče do zaprimanja dodatnih podataka.

▼B

7. Produljenje roka od 60 dana spomenutog u stavku 5. neće se dopustiti osim u slučaju ispitivanja lijekova za gensku terapiju, terapiju somatskim stanicama ili lijekova koji sadržavaju genetski modificirane organizme. U tom slučaju, rok za donošenje mišljenja može se produžiti za najviše 30 dana. Za te lijekove, rok od 90 dana može se produžiti za dodatnih 90 dana nakon savjetovanja sa skupinom ili odborom u skladu s propisima i postupcima dotične države članice. Za ksenogenične lijekove nije ograničen rok za davanje odobrenja.

*Članak 7.***Jedinstveno mišljenje**

Za multicentrična klinička ispitivanja koja su ograničena na područje jedne države članice, države članice utvrđuju postupak za usvajanje jedinstvenog mišljenja za tu državu bez obzira na broj Etičkih povjerenstava.

U slučaju multicentričnih kliničkih ispitivanja koja se istodobno provode u više država članica, jedinstveno mišljenje se daje za svaku državu članicu na koju se ispitivanje odnosi.

*Članak 8.***Detaljne smjernice**

Komisija će, savjetujući se s državama članicama i zainteresiranim stranim, sastaviti i objaviti detaljne smjernice u vezi formata zahtjeva i dokumentacije koju treba dostaviti uz zahtjev za mišljenje etičkog odbora, posebno onih vezanih uz informacije koje se daju ispitanicima i odgovarajućih zaštitnih mehanizama za zaštitu osobnih podataka.

*Članak 9.***Početak kliničkog ispitivanja**

1. Države članice poduzimaju potrebne mjere i osiguravaju da se postupak za početak kliničkog ispitivanja opisan u ovom članku poštuje.

Naručitelj ne može započeti kliničko ispitivanje dok Etički odbor ne izda povoljno mišljenje ili dok nadležno tijelo dotične države članice ne obavijesti naručitelja o razlozima za neprihvatanje. Postupci za donošenje tih odluka mogu i ne moraju teći usporedno, ovisno o naručitelju.

2. Prije nego započne bilo koje kliničko ispitivanje, od naručitelja se zahtijeva da nadležnom tijelu države članice u kojoj naručitelj namjerava provoditi kliničko ispitivanje podnese valjani zahtjev za odobrenje.

3. Ako nadležno tijelo države članice obavijesti naručitelja da postoje razlozi za neprihvatanje, naručitelj može, i to samo jedanput, izmijeniti sadržaj zahtjeva spomenutog u stavku 2. kako bi u obzir uzeo navedene razloge. Ako naručitelj prema tomu ne izmijeni zahtjev, isti se smatra odbijenim i kliničko ispitivanje ne smije započeti.

4. Nadležno tijelo iz stavka 2. treba razmotriti valjani zahtjev za odobrenje što je moguće prije, u roku koji ne premašuje 60 dana. Države članice mogu utvrditi i rok kraći od 60 dana na području svoje odgovornosti, ako je to u skladu s postojećom praksom. Međutim,

▼B

nadležno tijelo može obavijestiti naručitelja i prije isteka tog roka da ne postoje razlozi za neprihvatanje. Daljnja produživanja roka navedenog u prvom podstavku neće se dopustiti osim u slučaju ispitivanja s lijekovima navedenima u stavku 6., za koje je dopušteno produženje od maksimalno 30 dana. Za te lijekove ovaj rok od 90 dana može se produžiti za dodatnih 90 dana u slučaju da su potrebna savjetovanja sa skupinom ili odborom, u skladu s propisima i postupcima dotične države članice. Za ksenogenične lijekove nije ograničen rok za davanje odobrenja.

5. Ne dovodeći u pitanje stavak 6., prije početka kliničkih ispitivanja može se zatražiti pisano odobrenje za ispitivanja lijekova za koje nije izdano odobrenje za stavljanje lijeka u promet u smislu Direktive 65/65/EEZ i koji su spomenuti u dijelu A Priloga Uredbi (EEZ) br. 2309/93, te drugih lijekova posebnih karakteristika, kao što su lijekovi čija je aktivna tvar ili čije su aktivne tvari biološki produkti ili biološki lijekovi ljudskog ili životinjskog porijekla ili lijekovi koji sadržavaju biološke sastavne dijelove ljudskog ili životinjskog podrijetla ili njihova proizvodnja zahtijeva te sastavne dijelove.

6. Pisano odobrenje se zahtijeva i prije početka kliničkih ispitivanja lijekova za gensku terapiju, terapiju somatskim stanicama, uključujući i liječenje ksenogeničnim lijekovima, i svim lijekovima koji sadržavaju genetski modificirane organizme. Ispitivanja lijekova za gensku terapiju koja bi mogla uzrokovati promjene na ispitanikovom genetskom identitetu se ne smiju provoditi.

7. Navedeno pisano odobrenje iz članka 6. će se izdati, ne dovodeći u pitanje primjenu direktiva Vijeća 90/219/EEZ, od 23. travnja 1990. o ograničenoj uporabi genetski modificiranih mikroorganizama ⁽¹⁾ i 90/220/EEZ od 23. travnja 1990. o namjernom ispuštanju genetski modificiranih organizama u okoliš ⁽²⁾.

8. Komisija će, savjetujući se s državama članicama, sastaviti i objaviti detaljne smjernice o:

- (a) formatu i sadržaju zahtjeva spomenutog u stavku 2. kao i dokumentaciji koju treba dostaviti uz zahtjev, kakvoći i proizvodnji ispitivanog lijeka, svim toksikološkim i farmakološkim ispitivanjima, planu ispitivanja i kliničkim podacima o ispitivanom lijeku, uključujući uputu za ispitivača;
- (b) izgledu i sadržaju predložene izmjene navedene u točki (a) članka 10. koje se odnose na značajne izmjene u plana ispitivanja;
- (c) proglašenju završetka kliničkog ispitivanja.

Članak 10.

Provođenje kliničkog ispitivanja

Izmjene u provođenju kliničkog ispitivanja mogu se napraviti prema niže opisanom postupku:

⁽¹⁾ SL L 117, 8.5.1990., str. 1. Direktiva kako je zadnje izmijenjena Direktivom 98/81/EZ (SL L 330, 5.12.1998., str. 13.).

⁽²⁾ SL L 117, 8.5.1990., str. 15. Direktiva kako je zadnje izmijenjena Direktivom Komisije 97/35/EZ (SL L 169, 27.6.1997., str. 72.).

▼B

- (a) nakon početka kliničkog ispitivanja, naručitelj može napraviti izmjene plana ispitivanja. Ako se radi o znatnim izmjenama koje bi mogle utjecati na sigurnost ispitanika ili izmijeniti tumačenje znanstvenih dokumenata koji su dostavljeni kao potpora provođenju ispitivanja ili su na drugi način značajni, naručitelj obavještuje nadležna tijela dotične države članice ili država članica o razlozima za uvođenje tih izmjena kao i o njihovom sadržaju, a obavještuje i dotični etički odbor ili odbore, u skladu s člancima 6. i 9.

Na temelju podataka spomenutih u članku 6. stavku 3. i u skladu s člankom 7., Etički odbor daje svoje mišljenje u roku od najviše 35 dana od datuma zaprimanja predložene izmjene u odgovarajućem obliku. Ako je to mišljenje negativno naručitelj ne smije provesti izmjenu protokola ispitivanja.

Ako je mišljenje Etičkog odbora pozitivno i nadležna tijela država članica nisu navela razloge za neprihvatanje gore spomenutih znatnih izmjena, naručitelj nastavlja s provođenjem kliničkog ispitivanja na temelju izmijenjenog plana ispitivanja. U suprotnom slučaju, naručitelj ili uvažava razloge za neprihvatanje i prema tome prilagođava predložene izmjene plana ispitivanja, ili povlači predloženu izmjenu;

- (b) ne dovodeći u pitanje točku (a), ovisno o okolnostima, a posebno o pojavi nekog novog događaja povezanog s provođenjem ispitivanja ili razvojem lijeka u ispitivanju koji bi mogao utjecati na sigurnost ispitanika, naručitelj i ispitivač moraju poduzeti odgovarajuće hitne mjere za zaštitu ispitanika od svake neposredne opasnosti. Naručitelj o tim novim događajima i poduzetim mjerama odmah obavještuje nadležna tijela, a pobrinut će se da istodobno o tome obavijesti i Etički odbor;
- (c) u roku od 90 dana od završetka kliničkog ispitivanja, naručitelj obavještuje nadležna tijela dotične države članice ili država članica i Etički odbor da je kliničko ispitivanje završeno. Ako se ispitivanje mora prekinuti ranije, taj rok se skraćuje na 15 dana; razloge za taj postupak treba jasno obrazložiti.

Članak 11.

Razmjena informacija

1. Države članice na čijem se području klinička ispitivanja provode unose u europsku bazu podataka, koja je dostupna samo nadležnim tijelima država članica, Agenciji i Komisiji sljedeće podatke:

- (a) izvratke iz zahtjeva za odobrenje spomenutog u članku 9. stavku 2.;
- (b) sve izmjene zahtjeva, kako je predviđeno člankom 9. stavkom 3.;
- (c) sve izmjene plana ispitivanja, kako je predviđeno točkom (a) članka 10.;
- (d) pozitivno mišljenje Etičkog odbora;

▼B

- (e) proglašenje završetka kliničkog ispitivanja; i
- (f) podatke o izvršenoj inspekciji o poštovanju zahtjeva dobre kliničke prakse;

2. Na potkrijepljeni upit bilo koje države članice, Agencije ili Komisije, nadležno tijelo kojemu je zahtjev za odobrenje podnesen pruža sve dodatne informacije u vezi dotičnog kliničkog ispitivanja, osim onih koje se već nalaze u europskoj bazi podataka.

3. Savjetujući se s državama članicama, Komisija sastavlja i objavljuje detaljne smjernice o relevantnim podacima koji se moraju unijeti u europsku bazu podataka koju vodi uz pomoć Agencije, kao i metodama za elektroničku razmjenu podataka. Tako sastavljene smjernice jamče da se tajnost podataka strogo poštuje.

▼M1

4. Iznimno od odredaba stavka 1., Agencija će javno objaviti dio podataka o pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima, unesenim u Europsku bazu podataka, sukladno odredbama Uredbe (EZ) broj 1901/2006 Europskog parlamenta i Vijeća od 12. prosinca 2006. o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu⁽¹⁾.

▼B*Članak 12.***Obustavljanje ispitivanja ili kršenja**

1. Ako država članica ima opravdane razloge za sumnju da se uvjeti iz zahtjeva za odobrenje spomenutog u članku 9. stavku 2. više ne poštuju ili ima podatke koji upućuju na sumnju u neškodljivost ili znanstvenu vrijednost kliničkog ispitivanja, ona može obustaviti ili zabraniti kliničko ispitivanje. O tome obavješćuju naručitelja.

Prije nego država članica donese svoju odluku, ona će, osim u slučaju neposredne opasnosti, zatražiti od naručitelja i/ili ispitivača da donesu mišljenje u roku od tjedan dana.

U tom slučaju, dotično nadležno tijelo odmah obavješćuju druga nadležna tijela, dotični Etički odbor, Agenciju i Komisiju o odluci da obustavi ili zabrani ispitivanje te obrazlažu tu odluku.

2. Kad nadležno tijelo ima opravdane razloge za sumnju da naručitelj ili ispitivač ili bilo koja osoba uključena u ispitivanje više ne ispunjava utvrđene obveze, o tome ju odmah obavješćuje i navodi koje aktivnosti treba poduzeti da se to ispravi. Dotično nadležno tijelo o tim aktivnostima odmah obavješćuje Etički odbor, druga nadležna tijela i Komisiju.

*Članak 13.***Proizvodnja i uvoz ispitivanih lijekova****▼M2**

1. Države članice poduzimaju sve potrebne mjere kako bi osigurale da je posjedovanje odobrenja uvjet za proizvodnju ili uvoz medicinskih proizvoda za ispitivanje.

Komisija utvrđuje minimalne zahtjeve koje moraju ispuniti podnositelj zahtjeva, a naknadno i nositelj odobrenja kako bi im se dodijelilo odobrenje.

⁽¹⁾ SL L 378, 27.12.2006., str. 1.

▼ M2

Te mjere, namijenjene izmjeni elemenata ove Direktive koji nisu ključni dopunjujući je, usvajaju se u skladu s regulatornim postupkom s kontrolom iz članka 21. stavka 3.

▼ M3

Odstupajući od prvog podstavka, nadležna tijela Ujedinjene Kraljevine u vezi sa Sjevernom Irskom i, do 31. prosinca 2024., nadležna tijela Cipra, Irske i Malte dopuštaju uvoz ispitivanih lijekova iz dijelova Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske bez takvog odobrenja ako su ispunjeni svi sljedeći uvjeti:

- (a) ispitivani lijekovi koji se uvoze u Cipar, Irsku, Maltu ili Sjevernu Irsku podvrgnuti su izdavanju potvrde za puštanje serije u promet ili u Uniji, kako je predviđeno u stavku 3. točki (a), ili u dijelovima Ujedinjene Kraljevine osim Sjeverne Irske, u skladu sa zahtjevima iz stavka 3. točke (b);
- (b) ispitivani lijekovi stavljaju se na raspolaganje samo ispitanicima u državi članici u koju se ti ispitivani lijekovi uvoze ili, ako se uvoze u Sjevernu Irsku, stavljaju se na raspolaganje samo ispitanicima u Sjevernoj Irskoj.

▼ B

2. Države članice poduzimaju sve odgovarajuće mjere kako bi se zajamčilo da nositelj odobrenja spomenutog u stavku 1. ima stalno i trajno na raspolaganju usluge najmanje jedne kvalificirane osobe koja će, u skladu s uvjetima utvrđenima u članku 23. Druge direktive Vijeća 75/319/EEZ od 20. svibnja 1975. o usklađivanju odredbi utvrđenih zakonom i drugim propisima za zaštićene lijekove⁽¹⁾, posebno biti odgovorna za izvršavanje zadataka navedenih u stavku 3. ovog članka.

3. Države članice poduzimaju sve odgovarajuće mjere kako bi zajamčile da kvalificirana osoba spomenuta u članku 21. Direktive 75/319/EEZ, bez utjecaja na njezin odnos s proizvođačem ili uvoznikom, a u kontekstu postupaka navedenih u članku 25. spomenute Direktive, jamči:

- (a) da u slučaju kad se ispitivani lijekovi proizvode u dotičnoj državi članici, svaka serija lijekova bude proizvedena i provjerena u skladu sa zahtjevima Direktive Komisije 91/356/EEZ od 13. lipnja 1991. o utvrđivanju načela i smjernica dobre proizvođačke prakse za lijekove namijenjene za humanu uporabu⁽²⁾, specifikacijom proizvoda i dostavljenim podacima sukladno članku 9. stavku 2. Direktive;
- (b) da u slučaju kad se ispitivani lijekovi proizvode u trećim zemljama, svaka proizvodna serija bude proizvedena i provjerena u skladu sa standardima dobre proizvođačke prakse koji su u najmanju ruku istovjetni onima utvrđenima Direktivom Komisije 91/356/EEZ, budu u skladu sa specifikacijom proizvoda, te da svaka proizvodna serija bude provjerena u skladu s dostavljenim podacima sukladno članku 9. stavku 2. Direktive;
- (c) da u slučaju kad se ispitivani lijek koristi kao lijek usporedbe, a proizveden je u trećoj zemlji, i ima odobrenje za stavljanje u promet, ali se za njega ne može dobiti dokumentacija koja potvrđuje da je svaka proizvodna serija bila proizvedena u uvjetima koji su u

⁽¹⁾ SL L 147, 9.6.1975., str. 13. Direktiva kako je zadnje izmijenjena Direktivom Vijeća 93/39/EZ (SL L 214, 24.8.1993., str. 22.).

⁽²⁾ SL L 193, 17.7.1991., str. 30.

▼B

najmanju ruku istovjetni gore spomenutim standardima dobre proizvođačke prakse, jamči da je svaka proizvodna serija podvrgnuta odgovarajućim analizama, testovima ili provjerama nužnima da se potvrdi njegova kakvoća u skladu s dostavljenim podacima sukladno članku 9. stavku 2. ove Direktive.

Detaljne smjernice o elementima koji se moraju uzeti u obzir prilikom vrednovanja proizvoda u svrhu puštanja u promet serija u Zajednici, sastavljaju se sukladno smjernicama za dobru proizvođačku praksu, a posebno Dodatku 13. spomenutim smjernicama. Te smjernice se usvajaju u skladu s postupcima navedenima u članku 21. stavku 2. ove Direktive i objavljuju u skladu s člankom 19.a Direktive 75/319/EEZ.

U onoj mjeri u kojoj je udovoljeno odredbama utvrđenima točkama (a), (b) ili (c), ispitivani lijekovi neće se morati podvrgnuti dodatnim provjerama ako se uvoze u drugu državu članicu zajedno s potvrdom o puštanju serije u promet koju je potpisala kvalificirana osoba.

4. U svim slučajevima, kvalificirana osoba mora potvrditi u registru ili istovrijednom dokumentu da svaka proizvodna serija zadovoljava odredbe ovog članka. Spomenuti registar ili istovrijedni dokument mora se ažurirati i u njega upisivati svaka obavljena radnja, a mora biti na raspolaganju nadležnom tijelu za razdoblje navedeno u odredbama dotičnih država članica. To razdoblje nikako ne smije biti kraće od pet godina.

5. Svaka osoba koja je obavljala poslove kvalificirane osobe navedene u članku 21. Direktive 75/319/EEZ o lijekovima u ispitivanju u vrijeme primjene ove Direktive u državi članici gdje se ta osoba nalazi, a koja ne zadovoljava uvjete utvrđene člancima 23. i 24. ove Direktive, ovlašćuje se da nastavi te aktivnosti u dotičnoj državi članici.

Članak 14.

Označivanje

Komisija u smjernicama za dobru proizvođačku praksu za ispitivanje lijekove usvojenima u skladu s člankom 19.a Direktive 75/319/EEZ objavljuje podatke koji moraju biti navedeni na vanjskom pakiranju ili ako nema vanjskog pakiranja na prvom pakiranju, barem na službenom jeziku/jezicima države članice.

Povrh toga, tim se smjernicama predviđaju prilagođene odredbe za označivanje ispitivanih lijekova namijenjenih kliničkim ispitivanjima sljedećih karakteristika:

- planiranje ispitivanja ne zahtijeva posebnu proizvodnju ili postupak pakiranja,
- ispitivanje se provodi sa lijekovima koji, u državi članici koje se tiče ispitivanje, imaju odobrenje za stavljanje lijeka u promet u smislu Direktive 65/65/EEZ i proizvode se ili uvoze u skladu s odredbama Direktive 75/319/EEZ,
- pacijenti koji sudjeluju u ispitivanju imaju iste karakteristike kao što su one obuhvaćene indikacijom navedenom u gore spomenutom odobrenju.



Članak 15.

Provjera sukladnosti ispitivanih lijekova sa zahtjevima dobre kliničke i proizvođačke prakse

1. Kako bi provjerile poštuju li se odredbe o dobroj kliničkoj i proizvođačkoj praksi, države članice imenuju inspektore koji provode inspekciju mjesta na kojima se provode klinička ispitivanja, posebno mjesto ili mjesta ispitivanja, mjesto proizvodnje ispitivanog lijeka, laboratorije koji se u kliničkim ispitivanjima koriste za analize, i/ili naručiteljeve prostorije.

Inspekcije provodi nadležno tijelo dotične države članice koje o tome obavješćuje Agenciju; one se provode u ime Zajednice, a rezultate moraju priznati sve ostale države članice. Inspekcije koordinira Agencija u okviru svojih ovlasti, sukladno Uredbi (EEZ) br. 2309/93. Država članica može po tom pitanju zatražiti pomoć od druge države članice.

2. Nakon inspekcije potrebno je pripremiti izvješće o inspekciji. Isto se mora staviti na raspolaganje naručitelju, ali se moraju štititi aspekti tajnosti. Ono se može staviti na raspolaganje drugim državama članicama, Etičkom odboru i Agenciji na njihov opravdani zahtjev.

3. Na zahtjev Agencije, u okviru njezinih ovlasti i u skladu s Uredbom (EEZ) br. 2309/93, ili na zahtjev jedne od država članica, te nakon konzultacija s dotičnim državama članicama, Komisija može zatražiti novu inspekciju ako bi provjera poštovanja ove Direktive ustanovila razlike između država članica.

4. Podložno svim aranžmanima koji su zaključeni između Zajednice i trećih zemalja, po primitku opravdanog zahtjeva države članice ili na vlastitu inicijativu, Komisija ili država članica mogu predložiti da se mjesto ispitivanja i/ili naručiteljeve prostorije i/ili proizvođač s sjedištem u trećoj zemlji podvrgnu inspekciji. Inspekciju obavljaju kvalificirani inspektori Zajednice.

5. Detaljne smjernice o dokumentaciji kliničkog ispitivanja, koja čini glavnu evidenciju ispitivanja, o arhiviranju, kvalifikaciji inspektora i inspekcijskim postupcima kojima se provjerava da li je dotično kliničko ispitivanje u skladu s ovom Direktivom, usvajaju se i revidiraju u skladu s postupcima navedenima u članku 21. stavku 2.

Članak 16.

Prijavljivanje štetnih događaja

1. Ispitivač naručitelju odmah prijavljuje sve ozbiljne štetne događaje osim onih za koje se u planu ispitivanja ili uputi za ispitivača navodi da ne zahtijevaju hitno prijavljivanje. Nakon hitne prijave treba dostaviti detaljno, pisano izvješće. U hitnom izvješću, kao i u izvješćima praćenja ispitanci se identificiraju prema jedinstvenim, šifriranim brojevima koji su im dodijeljeni.

2. Štetni događaji i/ili abnormalni laboratorijski nalazi koji su u protokolu ispitivanja spomenuti kao kritični za ocjenu sigurnosti moraju se prijaviti naručitelju u skladu sa zahtjevima za prijavljivanje i u rokovima navedenim u planu ispitivanja.

▼B

3. U slučaju prijavljene smrti ispitanika, ispitivač mora naručitelju i Etičkom odboru dostaviti sve zatražene dodatne informacije.

4. Naručitelj vodi detaljnu evidenciju svih štetnih događaja koje mu je prijavio ispitivač ili ispitivači. Ta se evidencija dostavlja državama članicama na čijem se području provodi kliničko ispitivanje, na njihov zahtjev.

*Članak 17.***Prijavljivanje ozbiljnih nuspojava**

1. (a) Naručitelj će se pobrinuti da se svi relevantni podaci o sumnji na ozbiljnu, neočekivanu nuspojavu koja je smrtonosna ili opasna po život što prije zabilježe i prijave nadležnim tijelima u svim državama članicama i Etičkom odboru najkasnije u roku od sedam dana nakon što je naručitelj zaprimio prijavu o takvom slučaju, te da se odgovarajući podaci o praćenju nakon toga dostave u roku od dodatnih osam dana.
- (b) Sve ostale sumnje na ozbiljne, neočekivane nuspojave prijavljuju se dotičnim nadležnim tijelima i Etičkom odboru što je moguće prije, ali u roku od najviše petnaest dana od dana kad je naručitelj zaprimio prvu prijavu.
- (c) Svaka država članica će se pobrinuti da se zabilježe sve sumnje na neočekivane, ozbiljne nuspojave ispitivanog lijeka koje su joj prijavljene.
- (d) Naručitelj o tome također obavješćuje sve ispitivače.
2. Jedanput godišnje tijekom provođenja kliničkog ispitivanja, naručitelj državama članicama na čijem se području kliničko ispitivanje provodi i Etičkom odboru dostavlja popis svih sumnji na ozbiljne nuspojave koje su se pojavile tijekom tog razdoblja kao i izvješće o sigurnosti ispitanika.
3. (a) Svaka država članica će se pobrinuti da se sve sumnje na neočekivane, ozbiljne nuspojave ispitivanog lijeka koje su joj prijavljene odmah unesu u europsku bazu podataka, koja će, u skladu s člankom 11. stavkom 1., biti dostupna jedino nadležnim tijelima država članica, Agenciji i Komisiji.
- (b) Agencija podatke koje joj je dostavio naručitelj stavlja na raspolaganje nadležnim tijelima država članica.

*Članak 18.***Smjernice za izvješća**

Komisija će, savjetujući se s Agencijom, državama članicama i zainteresiranim stranama, sastaviti i objaviti detaljne smjernice o prikupljanju, provjeri i prikazu štetnih događaja/nuspojava, zajedno s postupcima dešifriranja za neočekivane, ozbiljne nuspojave.

▼B*Članak 19.***Opće odredbe**

Ova Direktiva ne dovodi u pitanje civilnu i kaznenu odgovornost naručitelja ili ispitivača. U tu svrhu, naručitelj ili njegov zakonski predstavnik mora imati poslovno sjedište u Zajednici.

Ako države članice nisu utvrdile točne uvjete za izuzetne okolnosti, naručitelj mora besplatno osigurati lijekove u ispitivanju, i ovisno o situaciji, sredstva i uređaje koja se upotrebljavaju za njihovu primjenu.

Države članice o tome obavješćuju Komisiju.

▼M2*Članak 20.*

Komisija prilagođava ovu Direktivu kako bi uzela u obzir znanstveni i tehnički napredak.

Te mjere, namijenjene izmjeni elemenata ove Direktive koji nisu ključni, usvajaju se u skladu s regulatornim postupkom s kontrolom iz članka 21. stavka 3.

Članak 21.

1. Komisiji pomaže Stalni odbor za lijekove za ljudsku upotrebu iz članka 121. stavka 1. Direktive 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za ljudsku uporabu ⁽¹⁾.

2. Prilikom upućivanja na ovaj stavak primjenjuju se članci 5. i 7. Odluke Vijeća 1999/468/EZ, uzimajući u obzir odredbe njezinog članka 8.

Rok iz članka 5. stavka 6. Odluke 1999/468/EZ je tri mjeseca.

3. Prilikom upućivanja na ovaj stavak primjenjuju se članak 5.a stavci 1. do 4. i članak 7. Odluke 1999/468/EZ, uzimajući u obzir odredbe njezinog članka 8.

▼B*Članak 22.***Primjena**

1. Države članice donose i objavljuju zakone i druge propise potrebne za usklađivanje s ovom Direktivom najkasnije do 1. svibnja 2003. One o tome odmah obavješćuju Komisiju.

Ove se odredbe počinju primjenjivati najkasnije 1. svibnja 2004.

Kad države članice donose ove odredbe, te odredbe prilikom njihove službene objave sadržavaju uputu na ovu Direktivu ili se uz njih navodi takva uputa. Načine toga upućivanja određuju države članice.

⁽¹⁾ SL L 311, 28.11.2001., str. 67.

▼B

2. Države članice Komisiji dostavljaju tekst odredaba nacionalnog zakonodavstva koje donesu u području na koje se odnosi ova Direktiva.

Članak 23.

Stupanje na snagu

Ova Direktiva stupa na snagu na dan objave u *Službenom listu Europskih zajednica*.

Članak 24.

Adresati

Ova je Direktiva upućena državama članicama.