GEMENSAM STÅNDPUNKT (EG) nr 44/2000

antagen av rådet den 20 juli 2000

inför antagandet av Europaparlamentets och rådets direktiv 2000/.../EG av den ... om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel

(2000/C 300/03)

EUROPAPARLAMENTET OCH EUROPEISKA UNIONENS RÅD HAR ANTAGIT DETTA DIREKTIV

med beaktande av Fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen, särskilt artikel 95 i detta,

med beaktande av kommissionens förslag [1],

med beaktande av Ekonomiska och sociala kommitténs yttrande [2],

i enlighet med förfarandet i artikel 251 i fördraget [3], och

av följande skäl:

(1) I rådets direktiv 65/65/EEG av den 26 januari 1965 om tillnärmning av bestämmelser som fastställs genom lagar eller andra författningar och som gäller läkemedel [4] föreskrivs att ansökan om försäljningstillstånd för läkemedel skall åtföljas av uppgifter och dokumentation om resultaten av de undersökningar och kliniska prövningar som utförts på produkten. I rådets direktiv 75/318/EEG av den 20 maj 1975 om tillnärmning av medlemsstaternas lagstiftning om analytiska, farmakologiska, toxikologiska och kliniska normer och prövningsplaner för undersökning av läkemedel [5] fastställs enhetliga regler för sammanställning och framläggande av uppgifter och dokumentation.

(2) De vedertagna grundprinciperna för hur kliniska prövningar skall utföras på människor grundar sig på skyddet av de mänskliga rättigheterna och mänsklig värdighet vid biologiska och medicinska tillämpningar sådana de kommer till uttryck i exempelvis Helsingforsdeklarationen i 1996 års lydelse. Försökspersonernas skydd säkerställs genom riskbedömningar baserade på resultaten av de toxikologiska undersökningar som utförs före en klinisk prövning, genom granskningar som utförs av etikkommittéer och av medlemsstaternas behöriga myndigheter samt genom reglerna om skydd av personuppgifter.

(3) Det åligger medlemsstaterna att fastställa regler för att säkerställa skyddet av personer som är oförmögna att ge sitt samtycke till medverkan i klinisk prövning, exempelvis barn eller förståndshandikappade vuxna. Sådana personers samtycke bör lämnas av den person eller det organ som föreskrivs i lag.

(4) För att på bästa sätt säkerställa skyddet av hälsan kommer föråldrade prövningar eller upprepningar av prövningar som redan gjorts inte att utföras vare sig inom gemenskapen eller i tredje land. Därför bör harmoniseringen av de tekniska kraven för utvecklingen av läkemedel ske inom en lämplig ram, i synnerhet inom Internationella harmoniseringskonferensens ram.

(5) Sådana läkemedel som omfattas av tillämpningsområdet för del A av bilagan till rådets förordning (EEG) nr 2309/93 av den 22 juli 1993 om gemenskapsförfaranden för godkännande för försäljning av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet [6], där produkter avsedda för gen- och cellterapi ingår, måste för att av kommissionen erhålla ett godkännande för försäljning obligatoriskt undergå en vetenskaplig bedömning genom Europeiska läkemedelsmyndighetens (nedan kallad läkemedelsmyndigheten) försorg med stöd av kommittén för farmaceutiska specialiteter,

---

(1) EGT C 306, 8.10.1997, s. 9 och EGT C 161, 8.6.1999, s. 5.
(2) EGT C 95, 30.3.1998, s. 1.
(3) Europaparlamentets yttrande av den 17 november 1998 (EGT C 379, 7.12.1998, s. 27) rådets gemensamma ståndpunkt av den 20 juli 2000 och Europaparlamentets beslut av den ... (ännu ej offentliggjort i EGT).
(4) EGT 22, 9.2.1965, s. 1/65. Direktivet senast ändrat genom rådets direktiv 93/39/EEG (EGT L 214, 24.8.1993, s. 22).
(5) EGT L 147, 9.6.1975, s. 1. Direktivet senast ändrat genom kommissionens direktiv 1999/83/EG (EGT L 243, 15.9.1999, s. 9).
(6) EGT L 214, 24.8.1993, s. 1. Förordningen senast ändrad genom kommissionens förordning (EG) nr 649/98 (EGT L 88, 24.3.1998, s. 7).

innan kommissionen kan meddela godkännande för försäljning. Vid denna bedömning får kommittén kräva fullständiga uppgifter om resultaten av de kliniska prövningar som ligger till grund för ansökan om godkännande för försäljning och följaktligen om hur prövningarna har utförts, och den får till och med kräva att den som ansöker om nämnda godkännande gör kompletterande kliniska prövningar. Det bör därför fastställas bestämmelser som möjliggör för läkemedelsmyndigheten att förfoga över samtliga uppgifter om genomförandet av kliniska prövningar av sådana läkemedel.

(6) Om ett enda yttrande avges för varje berörd medlemsstat minskar fördröjningen av prövningens påbörjande utan att försökspersonernas välbefinnande sätts på spel och utan att möjligheten att neka prövning på vissa prövningsställen fråntas.

(7) De medlemsstater där en klinisk prövning äger rum bör ha tillgång till information om prövningens innehåll samt om dess påbörjande och avslutning, och övriga medlemsstater bör kunna få tillgång till samma information. Det bör därför upprättas en europeisk databas med dessa uppgifter, varvid sekretessbestämmelserna skall respekteras.

(8) Kliniska prövningar är ett komplicerat arbete, som i regel pågår ett eller flera år och där flera aktörer och olika prövningsställen deltar, ofta i olika medlemsstater. Medlemsstaternas nuvarande praxis skiljer sig avsevärt åt vad gäller reglerna för påbörjande och utförande av kliniska prövningar och kraven för genomförandet, vilket leder till komplikationer och förseningar som kan förhindra ett effektivt genomförande av prövningarna inom gemenskapen. Det är därför nödvändigt att förenkla och harmonisera de administrativa bestämmelserna avseende dessa prövningar genom att det fastställs ett klart och öppet förfarande och skapas förhållanden som gynnar en effektiv samordning av de kliniska prövningarna genom de berörda organen inom gemenskapen.

(9) Principerna för god tillverkningssed bör tillämpas på de läkemedel som prövas.

(10) Särskilda bestämmelser bör fastställas för märkning av dessa läkemedel.

(11) Kontroll av att god klinisk sed följs och kontroll av uppgifterna, informationen och handlingarna för att bekräfta att de har upprättats, registrerats och rapporterats på ett korrekt sätt är oumbärlig för att försökspersoners medverkan i kliniska prövningar skall kunna rättfärdigas.

(12) Försökspersonerna bör ge sitt samtycke till att personuppgifter om dem kan komma att granskas vid en inspektion av behöriga myndigheter och bemyndigade personer, varvid uppgifterna kommer att behandlas strängt konfidentiellt och inte offentliggöras.

(13) Detta direktiv är tillämpligt utan att det påverkar tillämpningen av Europaparlamentets och rådets direktiv 95/46/EG av den 24 oktober 1995 om skydd för enskilda personer med avseende på behandling av personuppgifter och om det fria flödet av sådana uppgifter [1].

(14) Det är också nödvändigt att vidta åtgärder för övervakning av biverkningar som uppträder vid kliniska prövningar med hjälp av gemenskapens säkerhetsövervakningssystem (pharmacovigilance) för att säkerställa att en klinisk prövning som visar sig medföra en oacceptabel risknivå omedelbart avbryts.

(15) De åtgärder som krävs för att genomföra detta direktiv bör antas i enlighet med rådets beslut 1999/468/EG av den 28 juni 1999 om de förfaranden som skall tillämpas vid utövandet av kommissionens genomförandebefogenheter [2].

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

Tillämpningsområde

1. I detta direktiv fastställs särskilda bestämmelser för sådana kliniska prövningar, inklusive multicenterprövningar som utförs på människor och som avser läkemedel enligt definitionen i artikel 1 i direktiv 65/65/EEG, särskilt avseende tillämpningen av god klinisk sed. Det här direktivet är inte tillämpligt på observationsstudier.

2. God klinisk sed utgör en rad internationellt erkända etiska och vetenskapliga kvalitetskrav som måste beaktas vid utformningen, genomförandet, registreringen och rapporteringen av en klinisk prövning där försökspersoner medverkar. Om god klinisk sed efterlevs, tryggas försökspersonernas rättigheter, säkerhet och välbefinnande, och resultaten av de kliniska prövningarna blir trovärdiga.

3. Principerna för god klinisk sed samt detaljerade riktlinjer i enlighet med dessa principer skall antas och vid behov omarbetas, så att hänsyn tas till vetenskaplig och teknisk utveckling i enlighet med det förfarande som avses i artikel 19.2.

---

[1] EGT L 281, 23.11.1995, s. 31.
[2] EGT L 184, 17.7.1999, s. 23.

Kommissionen skall offentliggöra dessa detaljerade riktlinjer.

4. Alla kliniska prövningar, inklusive studier av biotillgänglighet och bioekvivalens, skall utformas, genomföras och rapporteras enligt principerna för god klinisk sed.

Artikel 2

Definitioner

I detta direktiv används följande beteckningar med de betydelser som här anges.

a) *klinisk prövning:* varje undersökning som utförs på människor i syfte att fastställa eller bekräfta kliniska, farmakologiska och/eller andra farmakodynamiska effekter av ett eller flera prövningsläkemedel, och/eller att identifiera biverkningarna av ett eller flera läkemedel som prövas, och/eller att studera upptagning, distribution, ämnesomsättning och utsöndring av ett eller flera läkemedel som prövas, i syfte att klargöra preparatets/preparatens säkerhet och/eller effektivitet.

Häri inbegrips kliniska prövningar som utförs på ett eller flera prövningsställen i en eller flera medlemsstater.

b) *klinisk multicenterprövning:* klinisk prövning som utförs enligt samma prövningsprotokoll, men på mer än ett ställe och sålunda av mer än en prövare. Prövningsställena kan ligga i en enda medlemsstat, i flera medlemsstater och/eller i medlemsstater och tredje länder.

c) *observationsstudie:* studie inom vars ram läkemedlet/läkemedlen förskrivs på sedvanligt sätt i enlighet med de villkor som fastställs i godkännandet för försäljning. Den behandlingsstrategi som skall tillämpas för patienten fastställs inte i förväg genom ett prövningsprotokoll utan följer av vad som är brukligt, och beslutet om förskrivning av läkemedlet skall vara tydligt skilt från beslutet om att ta med patienten i studien. Ingen ytterligare diagnostik eller övervakning får användas för patienterna, och epidemiologiska metoder skall användas för att analysera insamlade uppgifter.

d) *prövningsläkemedel:* En farmaceutisk beredning av en aktiv substans eller placebo som prövas eller används som referens vid en klinisk prövning, inklusive produkter som redan har godkänts för försäljning men som används eller sätts samman (formulerad eller förpackad) på annat sätt än det godkända, eller som används för en icke godkänd indikation, eller för att få ytterligare information om en redan godkänd användning.

e) *sponsor:* person, företag, institution eller organisation som ansvarar för att inleda, organisera och/eller finansiera en klinisk prövning.

f) *prövare:* person som ansvarar för genomförandet av den kliniska prövningen på ett prövningsställe. Om prövningen på ett prövningsställe genomförs av ett forskarlag, är prövaren ansvarig för forskarlaget och kan benämnas ansvarig prövare.

g) *prövarens broschyr:* sammanställning av de kliniska och icke-kliniska uppgifter om det/de läkemedel som prövas som är relevanta för studien av detta/dessa läkemedel på människor.

h) *prövningsprotokoll:* dokument som beskriver prövningens syfte(n), utformning, metod, statistiska överväganden och uppläggning. Begreppet prövningsprotokoll täcker både det ursprungliga prövningsprotokollet, senare versioner av det och ändringar i detta.

i) *försöksperson:* person som deltar i en klinisk prövning och antingen får det läkemedel som prövas, eller ingår i en kontrollgrupp.

j) *informerat samtycke:* beslut om att delta i en klinisk prövning vilket fattas frivilligt, av en person som har blivit vederbörligen informerad om detaljerna och erhållit lämplig dokumentation om denne är förmögen att lämna sitt samtycke eller, i annat fall, av personens juridiska ombud och/eller en myndighet och/eller en person och/eller ett organ som föreskrivs i lag.

k) *etikkommitté:* oberoende organ i en medlemsstat bestående av yrkesverksamma inom vården och lekmän med uppgift att skydda försökspersonernas rättigheter, säkerhet och välbefinnande och att i detta avseende skapa förtroende hos allmänheten, bland annat genom att avge yttranden om prövningsprotokollet, om prövarnas lämplighet, om utrustningen samt om de metoder och de dokument som skall användas för att informera försökspersonerna så att dessa kan lämna sitt informerade samtycke.

l) *inspektion:* den verksamhet som skall bedrivas av en behörig myndighet i form av en officiell granskning av handlingar, utrustning, registreringar, arrangemang för kvalitetssäkring och alla andra resurser som enligt den behöriga myndighetens bedömning har samband med den kliniska prövningen och som kan finnas på prövningsstället, hos sponsorerna och/eller den organisation som kontrakteras för forskning eller andra anläggningar som den behöriga myndigheten anser behöver inspekteras.

m) *incident:* varje skadlig medicinsk händelse hos en patient eller försöksperson som fått ett läkemedel och vilken inte nödvändigtvis har orsakssamband med behandlingen i fråga.

n) *biverkning:* varje skadlig och oavsedd reaktion på ett prövningsläkemedel, oavsett dos.

o) *allvarlig incident eller allvarlig biverkning:* varje incident eller biverkning som oavsett dos leder till döden, är livshotande, medför sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, orsakar bestående eller betydande invaliditet/funktionsnedsättning eller förorsakar en medfödd anomali eller missbildning.

p) *oförutsedd biverkning:* biverkning vars karaktär eller allvarlighet inte överensstämmer med uppgifterna om produkten (exempelvis prövarens broschyr för ett icke godkänt försöksläkemedel eller, för en godkänd produkt, uppgifterna i sammanfattningen av produktens egenskaper).

Artikel 3

Skydd av försökspersoner vid kliniska prövningar

1. Detta direktiv skall inte påverkas av tillämpningen av nationella bestämmelser om skydd av försökspersoner vid kliniska prövningar om dessa är mer omfattande än i detta direktiv, i den mån de överensstämmer med de förfaranden och tidsfrister som anges i detta direktiv.

2. Kliniska prövningar får endast utföras under förutsättning att i synnerhet

a) de förutsägbara riskerna och obehagen har avvägts med hänsyn till den individuella nyttan för försökspersonen och för samhället. En klinisk prövning får påbörjas eller fortsättas endast om den förväntade nyttan rättfärdigar riskerna,

b) försökspersonens rätt till fysisk och mental integritet samt till privatliv säkerställs, liksom rätten till skydd av de uppgifter som rör honom i enlighet med bestämmelserna i direktiv 95/46/EG,

c) försökspersonens informerade samtycke har inhämtats i laga ordning,

d) försökspersonen när som helst utan att lida förfång kan avsluta sin medverkan i en klinisk prövning genom att återkalla sitt informerade samtycke.

3. Ansvaret för den medicinska vård som ges försökspersonen och för de medicinska beslut som fattas beträffande denne, skall åvila en behörig läkare eller i förekommande fall en behörig tandläkare.

4. Försökspersonen skall ha tillgång till en kontaktpunkt där ytterligare information kan erhållas.

Artikel 4

Etikkommitté

1. För genomförandet av kliniska prövningar skall medlemsstaterna vidta de åtgärder som krävs för att inrätta etikkommittéer och för att se till att dessa kommittéer kan fungera.

2. Etikkommittén skall avge sitt yttrande innan en klinisk prövning inleds, till vilken den anmodats ta ställning.

3. Vid utarbetandet av yttrandet skall etikkommittén ta särskild hänsyn till

a) hur relevant den kliniska prövningen och dess utformning är,

b) prövningsprotokollet,

c) prövarens och dennes medarbetares lämplighet,

d) prövarens broschyr,

e) utrustningens kvalitet,

f) huruvida den skriftliga information som skall lämnas är adekvat och uttömmande, och det förfarande som skall användas för att inhämta informerat samtycke,

g) bestämmelser om skadestånd eller gottgörelse för det fall då en försöksperson skadas eller avlider till följd av en klinisk prövning,

h) vilka försäkringar eller ansvarsförbindelser som finns för att täcka prövarens och sponsorns ansvar,

i) med vilka belopp och i vilka fomer en prövare och försökspersoner kan få belöning eller kompensation för att de deltar i en klinisk prövning samt de relevanta punkterna i varje avtal mellan sponsorn och prövningsstället,

j) formerna för rekrytering av försökspersoner.

4. Trots bestämmelserna i denna artikel får en medlemsstat besluta att ge den behöriga myndighet som staten utser i enlighet med artikel 7 i uppdrag att granska de förhållanden som anges i punkt 3 g, 3 h, och 3 i i denna artikel och att avge ett yttrande i frågan.

När en medlemsstat åberopar denna bestämmelse skall den informera kommissionen, de övriga medlemsstaterna samt läkemedelsmyndigheten.

5. Etikkommittén skall förfoga över en tidsfrist på högst 60 dagar efter det att en fullständig ansökan mottagits för att lämna ett motiverat yttrande till sökanden och till den berörda medlemsstatens behöriga myndighet.

6. Under den tid då ansökan granskas får den etikkommittén endast vid ett tillfälle begära information som kompletterar den information som den sökande redan tillhandahållit. Den tidsfrist som fastställs i punkt 5 skall upphöra att löpa fram till dess den kompletterande informationen erhålls.

7. Ingen förlängning av den tidsfrist som avses i punkt 5 får medges utom när det rör sig om prövningar som berör läkemedel för genterapi och somatisk cellterapi, inklusive xenogen cellterapi.

Artikel 5

Enda yttrande

För kliniska multicenterprövningar begränsade till en enda medlemsstats territorium skall medlemsstaterna fastställa ett förfarande genom vilket, oavsett antalet etikkommittéer, ett enda yttrande avges för medlemsstaten i fråga.

Vid kliniska multicenterprövningar som utförs i flera medlemsstater samtidigt skall ett enda yttrande avges för varje medlemsstat som berörs av den kliniska prövningen.

Artikel 6

Detaljerade riktlinjer

Kommissionen skall, i samråd med medlemsstaterna och de berörda parterna, utarbeta och offentliggöra detaljerade riktlinjer för hur en ansökan skall utformas och vilka handlingar som skall bifogas en begäran om yttrande från en etikkommitté, särskilt vad gäller informationen till försökspersonerna och lämpliga säkerhetsåtgärder för skydd av personuppgifter.

Artikel 7

Påbörjande av en klinisk prövning

1. Medlemsstaterna skall vidta de åtgärder som är nödvändiga för att det förfarande som avses i denna artikel tillämpas vid påbörjandet av en klinisk prövning.

Sponsorn får inte påbörja den kliniska prövningen förrän etikkommittén har avgett ett positivt yttrande och endast under förutsättning att den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten inte har meddelat sponsorn att den har motiverade invändningar. De förfaranden genom vilka dessa beslut fattas kan äga rum samtidigt eller vid ett annat tillfälle, beroende på sponsorns önskemål.

2. Innan en klinisk prövning påbörjas är sponsorn skyldig att lämna in en ansökan i laga ordning om tillstånd till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där sponsorn avser att genomföra prövningen.

3. Om den behöriga myndigheten i medlemsstaten meddelar sponsorn motiverade invändningar får sponsorn, vid endast ett tillfälle, ändra innehållet i den ansökan som avses i punkt 2 för att ta vederbörlig hänsyn till invändningarna. Om sponsorn inte ändrar sin ansökan, skall ansökan anses ha avslagits, och den kliniska prövningen får inte påbörjas.

4. Behandlingen av en ansökan om tillstånd i laga ordning från den behöriga myndighet som avses i punkt 2 får inte överstiga 60 dagar. Om den behöriga myndigheten vid utgången av dessa 60 dagar inte har meddelat sponsorn några invändningar mot att prövningen påbörjas, kan sponsorn utgå från att ett påbörjande av prövningen inte möter några invändningar från den behöriga myndighetens sida.

Det får inte beviljas någon förlängning av den tidsfrist som avses i första stycket, utom när det rör sig om prövningar som omfattar de läkemedel som anges i punkt 6.

5. Utan att det påverkar tillämpningen av punkt 6 kan det dock krävas skriftligt tillstånd för påbörjandet av en klinisk prövning av sådana läkemedel som inte godkänts för försäljning i enlighet med direktiv 65/65/EEG och som omfattas av del A i bilagan till rådets förordning (EEG) nr 2309/93, och av andra läkemedel med särdrag avseende vilka en lista skall antas enligt det förfarande som avses i artikel 19.2 i detta direktiv.

Medlemsstaterna skall fortsätta att tillämpa sina nationella förfaranden till dess förteckningen har antagits.

6. För kliniska prövningar som innefattar läkemedel för genterapi och somatisk cellterapi, inklusive xenogen cellterapi, samt alla läkemedel som innehåller genetiskt modifierade organismer krävs skriftligt tillstånd innan prövningarna påbörjas.

7. Beviljandet av detta tillstånd skall inte påverka en eventuell tillämpning av rådets direktiv 90/219/EEG av den 23 april 1990 om innesluten användning av genetiskt modifierade mikroorganismer [1] och rådets direktiv 90/220/EEG av den 23 april 1990 om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön [2].

8. Kommissionen skall i samråd med medlemsstaterna utarbeta och offentliggöra detaljerade riktlinjer för

a) utformningen av och innehållet i den ansökan som avses i punkt 2 och vilka handlingar som skall inges till stöd för ansökan och som rör kvaliteten på och tillverkningen av försöksläkemedlet, toxikologiska och farmakologiska tester, prövningsprotokoll och klinisk information om försöksläkemedlet inklusive prövarens broschyr,

---

[1] EGT L 117, 8.5.1990, s. 1. Direktivet senast ändrat genom rådets direktiv 98/81/EG (EGT L 330, 5.12.1998, s. 13).

[2] EGT L 117, 8.5.1990, s. 15. Direktivet senast ändrat genom kommissionens direktiv 97/35/EG (EGT L 169, 27.6.1997, s. 72).

b) utformningen av och innehållet i sådana ändringsförslag som avses i artikel 8 a avseende väsentliga ändringar av prövningsprotokollet,

c) beskedet om att den kliniska prövningen avslutats.

Artikel 8

Genomförande av en klinisk prövning

Ändringar av genomförandet av en klinisk prövning får göras enligt nedanstående regler.

a) Efter det att den kliniska prövningen påbörjats får sponsorn göra ändringar i prövningsprotokollet. Om det rör sig om väsentliga ändringar, som kan påverka försökspersonernas säkerhet, eller ändra tolkningen av de vetenskapliga dokument som stöder prövningens utförande eller om de är betydelsefulla av något annat skäl, skall sponsorn meddela den eller de berörda medlemsstaternas behöriga myndigheter skälen till att dessa ändringar görs och deras innehåll samt underrätta den berörda etikkommittén eller de berörda etikkommittéerna om detta i enlighet med artiklarna 4 och 7.

   På grundval av de detaljer som avses i artikel 4.3 och i enlighet med artikel 5 skall etikkommittén yttra sig om ändringsförslaget inom 35 dagar från dagen för mottagandet av förslaget i laga ordning. Om yttrandet inte är positivt får sponsorn inte genomföra ändringarna i prövningsprotokollet.

   Om etikkommittén avger ett positivt yttrande och medlemsstaternas behöriga myndigheter inte har gjort några motiverade invändningar mot dessa väsentliga ändringar skall sponsorn fortsätta att genomföra den kliniska prövningen enligt det ändrade prövningsprotokollet. I annat fall skall sponsorn antingen ta hänsyn till invändningarna och till följd därav anpassa den föreslagna ändringen i prövningsprotokollet eller ta tillbaka sitt ändringsförslag.

b) Utan att det påverkar tillämpningen av punkt a skall sponsorn och prövaren i förekommande fall, särskilt om en ny omständighet framkommer angående prövningen eller utvecklingen av prövningsläkemedlet om dessa omständigheter kan hota försökspersonernas säkerhet, vidta brådskande säkerhetsåtgärder som är lämpliga för att skydda försökspersonerna mot en omedelbar fara. Sponsorn skall omedelbart underrätta de behöriga myndigheterna om dessa nya omständigheter och om de åtgärder som vidtagits samt tillse att den etiska kommittén samtidigt underrättas om detta.

c) Inom 90 dagar efter det att en klinisk prövning avslutats skall sponsorn underrätta den eller de berörda medlemsstaternas behöriga myndigheter och etikkommittén om detta. Denna tid skall minskas till 15 dagar om en prövning måste avslutas tidigare än beräknat, och skälen för detta skall klart redovisas.

Artikel 9

Utbyte av information

1. De medlemsstater på vilkas territorium den kliniska prövningen äger rum skall i en europeisk databas som är tillgänglig endast för medlemsstaternas behöriga myndigheter, läkemedelsmyndigheten och kommissionen föra in:

a) uppgifter ur den ansökan om tillstånd som avses i artikel 7.2,

b) eventuella ändringar som görs i ansökan enligt artikel 7.3,

c) eventuella ändringar som görs i prövningsprotokollet enligt artikel 8 a,

d) den etiska kommitténs positiva yttrande,

e) besked om att den kliniska prövningen avslutats,

f) omnämnande av genomförda inspektioner av hur god klinisk sed efterlevs.

2. På en medlemsstats, läkemedelsmyndighetens eller kommissionens underbyggda begäran skall den behöriga myndighet till vilken ansökan om tillstånd lämnats in tillhandahålla all annan information angående den kliniska prövningen i fråga som inte redan har förts in i den europeiska databasen.

3. Kommissionen skall i samråd med medlemsstaterna sörja för att den europeiska databasen fungerar och skall utarbeta och offentliggöra detaljerade riktlinjer för de uppgifter som skall föras in i denna samt för metoderna som skall användas för det elektroniska utbytet av uppgifterna. Vid utarbetandet av de detaljerade riktlinjerna skall strikt hänsyn tas till att uppgifterna skall vara konfidentiella.

Artikel 10

Avbrytande av prövningen eller överträdelser

1. Om en medlemsstat på objektiva grunder anser att villkoren i ansökan om tillstånd enligt artikel 7.2 inte längre är uppfyllda eller om den har tillgång till uppgifter som inger tvivel beträffande den kliniska prövningens säkerhet eller vetenskapliga berättigande kan den tillfälligt avbryta eller förbjuda den kliniska prövningen och skall underrätta sponsorn om detta.

Den berörda behöriga myndigheten skall i sådant fall omedelbart underrätta de övriga behöriga myndigheterna, den berörda etikkommittén, läkemedelsmyndigheten och kommissionen om sitt beslut om tillfälligt avbrytande eller förbud samt om skälen till detta.

2. Om en behörig myndighet på objektiva grunder anser att sponsorn eller prövaren eller någon annan person som medverkar vid prövningen inte längre fullgör sina skyldigheter skall myndigheten omedelbart underrätta denne härom och ange vilka åtgärder han skall vidta för att avhjälpa bristen. Den berörda behöriga myndigheten skall omedelbart underrätta den etiska kommittén, de övriga behöriga myndigheterna och kommissionen om dessa åtgärder.

Artikel 11

Tillverkning och import av prövningsläkemedel

1. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att tillverkningen och importen av prövningsläkemedel skall omfattas av krav på tillstånd. För att erhålla ett sådant tillstånd bör den sökande och senare innehavaren uppfylla åtminstone de krav som motsvarar de krav som skall fastställas enligt det förfarande som avses i artikel 19.2.

2. Medlemsstaterna skall vidta alla åtgärder som är nödvändiga för att innehavaren av ett sådant tillstånd som avses i punkt 1 stadigvarande och fortlöpande skall ha tillgång till minst en person med särskild kompetens som uppfyller de villkor som fastställs i artikel 23 i rådets andra direktiv 75/319/EEG av den 20 maj 1975 om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som gäller farmaceutiska specialiteter [1], som särskilt skall ansvara för att de skyldigheter som anges i punkt 3 utförs.

3. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att den person med särskild kompetens som avses i artikel 21 i direktiv 75/319/EEG, utan att det påverkar hans förhållande till tillverkaren eller importören, inom ramen för de förfaranden som avses i artikel 25 i det direktivet, skall bära ansvaret för att se till

a) när det gäller prövningsläkemedel som har tillverkats i den berörda medlemsstaten, att varje sats av läkemedel har tillverkats och underkastats kontroll i enlighet med de krav som fastställs i kommissionens direktiv 91/356/EEG av den 13 juni 1991 om fastställande av principer och riktlinjer för god tillverkningssed i fråga om läkemedel för humant bruk [2], i enlighet med specifikationerna för produkten och i enlighet med de upplysningar som lämnats enligt artikel 7.2 i detta direktiv,

b) när det gäller prövningsläkemedel som har tillverkats i tredje land, att varje tillverkningssats har tillverkats och underkastats kontroll i enlighet med normer för god tillverkningssed som är åtminstone likvärdiga med de krav som fastställs i kommissionens direktiv 91/356/EEG och i enlighet med specifikationerna för produkten samt att varje tillverkningssats har underkastats kontroll i enlighet med de uppgifter som lämnats enligt artikel 7.2 i detta direktiv,

c) när det gäller ett prövningsläkemedel som skall prövas och som utgör ett jämförelseläkemedel med ursprung i tredje land och som har godkänts för försäljning, i sådana fall då en dokumentation i vilken det intygas att varje tillverkningssats har tillverkats i enlighet med normer för god tillverkningssed som är åtminstone likvärdiga med de ovan nämnda inte kan erhållas, att varje tillverkningssats har underkastats alla analyser, tester eller kontroller som är relevanta och nödvändiga för att fastställa dess kvalitet i enlighet med den information som lämnats enligt artikel 7.2 i detta direktiv.

Detaljerade uppgifter om de förhållanden som skall beaktas vid utvärderingen av produkterna inför frisläppandet av satserna inom Europeiska gemenskapen skall utformas enligt de riktlinjer för god tillverkningssed, särskilt bilaga 13. Dessa uppgifter skall antas i enlighet med det förfarande som avses i artikel 19.2 och offentliggöras i enlighet med artikel 19a i direktiv 75/319/EEG.

Om punkterna a, b eller c har beaktats, skall prövningsläkemedlen befrias från ytterligare kontroller, om de vid importen till en annan medlemsstat åtföljdes av ett intyg om frisläppande av satserna undertecknat av personen med särskild kompetens.

4. Under alla omständigheter skall personen med särskild kompetens i ett register eller ett motsvarande dokument intyga att alla tillverkningssatser uppfyller bestämmelserna i denna artikel. Detta register eller motsvarande dokument skall uppdateras allt eftersom arbetet utförs och stå till förfogande för den behöriga myndighetens tjänstemän under en period som skall fastställas av de berörda medlemsstaterna. Denna period skall under alla omständigheter inte vara kortare än fem år.

5. Den person som, när detta direktiv börjar gälla, i den medlemsstat där han befinner sig utövar den verksamhet i fråga om prövningsläkemedlen vilken åligger en person med särskild kompetens enligt artikel 21 i direktiv 75/319/EEG men som inte uppfyller de villkor som anges i artiklarna 23 och 24 i det direktivet, skall ha rätt att i den berörda medlemsstaten fortsätta med samma verksamhet.

Artikel 12

Märkning

De uppgifter som skall anges åtminstone på det eller de officiella språken i medlemsstaten på den yttre förpackningen till de läkemedel som prövas eller, då sådan saknas, direkt på den primära förpackningen, skall offentliggöras av kommissionen i de riktlinjer för god tillverkningssed för läkemedel som prövas vilka antagits i enlighet med artikel 19a i direktiv 75/319/EEG.

[1] EGT L 147, 9.6.1975, s. 13. Direktivet senast ändrat genom direktiv 93/39/EEG (EGT L 214, 24.8.1993, s. 22).
[2] EGT L 193, 17.7.1991, s. 30.

Artikel 13

Kontroll av överensstämmelsen med god klinisk sed och god tillverkningssed för läkemedel som prövas

1. För att kontrollera att bestämmelserna om god klinisk sed och god tillverkningssed följs skall medlemsstaterna utse inspektörer med uppgift att inspektera de platser som berörs av en klinisk prövning, framför allt prövningsstället eller prövningsställena, tillverkningsstället för prövningsläkemedlet samt alla analyslaboratorier som används under prövningen och/eller sponsorns lokaler.

Inspektionerna skall skötas av den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten, som skall underrätta läkemedelsmyndigheten om dessa; de skall genomföras i gemenskapens namn, och resultatet av dem skall erkännas av alla andra medlemsstater. Samordningen av inspektionerna skall skötas av läkemedelsmyndigheten inom ramen för dess befogenheter enligt förordning (EEG) nr 2309/93. En medlemsstat kan be en annan medlemsstat om hjälp med detta.

2. Efter inspektionen skall en inspektionsrapport upprättas. Denna rapport skall vara tillgänglig för sponsorn, varvid dock de konfidentiella aspekterna skall skyddas. Den kan efter en motiverad begäran göras tillgänglig för de övriga medlemsstaterna, för den etiska kommittén och för läkemedelsmyndigheten.

3. Kommissionen kan på läkemedelsmyndighetens begäran inom ramen för dess befogenheter enligt förordning (EEG) nr 2309/93 eller på begäran av en berörd medlemsstat och efter samråd med de berörda medlemsstaterna begära en ny inspektion om kontrollen av efterlevnaden av bestämmelserna i detta direktiv visar att det råder skillnader mellan olika medlemsstater.

4. Med förbehåll för eventuella avtal mellan gemenskapen och tredje land får kommissionen efter en motiverad begäran från en medlemsstat eller på eget initiativ, eller en medlemsstat föreslå inspektion på prövningsstället, hos sponsorn och/eller hos tillverkaren i tredje land. Inspektionen skall utföras av inspektörer från gemenskapen som har vederbörlig kompetens.

5. Detaljerade riktlinjer för den dokumentation om den kliniska prövningen som utgör en löpande journal över prövningen, för arkiveringen, för inspektörernas kvalifikationer och för inspektionsrutiner för kontroll av att den kliniska prövningen i fråga följer bestämmelserna i detta direktiv skall antas och revideras i enlighet med det förfarande som avses i artikel 19.2.

Artikel 14

Rapportering av incidenter

1. Prövaren skall omedelbart rapportera alla allvarliga incidenter till sponsorn, med undantag för sådana incidenter som enligt prövningsprotokollet eller prövarens broschyr inte kräver någon omedelbar rapport. Den omedelbara rapporten skall följas av detaljerade skriftliga rapporter. Både i den omedelbara rapporten och i de senare rapporterna skall försökspersonerna identifieras genom ett kodnummer.

2. Incidenter och/eller onormala laboratoriesvar som enligt prövningsprotokollet är avgörande för säkerhetsbedömningen skall rapporteras till sponsorn enligt de rapporteringskrav och inom de tidsfrister som anges i prövningsprotokollet.

3. I de fall då det meddelas att en försöksperson avlidit skall prövaren till sponsorn och etikkommittén lämna alla ytterligare uppgifter som begärs.

4. Sponsorn skall föra detaljerade register över alla incidenter som prövarna rapporterar till honom. Dessa register skall överlämnas till de medlemsstater på vilkas territorium den kliniska prövningen utförs på begäran av dessa stater.

Artikel 15

Rapportering av allvarliga biverkningar

1. a) När det gäller misstänkta allvarliga och oförutsedda biverkningar som har medfört eller kan medföra att en försöksperson avlider skall sponsorn se till att alla viktiga uppgifter om detta registreras och snarast möjligt rapporteras till de behöriga myndigheterna i alla berörda medlemsstater samt till den etiska kommittén, dock under alla omständigheter senast sju dagar efter det att sponsorn fått kännedom om detta, och att relevant information om följderna sedan meddelas inom en ny frist på åtta dagar.

b) Alla misstankar om andra allvarliga och oförutsedda biverkningar skall snarast möjligt rapporteras till de berörda behöriga myndigheterna och den berörda etiska kommittén, dock senast inom 15 dagar efter den dag då sponsorn först fick kännedom om dem.

c) Varje medlemsstat skall tillse att alla misstankar som kommit till dess kännedom avseende allvarliga och oförutsedda biverkningar av ett läkemedel som prövas registreras.

d) Sponsorn skall även underrätta övriga prövare.

2. Under den tid som en klinisk prövning pågår skall sponsorn en gång om året till de medlemsstater på vars territorium den kliniska prövningen utförs samt till etikkommittén överlämna en förteckning över alla misstankar om allvarliga oförutsedda biverkningar som har uppkommit under denna tid samt en rapport beträffande försökspersonernas säkerhet.

3. a) Varje medlemsstat skall tillse att alla misstänkta allvarliga och oförutsedda biverkningar av läkemedel som prövas och som den har fått kännedom om omedelbart rapporteras av sponsorn för den kliniska prövningen till läkemedelsmyndigheten.

b) Läkemedelsmyndigheten skall ge medlemsstaternas behöriga myndigheter tillgång till dessa upplysningar som sponsorn rapporterat.

Artikel 16

Riktlinjer för rapporterna

Kommissionen skall i samråd med läkemedelsmyndigheten, medlemsstaterna och berörda parter utforma och offentliggöra detaljerade riktlinjer för hur rapporterna om incidenter eller biverkningar samt reglerna för avkodning när det gäller allvarliga och oförutsedda biverkningar skall sammanställas, kontrolleras och framläggas.

Artikel 17

Allmänna bestämmelser

Detta direktiv påverkar inte sponsorns eller prövarnas civilrättsliga eller straffrättsliga ansvar. Därför måste sponsorn eller ett juridiskt ombud för sponsorn vara etablerad i gemenskapen.

De prövningsläkemedel och i förekommande fall den utrustning som används för att handha dem skall tillhandahållas gratis av sponsorn, om inte medlemsstaterna har fastställt exakta villkor som är tillämpliga i undantagsfall.

Medlemsstaterna skall informera kommissionen om de villkor som de har fastställt.

Artikel 18

Anpassning till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen

Detta direktiv skall anpassas till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen i enlighet med det förfarande som avses i artikel 19.2.

Artikel 19

Kommitté

1. Kommissionen skall biträdas av den ständiga kommitté för humanläkemedel, nedan kallad kommittén, som inrättas genom artikel 2b i direktiv 75/318/EEG i syfte att undanröja de tekniska hindren för handel inom sektorn för farmaceutiska specialiteter.

2. När det hänvisas till denna punkt skall artiklarna 5 och 7 i beslut 1999/468/EG tillämpas med beaktande av bestämmelserna i artikel 8 i det beslutet.

Den tid som avses i artikel 5.6 i beslut 1999/468/EG skall vara tre månader.

3. Kommittén skall själv anta sin arbetsordning.

Artikel 20

Tillämpning

1. Medlemsstaterna skall före den ... (*) anta och offentliggöra de bestämmelser i lagar och andra författningar som är nödvändiga för att följa detta direktiv. De skall omedelbart underrätta kommissionen om detta.

De skall tillämpa dessa bestämmelser senast från och med ... (**)

När medlemsstaterna antar dessa bestämmelser skall bestämmelserna innehålla en hänvisning till detta direktiv eller åtföljas av en sådan hänvisning när de offentliggörs. Närmare föreskrifter om hur hänvisningen skall göras skall varje medlemsstat själv utfärda.

2. Medlemsstaterna skall till kommissionen överlämna texterna till de bestämmelser i nationell lagstiftning som de antar inom det område som omfattas av detta direktiv.

Artikel 21

Ikraftträdande

Detta direktiv träder i kraft samma dag som det offentliggörs i *Europeiska gemenskapernas officiella tidning*.

(*) 24 månader efter det att detta direktiv trätt i kraft.
(**) 36 månader efter det att detta direktiv trätt i kraft.

Artikel 22

Adressater

Detta direktiv riktar sig till medlemsstaterna.

Utfärdat i Bryssel den ...

På Europaparlamentets vägnar	*På rådets vägnar*
Talman	*Ordförande*

RÅDETS MOTIVERING

I. INLEDNING

1. Den 4 september 1997 förelade kommissionen rådet([1]) ett förslag till direktiv om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel.

2. Ekonomiska och sociala kommittén yttrade sig den 28 januari 1998([2]).

3. Europaparlamentet yttrade sig vid första behandlingen den 17 november 1998([3]). Efter Europaparlamentets yttrande förelade kommissionen rådet per brev av den 27 april 1999 ett ändrat förslag([4]).

4. Den 20 juli 2000 antog rådet sin gemensamma ståndpunkt i enlighet med artikel 251 i fördraget.

II. SYFTET MED FÖRSLAGET

5. Syftet med förslaget till direktiv är en rationalisering och tillnärmning av de nationella dokumentations- och administrationsförfarandena vid kliniska prövningar av humanläkemedel genom en enhetlig tillämpning av god klinisk sed.

6. Gemenskapens riktlinjer för god klinisk sed, som har harmoniserats på internationell nivå, är inte av bindande karaktär och tillämpas inte likadant av de olika medlemsstaterna. Denna omständighet medför ofta betydande förseningar i det kliniska forskningsprogrammet, särskilt när det gäller kliniska multicenterprövningar, när samma prövning äger rum i flera medlemsstater samtidigt.

   Det är således viktigt att omvandla gemenskapens principer och riktlinjer till en gemenskapsrättsakt av bindande slag.

III. ANALYS AV DEN GEMENSAMMA STÅNDPUNKTEN

7. Rådets gemensamma ståndpunkt grundar sig i huvudsak på kommissionens ändrade förslag och införlivar i detta avseende, vad beträffar ordalydelse eller anda, de flesta av de ändringar som föreslagits av parlamentet och godtagits av kommissionen.

8. Ett viktigt undantag rör förfarandet vid påbörjandet av en klinisk prövning, som påtagligt har ändrats av rådet (ändringsförslag 13, 15, 18 och 31) med syftet att förenkla och påskynda beslutsprocessen för de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna.

9. Ett annat undantag rör bestämmelserna om skydd av försökspersoner vid kliniska prövningar, särskilt vissa aspekter i samband med barn och förståndshandikappade (ändringsförslag 1, 10 och 28), som rådet och kommissionen bara delvis har kunnat godta, men de båda institutionerna anser att garantierna för skydd av försökspersoner vid kliniska prövningar ändå inte skulle minska (se punkt 21).

10. Kommissionen godkänner alla ändringar som rådet gjort.

([1]) EGT C 306, 8.10.1997, s. 9.
([2]) EGT C 95, 30.3.1998, s. 1.
([3]) EGT C 379, 7.12.1998, s. 27.
([4]) EGT C 161, 8.6.1999, s. 5.

11. Det finns anledning att fästa uppmärksamheten på att kommissionens ändrade förslag innehåller, förutom nya bestämmelser med anledning av parlamentets yttrande, betydande redaktionella ändringar i den ursprungliga texten.

    På samma sätt har rådet tillfört den gemensamma ståndpunkten ett antal ändringar av redaktionell karaktär. Följaktligen har därefter en del av de ursprungliga bestämmelser som Europaparlamentets ändringsförslag hänför sig till omarbetats när det gäller lydelse eller placering.

Ändringsförslag som har godtagits utan ändringar, med mindre redaktionella ändringar eller i princip

12. Rådet godtog ändringsförslag 6, eftersom det kompletterar förteckningen över definitioner i artikel 2 med en definition av ”informerat samtycke”. Den definition som rådet har valt skiljer sig från den definition som Europaparlamentet har föreslagit genom att den också omfattar de personer som inte kan ge sitt samtycke med full sakkännedom.

13. Rådet godtog ändringsförslag 9 rörande definitionen av ”oförutsedd biverkning” i artikel 2 p mot vissa redaktionella ändringar.

14. Rådet godtog den andra delen av ändringsförslag 12 (artikel 4.7) rörande en undantagsmässig förlängning av den tidsfrist på 60 dagar som etikkommittén har för att lämna sitt yttrande när prövningarna berör läkemedel för genterapi, samtidigt som bestämmelsen utvidgades till att omfatta läkemedel för somatisk cellterapi, inklusive xenogen cellterapi.

15. Rådet godtog ändringsförslag 19 (artikel 9.3) rörande strikt hänsyn till att de uppgifter som skall föras in i den europeiska databasen skall vara konfidentiella.

16. Ändringsförslag 21 (artikel 10.1) om skyldigheten att underrätta sponsorn, de övriga behöriga myndigheterna, den berörda etikkommittén och kommissionen, i det fall då prövningen tillfälligt bör avbrytas, godtogs av rådet med tillägg av skyldigheten att underrätta läkemedelsmyndigheten.

17. Rådet godtog likaså ändringsförslag 22 (artikel 10.2) rörande sponsorns skyldighet att ange vilka åtgärder han skall vidta om han inte längre fullgör sina skyldigheter och att underrätta etikkommittén, de övriga behöriga myndigheterna och kommissionen om dessa åtgärder.

18. Rådet godtog i princip ändringsförslag 23, 24 och 25 rörande bestämmelserna om tillverkning och import av prövningsläkemedel (artikel 11).

19. Rådet godtog ändringsförslag 33 som syftar till att uppställa villkor för hur inspektionsrapporten kan användas vid en motiverad begäran (artikel 13.2).

20. Rådet godtog ändringsförslag 27 samtidigt som några redaktionella ändringar tillfördes (artikel 15.1 a–d).

Ändringsförslag som godtogs delvis

21. Rådet godtog delvis ändringsförslag 1, 10 och 28 rörande skydd av försökspersoner vid kliniska prövningar. Det godkände således en del av ändringsförslag 1, som åsyftar en ändring av skäl 2, i form av ett nytt skäl 3.

    Det godtog också de ändringar som föreslagits av artikel 3.1 och artikel 3.2 a rörande försökspersonens rätt till respekt för sin fysiska och mentala integritet.

Rådet införde en definition av operativ natur, av ”informerat samtycke” (artikel 2 j), som motsvarar den definition som finns i konventionen om mänskliga rättigheter och biomedicin.

Rådet kompletterade dessutom bestämmelserna i artikel 3 genom förtydliganden när det gäller villkoren för utövande och tillbakadragande av samtycket (artikel 3.2 a och 3.2 b) och genom skyldigheten att inrätta en kontaktpunkt som kan ge försökspersonen ytterligare information (artikel 3.4).

Ändringsförslag som inte godtogs

22. Ändringsförslag 2 och 3 har blivit överflödiga, eftersom direktivet inte längre omfattar bestämmelser om lokala prövningsställen.

23. Rådet godtog inte ändringsförslag 7 med syftet att i definitionen av ”prövare” ersätta begreppet ”person som ansvarar för” med ”läkare som ansvarar för” (artikel 2 f).

24. Rådet godtog inte att definitionen av ”allvarlig incident eller allvarlig biverkning” kompletteras med den bestämmelse som Europaparlamentet har föreslagit (ändringsförslag 8 – artikel 2 o).

25. Rådet godtog inte strykningen av bestämmelsen om formerna för belöning eller kompensation för den prövare och de försökspersoner som deltar i en klinisk prövning såsom en av grunderna för utformningen av etikkommitténs yttrande (ändringsförslag 11 – artikel 4.3 i).

26. Ändringsförslag 13, 15, 18 och 31 har blivit överflödiga, eftersom det förfarande som rådet valt när det gäller påbörjandet av en klinisk prövning i hög grad skiljer sig från de förfaranden som återfinns både i det ursprungliga förslaget och i det ändrade förslaget till direktiv (artikel 7), (se även punkt 8).

27. Rådet godtog inte ändringsförslag 26 som syftar till att det på förpackningen skall anges att läkemedlet används inom ramen för klinisk prövning och att det inte får saluföras (artikel 12).

28. Rådet godtog inte ändringsförslag 32, där det föreskrivs en strykning av uppgiften att inspektionerna för att kontrollera om god klinisk sed och god tillverkningssed följs skall genomföras ”i gemenskapens namn” (artikel 13.1).